

ICS 11.020

CCS



中国医疗器械行业协会
China Association for Medical Devices Industry

团 体 标 准

T/CAMDI 2401. 4/CD-××××

医疗器械用高分子材料和包装材料老化试 验技术指南 第 4 部分：加速老化温度选择方法

（征求意见稿 CD）

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。

××××-××-××发布

××××-××-××实施

中国医疗器械行业协会 发布

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	2
4. 原理	2
5. 样品制备	6
6. 状态调节	6
7. 加速老化试验温度确定方法	6
附录 A（资料性） 高分子材料热学测试标准清单	11
附录 B（资料性） 高常见的高聚物温度一览表	12
参考文献	14

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 XXXX《医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验技术指南》的第4部分。
T/CAMDI XXXX 拟由五个部分组成：

- 第1部分 老化试验方案设计
- 第2部分 实际老化条件确定
- 第3部分 加速老化试验方法适用性及 Q10 选择
- 第4部分 加速老化温度选择方法
- 第5部分 加速老化湿度选择方法

本文件为 T/CAMDI XXXX 的第4部分。

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：

本文件于 XXXX 年 X 月首次发行。

引 言

T/CAMDI XXXX《医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验技术指南》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、实际老化条件的确定、加速老化试验方法的适用性及老化因子Q10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
- 第2部分 实际老化条件确定
- 第3部分 加速老化试验方法适用性及Q10选择
- 第4部分 加速老化温度选择方法
- 第5部分 加速老化湿度选择方法

本文件为T/CAMDI XXXX的第4部分。

本文件中加速老化温度的选择要首先考虑医疗器械用高分子材料和包装材料（以下简称材料）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_α ）；

注： T_m ：材料的熔化温度； T_g ：玻璃化转变温度； T_α ：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。

加速老化方案制定时选择保守温度，可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，可在医疗器械和无菌屏障系统材料表征的基础上考虑温度上限。温度选择可避免材料发生任何物理转变，以确保材料不会因超出使用范围的极端条件而受损。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，加速老化因子（AAF）就越大，从而加速老化的时间就越短。注意，不能无节制地提高加速老化温度来缩短加速老化时间。过高的温度可能会对材料产生在实时温度或室温下不可能发生的影响。在材料表征基础上，经严格评估后，才能科学的确定加速老化温度（ T_{AA} ）。本文件为加速老化试验前进行材料表征研究，确定加速老化温度提供技术指南。

医疗器械用高分子材料和包装材料老化试验技术指南

第 4 部分：加速老化温度选择指南

1. 范围

本文件给出了医疗器械用高分子材料和包装材料加速老化时的温度选择技术指南。

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考本文件。

2. 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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 1633 热塑性塑料维卡软化温度（VST）的测定
- GB/T 1634.2 塑料负荷变形温度的测定 第 2 部分：塑料和硬橡胶
- GB/T 1634.3 塑料负荷变形温度的测定 第 3 部分：高强度热固性层压材料
- GB/T 2918 塑料试样状态调节和试验的标准环境
- GB/T 9352 塑料 热塑性塑料材料试样的压塑
- GB/T 17037.1 热塑性塑料材料注塑试样的制备 第 1 部分：一般原理及多用途试样和长条试样的制备
- GB/T 19466.1 塑料 差示扫描量热法（DSC） 第 1 部分通则
- GB/T 19466.2 塑料 差示扫描量热法（DSC） 第 2 部分：玻璃化转变温度的测定
- GB/T 33061.11 塑料 动态力学性能的测定 第 11 部分：玻璃化转变温度
- GB/T 36800.2 塑料 热机械分析法（TMA） 第 2 部分：线性热膨胀系数和玻璃化转变温度的测定
- GB/T 37426 塑料试样
- HG/T 3847 硬质橡胶 马丁耐热温度的测定
- ISO 75-2 塑料 负荷变形温度的测定 第 2 部分：塑料和硬橡胶（Plastics - Determination Of Temperature Of Deflection Under Load - Part 2: Plastics And Ebonite）
- ISO 306 塑料 热塑性材料 维卡软化温度的测定（VST）（Plastics — Thermoplastic materials — Determination of Vicat softening temperature （VST））
- ISO 2818 塑料 试样的机加工制备（Plastics. Preparation of test specimens by machining）
- ISO 10724-1 塑料 热固性粉状模塑料注塑试样 第 1 部分：一般原理及多用途试样的制备（Plastics—Injection moulding of test specimens of thermosetting powder moulding compounds（PMCs）— Part 1: General principles and moulding of multipurpose test specimens）
- ASTM D648 在挠曲负荷下塑料边缘位置的挠曲温度的试验方法（Standard Test Method for Melt Flow Rates of Thermoplastics by Extrusion Plastometer）
- ASTM D1525 塑料维卡（Vicat）软化温度的测试方法（Standard Test Method for Vicat Softening Temperature of Plastics）

3. 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

GB/T 36800.2-2018 和 GB/T 19466.2 标准界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

玻璃化转变 glass transition

无定形聚合物或部分结晶聚合物中的无定形区，从黏性态或橡胶态转向硬而脆的状态，或从硬而脆的状态转向黏性态或橡胶态的可逆变化。

3.2

玻璃化转变温度 (T_g) glass transition temperature

无定型聚合物（包括结晶型聚合物中的非结晶局部）由玻璃态向高弹态或者由后者向前者的转变温度。是无定型聚合物大分子链段自由运动的最低温度，也是制品工作温度的上限。发生玻璃化转变的温度范围的近似中点的温度。

注：根据材料的特性及选择的试验方法和测试条件的不同，玻璃化转变温度（T_g）可能和材料已知的 T_g 值不同。

3.3

热变形温度 (HDT) heat deflection temperature

热变形温度是衡量材料耐热性能的重要指标之一，是表达被测物的受热与变形之间关系的参数。对高分子材料或聚合物施加一定的负荷，以一定的速度升温，当达到规定形变时所对应的温度。热变形温度的测试是记录在规定负荷和形变量下的温度。热变形温度是指材料在一定条件下开始发生热变形的最高温度。通常情况下，热变形温度是指材料在一定载荷下开始发生热变形的最高温度。

3.4

马丁耐热温度 Martin's Temperature

马丁耐热温度是指材料在一定条件下能够长时间保持其力学性能和化学性能的最高温度。通常情况下，马丁耐热温度是指材料在空气中长时间使用时的最高温度。

3.5

维卡软化温度 (VST) Vicat softening temperature

是测定热塑性塑料于特定液体传热介质中，在一定的负荷，一定的等速升温条件下，试样被 1 mm² 针头压入 1 mm 时的温度。本方法仅适用于大多数热塑性塑料

4. 原理

4.1 老化原理

4.1.1 目前大部分无菌医疗器械高分子和包装材料的加速老化是根据阿列纽斯化学反应速率函数建立加速老化公式。

4.1.1.1 按式 (1) 计算加速老化因子估计值：

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

式中：

AAF——加速老化因子；

T_{AA} ——加速老化温度，单位为摄氏度（℃）；

T_{RT} ——实际老化环境温度，单位为摄氏度（℃）（有关该温度的选择见本系列文件第 3 部分）；

Q_{10} ：阿列纽斯化学反应速度方程系数（有关该温度的选择见本系列文件第 2 部分）；

4.1.1.2 按式（2）确定加速老化时间：

$$AAT=RT/AAF..... (2)$$

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。

4.1.1.3 AAT：加速老化时间，要想获得 AAT 必须明确以下参数，在明确这些参数的过程中有很多不确定，而这些不确定大多数情况下是通过人为规定而确定下来的，这些人为的规定是否合理？是否有例外？存在多大可能的例外？这些问题应在实施加速老化前予以明确。现在大家普遍认识如下：

- a) Q_{10} 如果在没有其他经确认的合适数据，一般会将老化因子保守的选定为 2 或 1.8。
- b) 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，选定的加速老化温度不能高于材料的热转化温度，由于高于 60℃ 的温度会使聚合系统发生非线性变化的机率较高，所以通常不建议使用高于 60℃ 的加速老化温度，除非是有其他证据证明材料可以耐受更高温度。
- c) T_{RT} 预设的实际储存温度指的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，一般情况下室温是在 20~25℃ 之间，其中 25℃ 是较为保守的温度参数。

4.1.1.4 如何选择 T_{AA} 加速老化温度，在加速老化试验中，所选取的加速老化温度水平应保证不达到改变材料物理特性的临界点。材料表征和组成是建立加速老化温度限值的因素，温度选择宜避免材料发生任何物理转变。首先考虑医疗器械用高分子材料以及和装材料的组成，一些简单的组成可以通过文献查询获得此参数，大部分情况需要考虑医疗器械用高分子材料以及包装材料的表征情况，高分子化合物因热而出现的物理变化（化学变化一般需要更高的温度）的最低温度一般是玻璃化转变温度，但这种情况是有条件的，其仅限于非晶态未添加¹⁾未共混²⁾高分子聚合物。所以一般把开始出现形变的温度定义为出现物理变化开始温度，热变形温度、马丁耐热温度和维卡软化温度都是表征高分子化合物因热而出现的物理变化的最低温度，不同的高分子化合物哪个温度值是最低，受很多因素影响（见 4.2），一般会采取最低值作为表征值，当然这里面也一些理论和经验所遵循（见 7.2）。

4.2 影响高分子材料耐热温度的因素

4.2.1 化学成分是影响耐热温度的最主要因素之一。不同的化学成分会影响材料的热稳定性和热膨胀系数，从而影响马丁耐热温度、热变形温度和维卡软化温度。

注 1)：未添加指制品加工中未添加其他添加剂例如：增塑剂、增强剂等其他助剂。

注 2)：未共混指制品加工中未添加其他高分子材料进行共混改性（物理共混）或共聚，这里不包含原材料本身是经化学嫁接改性的聚合物（化学改性），经化学改性的高分子化合物在这里视为另一种不同类别的高分子化合物而单独考虑。

4.2.2 结构形态也是影响耐热温度的重要因素之一。不同的结构形态会影响材料的热稳定性和热膨胀系数，从而影响马丁耐热温度、热变形温度和维卡软化温度。

4.2.3 加工工艺也是影响耐热温度的重要因素之一。不同的加工工艺会影响材料的热稳定性和热膨胀系数，从而影响马丁耐热温度、热变形温度和维卡软化温度。

4.2.4 使用条件也是属于影响耐热温度的重要因素之一。不同的使用条件会影响材料的热稳定性和热膨胀系数，从而影响耐热温度。

4.3 玻璃化转变温度

4.3.1 高分子聚合物分子有三种形态：非结晶态（线性、不定型）高分子聚合物、结晶性高分子聚合物、部分结晶性高分子聚合物。图 1 给出了三种高分子聚合物定压比热容随温度变化的情况，可以清楚的看到三种不同形态的高分子材料有着显著不同的热力学性质。

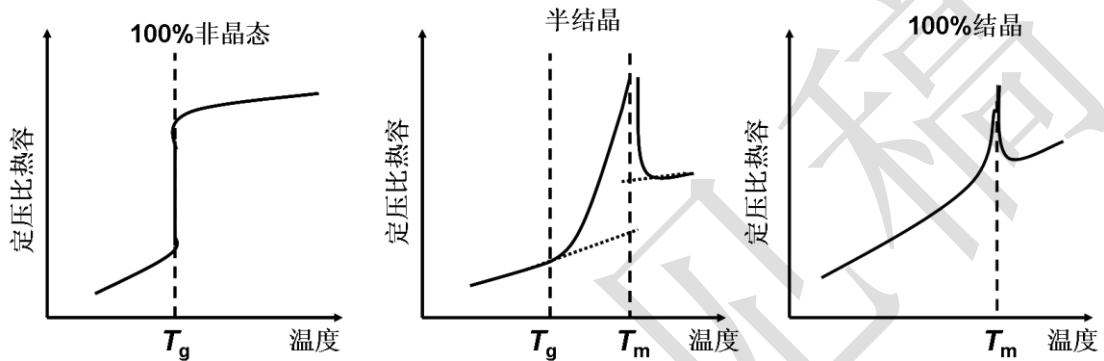


图 1：高分子聚合物定压比热容随温度变化图

4.3.2 非结晶态（线性、不定型）高分子聚合物受热变形图（见图 2）：

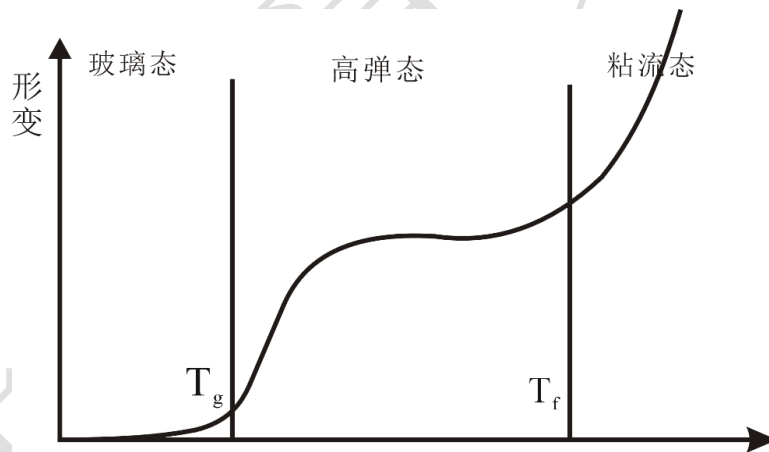


图 2：线性非晶态聚合物的形变—温度曲线

4.3.3 线性非晶相高聚物由于温度改变（在一定应力下），可呈现三种力学状态，即玻璃态、高弹态和粘流态。当温度较高时，大分子和链段都能进行热运动。这时高聚物成为粘流态，受外力作用时，分子间相互滑动而产生形变，除去外力后，不能恢复原状，所以形变是不可逆的，这种形变即为粘性流动形变或塑性形变。出现这种形变的温度为流动温度 T_f ，这种状态即为粘流态（塑性态）。如果把处于粘流态的高聚物逐渐降低温度，粘度也就逐渐增大，最后呈弹性状态，加应力时产生缓慢的形变，解除外力后又能缓慢地恢复原状，这种状态即为高弹态。当温度继续下降，高聚物变得越来越硬，在外力作用时只产生很小的形变这种状态即为玻璃态。一般非晶聚合物，软化点接近于 T_g 。热固性树脂固化物均是非晶相高聚物。

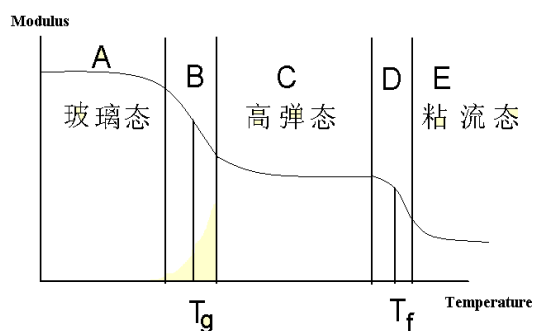


图 3：线形非晶态聚合物的形变—温度曲线

4.3.4 测量玻璃化转变温度常用的方法有：热机械分析法（TMA）、差热分析法（DTA）和差示扫描量热法（DSC）三种。它们的测试方法原理不同，因而测试结果相差较大，不能相比。另外，经过退火（即加热后处理）的树脂制品，玻璃化转变温度会提高。

4.3.5 影响玻璃化转变温度 T_g 的因素：（1）化学结构；（2）共聚和交联；（3）分子量；（4）助剂（增塑剂等）；（5）加工成型条件。

4.4 软化点和热变形温度和马丁耐热

4.4.1 聚合物材料的耐热温度是指在一定负荷下，其到达某一规定形变值时的温度。发生形变时的温度即为塑料的软化点。常用维卡软化温度和马丁耐热以及热变形温度等测试方法测试塑料耐热性能。不同方法的测试结果相互之间无定量关系，它们可用来对不同塑料做相对比较。

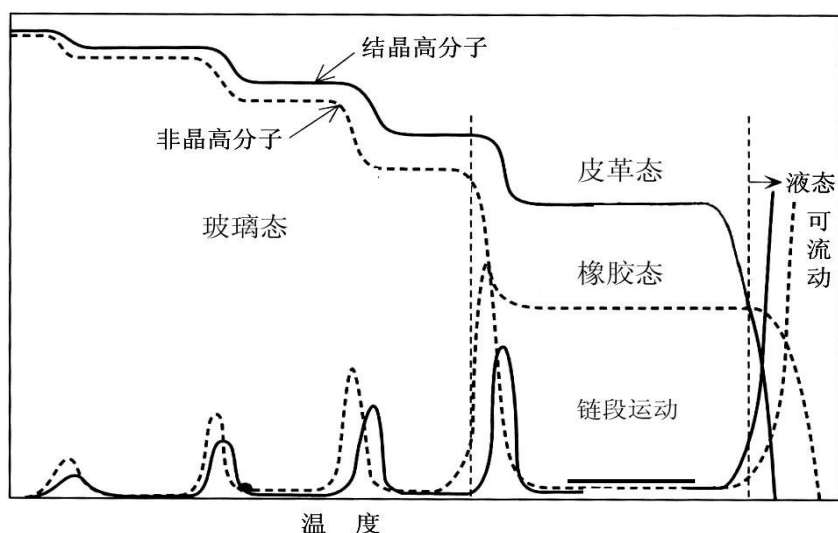


图 4：不同高分子材料温度形变曲线

4.4.2 温度对聚合物的分子运动影响显著。对于典型的线形、非晶态聚合物试样，在一定的时间内对其施加一恒定的外力，其形状将发生变化。逐渐升高温度，重复上述实验，可以观察到聚合物的形变与温度的关系曲线，该曲线称为温度形变曲线或热机械曲线。

4.4.3 衡量塑料制品耐热性能的指标有热变形温度、马丁耐热温度和维卡软化温度三种，其中以热变形温度最为常用。同一种塑料上述三种耐热性指标的关系大致如下：维卡软化温度 > 热变形温度 > 马丁耐热温度例如 ABS。三种耐热温度的相应值分别为：160 °C、86 °C 和 75 °C。常用塑料的耐热性能常见

的高聚物热变形温度/℃、维卡软化温度/℃和马丁耐热温度/℃见附录 B。

4.4.4 热变形温度（全称负荷热变形温度，英文缩写：**HDT**）指对浸在 120℃/h 的升温速率升温的导热的液体介质中的一些尺寸的矩形树脂试样施以规定负荷，试样中点的变形量达到与试样高度相对应的规定值时的温度。需要注意：不同的负荷值所确定的热变形温度值不同，而且没有可比性，所以测定热变形温度值要指出所用规定负荷数值（即所采用的标准）。热变形温度为衡量塑料（树脂）耐热性的主要指标之一。现在世界各地的大部分塑料（树脂）产品的标准中，都有热变形温度这一指标作为产品质量指标。热变形温度不是最高使用温度，最高使用温度根据制品的受力情况及使用要求等综合因素来确定。测量热变形温度的标准很多，国内现在常见的有：中国国标（GB）、美国材料试验学会标准（ASTM）、国际标准化组织标准（ISO）、欧盟标准等，由于各标准所规定的测试方法、单位系统等有所区别，所以测试结果也有所不同的。

4.4.5 维卡软化温度：在测试维卡软化温度时升温速率和载荷的不同分别有四种标准条件。

4.4.6 马丁耐热温度。马丁耐热试验方法是检验塑料（树脂）耐热性的方法之一。1924年由马丁提出，1928年正式用于德国的酚醛塑料检验。后来，其他一些硬质塑料也使用该检验方法。它在欧洲和原苏联使用比较广泛。1970年我国亦发布了该试验方法的国家标准，成为我国早期建立的塑料（树脂）试验方法国家标准中的一个，所以在我国使用历史很长。马丁耐热温度是指试样在一定弯曲力矩作用下，在一定等速升温环境中发生弯曲变形，当达到规定变形量时的温度。热变形温度与马丁耐热都是检验塑料（树脂）耐热性的方法之一，但由于试验方法的本质区别，没有任何可比性，没有转变公式。由于马丁耐热温度的测量是施加悬臂梁式弯曲力矩，操作不太方便；且施加的弯曲力矩数值较大，使很多塑料在加载后的初始挠度就十分可观，因而适用范围受到限制，一般多用于硬质塑料。另外，它使用空气作为传热介质箱体温度分布不均，对试样的传热慢，因而升温速度不宜过快。凡此等等，使这一方法在许多国家没有被采用，在我国也被逐渐的淘汰了。所以在检验塑料（树脂）耐热性时，不能用马丁耐热与热变形温度比较。同时还要注意它们都不是塑料（树脂）的最高使用温度，塑料（树脂）的最高使用温度应根据制品的受力情况及使用要求等因素来确定。另外，热固性树脂经过退火处理，也就是日常所说的加热后处理，会使热变形温度和马丁耐热升高，一般退火处理可以使热变形温度提高 10℃，这就说明在日常使用热固性树脂时加热后处理还是很必要的。

5. 样品制备

5.1 按照 GB/T 9352（或 ISO 2818，若适用）或 GB/T 17037.1 或 ISO 10724-1 或有关协议制备试样。模塑试样测得的试验结果取决于制备试样时使用的模塑条件。应按照有关材料标准或有关方面协议确定模塑条件。使用压塑试样时，厚度方向应为模塑施加力的方向。对于片状材料，试样厚度（通常为片材厚度）应在 3 mm~13 mm 范围内，最好在 4 mm~6 mm 范围。试样还可由 GB/T 37426（试样类别 A1）所规定的多用途试样的中央狭窄部分切取制备。

5.2 由于模塑条件不同而导致的试验结果差异，可通过试验前将试样退火，使之减到最小。由于不同材料要求不同的退火条件，因此，若需要退火时，只能使用材料标准规定或有关方面商定的退火程序。

6. 状态调节

测定前，应按材料相关标准规定或供需双方商定的方法对试样进行状态调节。除非受试材料规范另有要求，状态调节和试验环境应符合 GB/T 2918 的规定。玻璃化转变温度得到的结果受状态调节影响很大。

7. 加速老化试验温度确定方法

7.1 常用高分子聚合物耐热性能分类和处理方法

7.1.1 低耐热类热塑性高分子聚合物：热变形温度小于 100 °C 的高分子材料（树脂）。具体品种有：PE、PS、PVC、PET、PBT、ABS 及 PMMA 等。

7.1.2 中耐热类热塑性高分子聚合物：热变形温度在 100~200 °C 之间的高分子材料（树脂）。具体品种有：PP、PVF、PVDC、PSF 等。

7.1.3 高耐热类热塑性高分子聚合物：热变形温度在 200~300 °C 之间的高分子材料（树脂）。具体品种有：聚苯硫醚（PPS），氯化聚醚，聚芳砜（PAR），PEEK，POB，可熔 PI、氨基塑料，EP，PF，F4 等。

7.1.4 超高耐热类热塑性高分子聚合物：热变形温度大于 300 °C 的一类的高分子材料（树脂）。其种类很少，具体有：聚苯酯、聚苯并咪唑（PBI）、不熔 PI、聚硼二苯基硅氧烷（PBP）、LCP 等。

7.1.5 本文件 7.1.2、7.1.3、7.1.4 部分中的中、高、超高耐热级别的未添加¹⁾未共混²⁾的热塑性材料可直接采用 60 °C 作为加速老化试验温度，也可以通过本文件以下章节的研究方法进行研究，可适当提高加速老化试验温度以减少加速老化时间（国外高于 60 °C 进行加速老化试验的案例很多，有的甚至是在 87 °C 下进行加速老化。）。)

7.1.6 本文件 7.1.1 部分中的低耐热的热塑性高分子材料需按本文件 7.1.7、7.1.8、7.2~7.7 提供的方法考虑材料的耐热性能对加速老化试验温度的影响。

7.1.7 本文件 7.1.2、7.1.3、7.1.4 部分中的中、高、超高耐热级别的热塑性材料中添加了其他添加剂例如：增塑剂、增强剂等其他助剂或在制品加工中添加了其他高分子材料进行共混改性或原材料本身就是经化学嫁接改性的聚合物，需按本文件 7.2~7.7 提供的方法考虑材料的耐热性能对加速老化试验温度的影响。

7.1.8 对于橡胶类和热固性高分子材料（不包含弹性体材料），即使是同一种高分子聚合物，由于结构和组成可能不同，其耐热性能差别可能很大，需按本文件 7.2~7.7 提供的方法考虑材料的耐热性能对加速老化试验温度的影响。

7.2 文献查询和方案确定

7.2.1 非晶态高分子材料和晶态高分子聚合物的识别

7.2.1.1 结晶性聚合物：有明显的熔点，固体时分子呈规则排列。规则排列区域称为晶区，无序排列区域称为非晶区，晶区所占的百分比称为结晶度，通常结晶度在 80 % 以上的聚合物称为结晶性塑料。常见的结晶性塑料有：PE、PP、PA、POM、PBT（聚对苯二甲酸丁二醇酯 Polybutylene terephthalate）、PET（聚对苯二甲酸乙二酯 Polyethylene terephthalate）、PVDF（聚偏氟乙烯）、PTFE、LCP、PPS、PEEK 等。结晶性塑料脆，耐冲击强度下降，延展性较差。结晶使塑料不透明，结晶性塑料透光性差，一般都不透明，结晶性塑料在温度升高时不出现高弹态，温度升高至熔融温度 T_m 时，呈现粘流态。结晶性聚合物加速老化温度确定见本文件 7.2.4 和 7.2.6 部分。

7.2.1.2 非结晶性聚合物：包括 ABS、PS、PC、PMMA、PES、PSU、PPSU、PEI、PAI、PBI、氯乙烯等等。经过加工过的部分结晶性聚合物，例如 PET 和 PBT 等（加工过的高透明的 PET 片材），由于加工塑化后结晶速度太慢，在通常情况下是不能产生结晶的聚合物，因此这种经加工过的 PET 和 PBT 成品属于非结晶性塑料。天然橡胶和顺丁橡胶在低温下可以产生结晶，但在常温下为高弹态的聚合物，因此在常温下使用的产品也可以按非结晶性高分子材料处理，另外热固性树脂固化物均是非晶相高聚物。在外观性状方面，非结晶性塑料透光性好，一般呈透明或半透明状，在力学性能方面，非结晶性塑料相对结晶性塑料更容易应力开裂，如出现裂纹，前者更容易开裂，后者裂纹不容易扩张。热变形方面，一般来说，结晶性塑料较非结晶性塑料热变形温度更高，这只是从结构特点来讲，不能一概而论，如 PI、PAI、PBI 热变形温度就远高于一般结晶性塑料。

7.2.1.3 含部分结晶的非结晶性聚合物：结晶度在 80 % 以下的聚合物成为含部分结晶的非结晶性聚合物。

7.2.2 由非晶态未添加¹⁾未共混²⁾高分子聚合物构成的高分子和包装材料，查该聚合物的 T_g 来确定加速老化试验最高温度：查出该聚合物的玻璃化转变温度 T_g ，加速老化试验最高温度保守选择 $T_{AA}=T_g-13$ (°C)；极限选择 $T_{AA}=T_g-10$ (°C)。

7.2.3 由非晶态未添加有共混高分子聚合物构成的器械和包装材料见 7.3 部分计算 T_g 。加速老化试验最高温度保守选择 $T_{AA}=T_g-13$ (°C)；极限选择 $T_{AA}=T_g-10$ (°C)。

7.2.4 由含部分结晶或结晶的未添加¹⁾未共混²⁾的高分子聚合物构成的高分子和包装材料可以通过查阅物化手册或供应商物化表确定该聚合物的热变形温度 (HDT) 或维卡软化温度 (VST) 确定加速老化试验温度 (见附录 B)。由于热变形温度 (HDT) 和维卡软化温度 (VST) 有多种试验条件的选择，具体选择什么试验条件下的数据，参见 7.5 和 7.6 部分。加速老化试验最高温度保守选择 $T_{AA}=\text{HDT}-13$ (°C) 或 $T_{AA}=\text{VST}-13$ (°C)；极限选择 $T_{AA}=\text{HDT}-10$ (°C) 或 $T_{AA}=\text{VST}-10$ (°C)。

7.2.5 由非晶态有添加或有共混高分子聚合物构成的高分子和包装材料见 7.4 部分测定 T_g 确定加速老化试验温度；也可以按 7.2.6 部分通过测试聚合物的热变形温度 (HDT) 或维卡软化温度 (VST) 确定加速老化试验温度。后者操作要简单很多。

7.2.6 由含部分结晶或结晶的有添加或有共混的高分子聚合物构成的高分子和包装材料见 7.5 和 7.6 部分。

7.2.7 对于硬质橡胶制品，在按 7.5 和 7.6 部分试验时有困难的可参见 7.7 部分。

7.3 计算法

7.3.1 由非晶态未添加有共混高分子聚合物构成的器械和包装材料可通过以下计算公式计算混合物的玻璃化转变温度。

7.3.2 计算公式：

$$\frac{1}{T_g} = \frac{W_1}{T_{g1}} + \frac{W_2}{T_{g2}} + \frac{W_3}{T_{g3}} + \dots$$

T_g ：共混物的玻璃化转变温度（开尔文温度 K）

T_{g1} ：共混物中其中一种高分子聚合物的玻璃化转变温度（开尔文温度 K）

W_1 ：共混物中其中一种高分子聚合物所占的重量百分比

注 1：共混物各个组分比例不确定的不可按上述公式计算，具体方法参见 7.2.5。

注 2：K=°C+273.15。

7.3.3 举例见表 1：

表 1 计算混合物的玻璃化转变温度示例

名称	缩写	T_g (K)	含量 W%	W/ T_g	含量 W%	W/ T_g
丙烯酸	AA	379	2.50%	0.000066	2.50%	0.000066
丙烯酸正丁酯	n-BA	219	46.50%	0.002123	37.70%	0.001721
甲基丙烯酸甲酯	MAA	378	10.00%	0.000265	12.00%	0.000317
苯乙烯	ST	373	41.00%	0.001099	47.80%	0.001282

表 1 计算混合物的玻璃化转变温度示例（续）

名称	缩写	T_g (K)	含量 W%	W/ T_g	含量 W%	W/ T_g
合计			100%	0.003553	100%	0.003386
T_g (K)				281.45		295.30
T_g (°C)				8.3		22.2

注： $T_g(0\text{ }^\circ\text{C}) = T_g(273.15\text{ K})$

7.4 玻璃化转变温度试验法

7.4.1 玻璃化转变温度：是衡量树脂耐热性的一个指标。测量玻璃化转变温度常用的方法有：差示扫描量热法(DSC)(热力学测试方法)(GB/T 19466.1、GB/T 19466.2、ISO 11357)；动态力学分析法(DMA)(力学测试方法)(GB/T 33061.11)；热机械分析法(TMA)(GB/T 36800.2, GB 11998)；膨胀计法、折光率法五种。它们的测试方法原理不同，因而测试结果相差很多，但前两种方法测试结果非常接近，结果一致性非常高，目前文献报道一般以前三种测试方法结果为主，我国采用第一种方法测试最多，很多不同的材料根据第一种测试方法分别给出了相应的测试方法的国家和行业标准。

7.4.2 这些方法都曲线分析法，需要通过测试制作曲线，原理比较复杂，操作也比较繁琐，设备造价也比较高，而且不同的高分子材料可能要根据不同标准的适用范围引用不同的标准，因此本文件建议根据 7.2.5 部分有需要做玻璃化转变温度时可安排第三方检测，如自己安排检测可以参照 7.2.6 部分通过测试聚合物的热变形温度(HDT)或维卡软化温度(VST)确定加速老化试验温度。后者操作要简单很多。

注：玻璃化转变温度测试过程中如出现多个观测值，以最低值为准。

7.5 热变形温度试验法

7.5.1 负荷下热变形温度测定：热变形性能指材料在外力作用下(如重力、弯曲力、剪切力等外力)，由于温度升高而产生变形的一种性能。高分子材料的热变形性往往与其玻璃化转变温度、软化点、熔融等性能有关。为了测量材料随温度上升而发生的变形，最常用的是测定应变—温度曲线的方法。企业里最常用的方法是“马丁耐热试验”、“维卡软化温度试验”和“热变形温度试验”。这三种方法原理基本相同，都是将预定应力作用下的标准试样安放于等速升温体系中，然后测定其到达规定变形时的温度。

7.5.2 热变形温度 Heat deflection temperature(全称负荷热变形温度，英文缩写：HDT)是指对浸在 50 °C/h 或 120 °C/h 的升温速率升温的导热的液体介质中一定尺寸的矩形树脂试样施以规定负荷 1.81 N/mm² 或 0.45 N/mm²，试样中点的变形量到达与试样高度相对应的规定值时的温度。需要注意：不同的负荷值所确定的热变形温度值是不同的，而且没有可比性，所以测定热变形温度值一定要指出所用规定负荷数值(即所采用的标准)。热变形温度是衡量塑料(树脂)耐热性的主要指标之一，反映材料受热与变形之间关系。现在世界各地的大局部塑料(树脂)产品的标准中，都有热变形温度这一指标作为产品质量指标，但它不是最高使用温度，最高使用温度是应根据制品的受力情况及使用要求等综合因素来确定。

7.5.3 测量热变形温度的标准很多，国内现在常见的有：

- ASTM D648 在挠曲负荷下塑料的挠曲温度的试验方法
- ISO 75-2 塑料载荷下挠曲温度的测定 第 2 部分：塑料和硬橡胶
- GB/T 1634.2 塑料负荷变形温度的测定 第 2 部分：塑料和硬橡胶

7.5.4 由于各标准所规定的测试方法、单位系统等有所区别，所以测试结果也有所不同的。

7.5.4.1 GB/T 1634.2 的本部分内容规定了三种使用不同恒定弯曲应力值测定条件。

- a) 使用 1.80 MPa 弯曲应力的 A 法
- b) 使用 0.45 MPa 弯曲应力的 B 法
- c) 使用 8.00 MPa 弯曲应力的 C 法

7.5.4.2 当采用 0.45 N/mm^2 的表面应力时, 试样所受的力比较小, 这样实验的相对误差较大。另外, 采用较小表面应力时, 仅仅对于常温下就比较软质的材料, 才选用小负荷的表面应力。对于热塑性材料和橡胶类材料一般以 GB/T 1634.2 中 1.80 Mpa 下弯曲应力的 A 法录得的数据为准, ASTM D648 也要以和 GB/T 1634.2 方法试验条件相对应的数据为准。对于热固性材料应以 GB/T 1634.3 中 8.0 Mpa 下弯曲应力的 C 法录得的数据为准, ASTM D648 也要以和 GB/T 1634.2 方法试验条件相对应的数据为准, 当然本文 7.2.1.2 部分已经明确热固性树脂聚合物均是非晶相高聚物, 所以这类材料也可以使用测试玻璃化转变温度 T_g 的方法确定老化试验温度。

7.5.5 不论何种材料, 按照不同测试方法得到的结果确实存在一定差别, 且有着相同的规律: GB/T 1634.2 (平放) < GB/T 1634.2 (侧立) < ASTM D648 (侧立)。对于同一种塑料, 比如尼龙, 1.82 测出的温度一般情况下要比 0.45 的低。对某些对压力敏感的更是如此。

7.5.6 热变形温度和维卡软化温度是在一台设备上测定的。

7.6 维卡软化温度试验法

7.6.1 常用试验方法

- a) ASTM D1525 塑料维卡 (Vicat) 软化温度的测试方法
- b) GB/T 1633 热塑性塑料维卡软化温度 (VST) 的测定
- c) ISO 306 塑料热塑材料维卡软化温度的测定

7.6.2 GB/T 1633 标准规定了四种测定热塑性塑料维卡软化温度 (VST) 的试验方法

- a) A_{50} 法: 使用 10 N 的力, 加热速率为 $50 \text{ }^\circ\text{C/h}$ 。
- b) B_{50} 法: 使用 50 N 的力, 加热速率为 $50 \text{ }^\circ\text{C/h}$ 。
- c) A_{120} 法: 使用 10 N 的力, 加热速率为 $120 \text{ }^\circ\text{C/h}$ 。
- d) B_{120} 法: 使用 50 N 的力, 加热速率为 $120 \text{ }^\circ\text{C/h}$

7.6.3 GB/T 1633 标准规定的四种方法仅适用于热塑性高分子材料, 所测得的是热塑性高分子材料开始迅速软化的温度。标准中仅阐述了测试的方法步骤等, 未作明确规定测试条件如何选择, 针对不同的材料需查询相应的材料规范, 材料规范中一般有明确的要求。有争议时仲裁方法为 B_{50} 法, B_{50} 法是最保守的数值。

7.7 马丁耐热温度

7.7.1 马丁耐热温度的测试方法有多种, 其中最常用的是热失重法和热机械分析法。热失重法是通过将样品加热至一定温度, 然后在空气中进行热失重实验, 测定样品的质量变化率, 从而确定马丁耐热温度。热机械分析法则是通过对样品进行热机械分析, 测定样品的热膨胀系数和热变形温度, 从而确定马丁耐热温度。

7.7.2 在按一定速度等速升温加热空气内试样承受一定的弯曲应力, 测量试样自由端使加荷杠杆臂端产生规定下降高度时的温度, 并以之作为评价高分子材料高温变形趋势的方法。测试标准: HG/T 3847 可对塑料、尼龙、橡胶、电缆料等高分子材料进行耐热温度的测试。

附录 A
(资料性)
高分子材料热学测试标准清单

序号	测试项目	ASTM 标准	ISO 标准	国标
1	Melt-Mass Flow Rate (MFR) 质量流动速率	ASTM D1238	ISO 1133-1	GB/T 3682.1
2	Melt Volume-Flow Rate (MVR) 体积流动速率	ASTM D1238	ISO 1133-1	GB/T 3682.1
3	Deflection Temperature of Plastics 热 变形温度	ASTM D648	ISO 75-2	GB/T 1634.1
4	Vicat Softening Temperature of Plastics 维卡软化温度	ASTM D1525	ISO 306	GB/T 1633-2000
5	Solid Electrical Insulating Materials 热失重温度	ASTM D3850		
6	Rubber-Compositional Analysis 热失重温度	ASTM D6370		
7	玻璃化转变温度		ISO 11357-1	GB/T 19466.2
8	熔点		ISO 11357-1	GB/T 19466.3
9	Crystallization Temperature 结晶温度		ISO 11357-1	GB/T 19466.3
10	DSC 法 Heat of Crystallization 结晶 热		ISO 11357-3	GB/T 19466.3
11	DSC 法 Heat of Fusion 熔融热		ISO 11357-3	GB/T 19466.3
12	热膨胀系数 coefficient of thermal expansion	ASTM D696		
13	热传导系数 Thermal Conduction Coefficient	ASTM C518	ISO 8301-91	
14		ASTM C177		
15	PVC 类聚合物热稳定性试验 Thermal Stable property of PVC		ISO 305	GB 2917.1
16	Thermal Stable property of PE, PP PE, PP 热稳定性试验		ISO 4577	
17	Thermal Stable property of Unsaturated Polyester 不饱和聚酯热稳定性试验			GB 7193

附录 B
(资料性)
高常见的高聚物温度一览表

B.1 常见高聚物热变形温度、维卡软化温度、马丁耐热温度

序号	常见的高聚物	热变形温度/℃	维卡软化温度/℃	马丁耐热温度/℃
1	ABS	86	160	75
2	EVA	—	64	—
3	HDPE	80	120	—
4	LCP	315	315	—
5	LDPE	50	95	—
6	PA1010	55	159	44
7	PA6	58	180	48
8	PA66	60	217	50
9	PBT	66	177	49
10	PC	134	153	112
11	PET	70	—	80
12	PI	360	300	—
13	PMMA	100	120	—
14	POM	98	141	55
15	PP	102	110	—
16	PPO	172	—	110
17	PPS	240	—	102
18	PS	85	105	—
19	PSF	185	180	150
20	PTFE	260	110	—

B.2 低压和高压高聚合物采用 ASTM D648 标准测试时变形温度对比

序号	名称	热变形温度 (低压)	热变形温度 (高压)
1	ABS	95	84
2	ACRYLIC	99	91
3	CA	81	71
4	CAB	85	74
5	CAP	88	78
6	CLEAR ABS	89	83
7	Flame Retardant PP	110	70
8	High Heat Resistance PP	135	70
9	Homo-polymer PP	105	65
10	K-RESIN	85	77

低压和高压高聚合物采用 ASTM D648 标准测试时变形温度对比（续）

序号	名称	热变形温度（低压）	热变形温度（高压）
11	LCP+30%GF	265	265
12	m-PPO	92	80
13	PA 6	180	65
14	PA 66	220	75
15	PA66+13%GF	240	230
16	PA66+33%GF	250	245
17	PBT+20%GF	217	193
18	PBT+30%GF	220	195
19	PC	138	131
20	PC/ABS	104	95
21	PCT+30%GF	275	247
22	PCTA	73	65
23	PCTA+15%GF	259	202
24	PCTG	74	65
25	PES	208	195
26	PET	67	62
27	PET+30%GF	239	217
28	PETG	70	64
29	Polyster Elastomer	90	49
30	POM（Co-）	160	110
31	POM（Homo-）	170	124
32	PP+30%GF	165	155
33	PPS	260	260
34	PSU	179	167
35	PVC	70	67
36	SAN	92	80

参 考 文 献

- [1] GB/T 1634.1 塑料 负荷变形温度的测定 第1部分：通用试验方法
- [2] GB/T 2917.1 以氯乙烯均聚和共聚物为主的共混物及制品在高温时放出氯化氢和任何其他酸性产物的测定 刚果红法
- [3] GB/T 3682.1 塑料 热塑性塑料熔体质量流动速率(MFR)和熔体体积流动速率(MVR)的测定 第1部分：标准方法
- [4] GB/T 7141 塑料热老化试验方法
- [5] GB/T 7142 塑料长期热暴露后时间-温度极限的测定
- [6] GB/T 7193 不饱和聚酯树脂试验方法
- [7] GB/T 11998 塑料玻璃化转变温度测定方法热机械分析法
- [8] GB/T 19466.3 塑料 差示扫描量热法(DSC) 第3部分：熔融和结晶温度及热焓的测定
- [9] GB/T 19633.1 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
- [10] GB/T 40396 聚合物基复合材料玻璃化转变温度试验方法动态力学分析法(DMA)
- [11] YY/T 0681.1 无菌医疗器械包装试验方法 第1部分：加速老化试验指南
- [12] 无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则(2022年修订版)
- [13] ISO 1133-1 Plastics - Determination of the melt mass-flow rate (MFR) and melt volume-flow rate (MVR) of thermoplastics Part 1: Standard method
- [14] ISO 8301 Thermal insulation — Determination of steady-state thermal resistance and related properties — Heat flow meter apparatus
- [15] ISO 11357-1 Plastics - Differential scanning calorimetry (DSC)- Part 1: General principles)
- [16] ISO 11357-3 Plastics. Differential scanning calorimetry (DSC) . Part 3: Determination of temperature and enthalpy of melting and crystallization
- [17] ASTM C177 Standard Test Method for Steady-State Heat Flux Measurements and Thermal Transmission Properties by Means of the Guarded-Hot-Plate Apparatus
- [18] ASTM C518 Standard Test Method for Steady-State Thermal Transmission Properties by Means of the Heat Flow Meter Apparatus
- [19] ASTM D696 Standard Test Method For Coefficient Of Linear Thermal Expansion Of Plastics Between 30° C And 30° C With A Vitreous Silica Dilatometer
- [20] ASTM D1238 Standard Test Method for Melt Flow Rates of Thermoplastics by Extrusion Plastometer
- [21] ASTM D3850 Standard Test Method for Rapid Thermal Degradation of Solid Electrical Insulating Materials By Thermogravimetric Method (TGA)
- [22] ASTM D6370 Standard Test Method for Rubber — Compositional Analysis by Thermogravimetry (TGA)
- [23] AAMI TIR 17-2017 Compatibility of materials subject to sterilization
- [24] ASTM F1980-2021 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices

《医疗器械用高分子材料和包装材料老化技术指南 第4部分：加速老化温度选择方法》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技术指南 第4部分：加速老化温度选择方法》列入“2024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

本文件名称为《医疗器械用高分子材料和包装材料老化技术指南 第4部分：加速老化温度选择方法》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标准化技术委员会秘书处召集了安徽和美瑞医用包装材料有限公司、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、南微医学科技股份有限公司、苏州苏大卫生与环境技术研究所有限公司、奥力拓医用包装材料（苏州）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、广西壮族自治区医疗器械检测中心、黑龙江省药品检验研究院、四川省药品检验研究院、江西省医疗器械检测中心、无锡市宇寿医疗器械有限公司、甘肃省医疗器械检验检测所参与起草。接受任务后，安徽和美瑞医用包装材料有限公司闫宁立即着手开始组织收集与高分子材料和包装材料温度相关的测试标准及相关资料，起草了标准草案。

2024年元月27日安徽和美瑞医用包装材料有限公司闫宁建立标准起草小组工作微信群。

2024年3月1日在江苏省江阴桃园山庄巴塞罗纳厅召开了2024年团体标准第一次工作组会议。会议主要内容为：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。

2024年7月4日在山西太原晋丽呈睿轩酒店召开了第二次团体标准工作组会议。会议对标准进行逐一讨论，讨论和确定了标准的名称，修改了部分前言和引言的内容，也修改了正文标准中语言语气表达上的问题。

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技术指南 第4部分：加速老化温度选择方法》

（二）产品介绍

本文件适用于医疗器械用高分子材料和包装材料。

(三) 国内现状

国内暂无《医疗器械用高分子材料和包装材料老化技术指南 第4部分：加速老化温度选择方法》相关的文件。

(四) 标准内容说明

1. 标准起草背景

1.1 加速老化是基于高分子材料老化过程与环境温度变化的模拟试验，即高分子材料所经历的环境温度每增加10°C，大约会使高分子材料老化的化学反应速率增加一倍。结合高分子材料的实际存储环境，选择一个高于实际存储的温度来模拟材料的老化进程，缩短产品货架寿命研究的时间。由于大部分无菌医疗器械和初包装材料的货架寿命通常在两年甚至更久，为了缩短产品验证和上市周期，加速老化常被选择用来做医疗器械注册前的产品有效期的试验方法²。GB/T 19633.1-2015标准指出：实时老化研究数据可用之前，加速老化试验数据视为医疗器械和无菌屏障系统有效期声明的充分证据。

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

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

AAT：加速老化时间；

RT：期望或要求的实际时间；

Q₁₀：阿列纽斯化学反应速度方程系数；

T_{AA}：加速老化温度，单位为摄氏度（°C）；

T_{RT}：环境温度，单位为摄氏度（°C）。

1.3 AAT：加速老化时间，要想获得AAT必须明确以下参数，在明确这些参数的过程中有很多不确定，而这些不确定大多数情况下是通过人为规定而确定下来的，这些人为的规定是否合理？是否有例外？存在多大可能的例外？这些问题应在实施加速老化前予以明确。现在大家普遍认识如下：

- a) Q₁₀如果在没有其他经确认的合适数据，一般会将老化因子保守的选定为2或1.8。
- b) T_{AA}加速老化温度的选择首先要考虑医疗器械材料以及包装材料的表征情况，选定的加速老化温度不能高于材料的热转化温度，由于高于60°C的温度会使聚合系统发生非线性变化的机率较高，所以通常不建议使用高于60°C的加速老化温度，除非是有其他证据证明材料可以耐受更高温度。
- c) T_{RT}预设的实际贮存温度指的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，一般情况下室温是在20~25°C之间，其中25°C是较为保守的温度参数。
- d) 湿度是另一个问题，不在计算公式里面，但必须包含在老化计划里面，这个问题目前比较混乱，本身标准的各个版本就不同，所以大家引入的就更混乱。

2. 本标准起草的内容说明

2.1 鉴于目前对该标准的认识情况，我们提出本指南文件，供大家在实施这个标准时如何选择加速老化温度予以参考（其他指南，例如有关湿度等问题，我们会陆续推出有关指南文件）

2.2 指南文件做准备按如下内容编制

2.2.1 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，这个在计划之初是可以明确的，但实时老化必须分阶段进行性

能验证，否则，一旦老化终点出现性能试验不合格，整个老化试验将前功尽弃

- 2.2.2 Q_{10} : 温度升高或降低 10°C 的老化因子根据标准描述, Q_{10} 如果在没有其他经确认的合适数据, 一般会将老化因子保守的选定为2。实际上, 这个参数叫“阿列纽斯化学反应速度方程系数”, 选择2就一定保守吗? 这里有两个问题会出现:
- 只有高分子聚合物发生因“时间和热”积累因素造成的退行性化学反应时候, 这个系数才可能适用, 其他材料可能不适用, 一般来说凡是在退行性反应中有氧参与的都不适用, 那么什么材料会发生有氧参与的时间热积累退行性反应呢? 原则上只要分子中有不饱和化学键的都有可能发生有氧参与的“时间热积累”退行性反应, 由此可见这个标准现已被严重的扩大范围的滥用。因此在应用这个加速老化标准之前必须经过红外光谱或其他手段分析被测物质的化学结构, 如果分子结构中明显存在不饱和和脂肪键, 这种情况必须实施有氧热老化试验方案, 可参见GB/T 7141 (ASTM D5510)《塑料热老化试验方法》, 其他不饱和化学键也要根据实际情况加以研究。
 - 被测物质的结构分析了阿列纽斯化学反应速度方程系数取2就一定保险吗? 可以说是90%保险, 因为这类化学反应的这个系数90%的可能是在1.8-2.2之间, 但那10%呢? 理论上讲, 发生“时间热积累”退行性化学反应是因为分子的热运动造成的, 根据碰撞理论, “时间热积累”会使分子间的碰撞加剧, 导致化学反应速度加快, 这个加快是符合阿列纽斯化学反应速度方程的, 但我们常用的有些高分子材料分子中含有大量的侧链结构 (例如聚丙烯和聚氯乙烯), 这些物质老化是由自由基引发的, 一般来说光比热更容易引发自由基反应, 即使是“时间热积累”造成的, 请问自由基反应阿列纽斯化学反应速度方程系数在1.8-2.2之间吗? 根据一般化学常识, 这类高分子材料宜根据GB/T 7142 (ISO 2578)《塑料长期热暴露后时间-温度极限的测定》确定产品的老化时间。
- 2.2.3 T_{RT} : 环境温度, 即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, 理论上讲, 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, T_{RT} 预设的实际贮存温度宜选择 $20-25^{\circ}\text{C}$ 之间的温度, 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存储环境下的温度, 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, 加速老化试验老化试验报告期会缩短, 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。此温度的确定应该考虑产品实际存储环境下的温度, 也可以结合同类产品和材料的历史研究数据。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。新版本强调选择更高的室温或环境温度将产生更长、更保守的加速老化持续时间, 并有助于创建加速老化数据, 以验证与一系列存储温度条件的相容性。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范围上限对齐。综上所述, 这也是个不确定因素, 并直接导致老化时间选择是否合理?
- 2.2.4 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_{α}); 注: T_m : 材料的熔化温度; T_g : 玻璃化转变温度; T_{α} : 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。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。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, 而这在实际时间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。在材料表征基础上选择加速老化温度

(T_{AA})。按下列指南选择老化温度：

- a) 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，在考虑材料的热转化温度的基础上， T_{AA} 宜低于材料的任何转化温度（热转化温度）或低于无菌屏障系统的形变温度。比如，选择的温度宜至少比材料的 T_g 低 10°C （更多的信息详见AAMI TIR 17-2017）。
- b) T_{AA} 通常不建议使用高于 60°C 的温度，因为许多聚合系统可能会发生像百分结晶度、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），所以通常不建议使用高于 60°C 的加速老化温度，除非是有其他证据证明材料可以耐受更高温度。我们一般企业做老化试验时一般都是根据以前标准里的描述人为选择 $50-60^{\circ}\text{C}$ 作为老化试验温度，而我们的分子材料一般很少使用单一牌号的高分子化合物，很多是共混，架接改性或添加了很多各种添加剂的混合物， $50-60^{\circ}\text{C}$ 对于我们是否合理？是否已经超过我们所述的“保守温度”，还是我们本可以选择更高的温度以加快我们的试验进程，我们全然不知，进行材料有关耐热方面的表征研究才是我们选择老化试验温度的依据。
- c) 可接受试验温度的极限偏差为 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 。
- d) 由于加速老化方案中产品的货架寿命是基于 2.0 的保守老化因子 (Q_{10})，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。值得注意的是，可能会出现由于设备故障、断电等意外情况，导致在加速老化过程中，产品放置温度短期低于加速老化温度的，如果出现低于老化温度的偏离，可以通过延长加速老化放置时间来进行补偿；如果出现长时间温湿度偏离情况，应评估由于条件偏离给无菌屏障系统以及器械带来的影响。
- e) 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。
- f) 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。
- g) 由此可见，加速老化方案需选择老化温度，这是一个非常重要的不确定因素，老化温度宜根据高分子材料的表征研究结果，作为建立加速老化温度上限的依据。本指南文件为在分子材料老化试验前进行分子材料表征，确定加速老化温度提供技术指南。

2.2.5 湿度：关于加速老化试验中关于湿度参数的选择三个版本三种说法

- a) 在参考旧版标准（ASTM F1980-2007）选择老化参数时，时常会考虑使用短期/瞬时暴露（ ≤ 72 小时）状态下的参数作为老化的极限参数，目的是挑战最坏的情况下，包装材料仍能保持相应的接受准则。也就是把实时老化湿度作为加速老化湿度。
- b) 在新版标准（ASTM F1980-2016附录C中）认为ASTM F1980-2007把实时老化湿度作为加速老化湿度，是基于绝对水含量一致，即绝对湿度对等，而不是相对湿度。这引发了一系列的问题，包括不同温度下相对湿度和绝对湿度的换算问题等等。
- c) 在最新版标准（ASTM F1980-2021）认为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， $50-60^{\circ}\text{C}$ ）、较低的相对湿度水平（例如， $< 30\% \text{ RH}$ ）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，导致加速老化效期会比实时老化效期长。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效期会比实时老化效期短。因此在新标准中，明确了湿度的范围，以 45-55% 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45–55% RH的条件是否对所有材料都适合吗？答案是否定。

2.3 综述

综上所述，三个版本三个说法，说明国外标准也是在实施过程中不断的发现问题，不断的改进中，事实上湿度作为无菌屏障系统或其材料以及医疗器械或其材料储存条件的一部分，我们需要考虑无菌屏障系统或医疗器械本身材料整个生命周期的使用条件，包括运输方式及已知的储存方式，来最终确定加速老化时的湿度参数。这也是标准中最基本的原则，只是这个原则需要先有研究报告，才能确定老化试验条件，我们之所以简单的规定以上的具体条件，是为了减少实际工作中的工作量而已，但这种简化为很多企业带来方便的同时，也给一些使用条件比较特殊的产品带来验证失败或验证条件比实际条件更宽泛，造成注册困难的局面，关于这一问题，我们另外单独形成文件予以说明。

注1：加速老化试验一般用于高分子材料的，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。

注2：ASTM F1980-21《无菌屏障系统和医疗器械加速老化试验指南》2021版本才明确该方法从只适用“无菌屏障系统”改为“无菌屏障系统和医疗器械”都适用。我国现行的YYT0681.1是2018版本的。

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技术指南：第4部分：加速老化温度选择方法可以提供医疗器械制造商和医疗器械包装制造商提供加速老化温度设定的准确性，确保用加速老化评估医疗器械和医疗器械包装的有效期更接近真实值。具体验证报告详见附件。

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

无

五、 与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系

本标准与国外有关的现行法律、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

无重大意见分歧。

七、 其他应予说明的事项

无。

标准修订工作组

2024年7月15日

参考文献

- [1] GB/T 7141-2008 塑料热老化试验方法
- [2] GB/T 7142-2002 塑料长期热暴露后时间-温度极限的测定
- [3] 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
- [4] YY/T 0681.1-2018 无菌医疗器械试验方法 第1部分：加速老化试验指南
- [5] 无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则（2022年修订版）
- [6] ISO 2578-1974 Plastics - Determination of time-temperature limits after prolonged exposure to heat 塑料长期热暴露作用后时间和温度极限的测定（标准作废，未查到最新版 有一个 KS M ISO 2578-2022
- [7] ASTM D5510-1994（2001）Standard Practice for Heat Aging of Oxidatively Degradable Plastics 氧化可降解塑料的加热老化规程（标准作废，未查到更新后的标准）
- [8] AAMI TIR 17-2017 Compatibility of materials subject to sterilization（最新版是2017）
- [9] ASTM F1980-2007 医疗器械和无菌屏障系统的加速老化试验标准指南
- [10] ASTM F1980-2016 医疗器械和无菌屏障系统的加速老化试验标准指南
- [11] ASTM F1980-2021 医疗器械和无菌屏障系统的加速老化试验标准指南