



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0616.2—2016

一次性使用医用手套 第2部分：测定货架寿命的要求和试验

Medical glove for single use—Part 2: Requirements and testing for
shelf life determination

2016-01-26 发布

2017-01-01 实施

前 言

YY/T 0616《一次性使用医用手套》分为两个部分：

——第1部分：生物学评价要求与试验；

——第2部分：测定货架寿命的要求和试验。

本部分为 YY/T 0616 的第2部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分参考 EN 455-4:2009《一次性使用医用手套 第4部分：测定货架寿命的要求和试验》制定。

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。

本部分由国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心归口。

本部分起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心、山东康力医疗器械科技有限公司、山东恒信检测技术开发中心。

本部分主要起草人：孙海鹏、张鹏、白冰、韩超。

引 言

医用手套预期用作感染原传播的屏障。为确保其有效性,手套有必要适合于手形,不透水且有足够的物理强度,使其在使用中不发生故障。医用手套的国家标准¹⁾给出了这些要求。

本标准要求制造商在产品上市前进行稳定性试验,以估计任何新的或有技术改进的手套的货架寿命,并同时实际时间稳定性研究。实际时间稳定性试验可看作是要求制造商对上市后产品进行监督的内容。这些要求预期确保制造商有足够的证据支持其产品上市前货架寿命的声明,这些数据还可提交给监管机构评审。

1) 这些标准包括 GB 7543、GB 10213、GB 24786 和 GB 24787 等。

一次性使用医用手套

第 2 部分：测定货架寿命的要求和试验

1 范围

YY/T 0616 的本部分规定了一次性使用手套货架寿命的要求。同时也规定了标签和与所用试验方法有关的信息公开的要求。

本部分适用于现有的、新的以及设计有重大变化的产品。没有可用老化数据的现有设计宜在合理的时间段内产生出数据。

本部分未规定批量大小。需注意很大的批量在流通和控制中的困难。推荐的一个生产批的最大数量为 500 000。

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 19633(所有部分) 最终灭菌医疗器械的包装

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

阿列纽斯公式 Arrhenius equation

活化能(E_A)、绝对温度(T)和降解反应速率常数 $[k(T)]$ 之间的关系式。

注：橡胶产品的货架寿命基于化学反应速率的阿列纽斯原理进行预测。阿列纽斯公式有以下基本形式：

$$k(T) = A \cdot e^{\frac{-E_A}{RT}}$$

式中：

A ——常数，单位为每分钟(min^{-1})；

E_A ——活化能，单位为焦耳每摩尔(J/mol)；

R ——通用气体常数($8.314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)；

T ——绝对温度，单位为开尔文(K)；

$k(T)$ ——降解过程的速率常数，单位为每分钟(min^{-1})。

阿列纽斯公式的另一种表述形式是：

$$\ln k(T) = \ln A - \left(\frac{E_A}{RT} \right)$$

物理性能降至阈值所需时间与速率常数 $k(T)$ 成反比。

3.2

销售包装 consumer package

预期流通至消费者处，含多副手套或一副手套的包装。

注：例如无菌产品的初包装(剥开型包装)或非无菌产品的分配盒。

3.3

失效日期 expiry date

声称手套在该日期后不应再使用的日期。

3.4

批 lot

相同设计、颜色、形状、规格和配料,基本上在同一时间、用同一过程、同一规范的原材料、常用的设备和同一类型的单包装容器包装的手套的集合。

3.5

货架寿命 shelf life

从制造日期到声明的失效日期之间的时段。

3.6

重大变化 significant change

预期能适度影响医疗器械的安全性或有效性的变化。

注:可包含以下任一变化:

- a) 制造过程、设施或设备;
- b) 制造质量控制程序,包括用于器械或材料的质量控制、纯度和无菌的方法、试验或程序;
- c) 器械的设计,包括其性能特征、操作原理和材料的规范;
- d) 器械的预期用途,包括任何新的或扩展用途,任何器械禁忌症的增加或删除,以及用于确定失效日期的时间段
的任何变化。

3.7

阈值 threshold value

试验性能的最大值或最小值。

4 要求

4.1 总则

医用手套按制造商提供的说明进行贮存至其货架寿命的终端之前,应符合相关标准的要求。

制造商应测试货架寿命内预期会有所改变的产品性能。这些性能应包含但不限于扯断力、扯断伸长率、不透水性和无菌手套的包装完整性。本标准规定了在任何新产品或配方或过程有重大变化的产品上市前确定医用手套货架寿命的方法。

由于在产品上市前完成实际老化时间研究不可行,基于动力学原理的加速稳定性研究可用于确定临时的货架寿命。所确定的临时的货架寿命应被实际时间研究所证实。

加速老化所确定的货架寿命不应超过三年。制造商的有关支持货架寿命的数据应能按要求得到。

4.2 货架寿命和抗降解性

在一个新的或有重大改变的产品上市前,本标准要求的:

——按 5.1 描述的完整的实际时间研究来确定货架寿命或;

——按 5.1 描述的实际时间研究来确定货架寿命应已开始,以及按(5.2)描述的加速老化研究应已结束。

推荐在制造商规定的产品的具体贮存条件(如 25 ℃)下确定货架寿命。制造商应说明温度条件下的货架寿命或失效日期。加速老化研究(5.2)应与确定货架寿命的实际时间(5.1)所用手套的批次相同。

注:平均动力学温度的指南见 GB/T 2918。

4.3 产品变化

当产品有任何重大变化时,制造商应重新确定货架寿命。

4.4 标签

货架寿命末期标签的易读性应仍符合 YY/T 0313。

4.5 无菌屏障完整性

对于无菌产品,GB/T 19633 系列的要求适用。需注意维持产品在给出的货架寿命期间的无菌性。

注:取决于使用的包装材料,在加速老化试验中,包装材料可能不能承受用于预测货架寿命的某些提升的温度。在这种情况下,建议在较低温度下进行加速老化试验。

4.6 贮存条件

制造商应向最终使用者提供贮存指导。这些可以印在消费包装或提供的随附文件上。

5 试验方法

5.1 实际时间货架寿命的确定

应使用附录 A 中给出的方法或经确认与附录 A 等效的方法进行实际时间研究,来确定货架寿命。

如果实际老化时间表明了比加速老化时间更短的货架寿命,那么制造商应向相关监管机构报告。制造商应根据实际时间研究修改货架寿命。对于市售手套,实际时间稳定性研究应在货架寿命要求的完整周期内完成。

5.2 加速货架寿命的确定

实际时间研究完成之前,应用加速稳定性研究评估货架寿命。对于制造商确定的温度下的标称货架寿命期内,应用这一研究产生的数据支持手套满足第 4 章要求的声明。

注 1: GB/T 7142 给出了温度选择的指南。

注 2: 附录 B 给出了加速研究方法的示例和数据分析。附录 C 给出了确定配方或生产工艺发生重大改变的产品货架寿命的试验方法。

6 试验报告

试验报告应至少包含以下信息:

- a) 依据的相应标准;
- b) 样品描述:
 - 1) 试验材料的完整识别;
 - 2) 试样的尺寸和制备方法,引用相关标准;
 - 3) 选择的性能,引用相关标准;
 - 4) 选择性能的阈值;
 - 5) 试样状态调节的时间和温度;
- c) 老化条件的细节;
- d) 试验数据和根据相关标准的分析;
- e) 被证实的货架寿命的声明。

附 录 A

(规范性附录)

实际时间稳定性研究测定货架寿命的方法

A.1 原理

对于预期货架寿命周期,销售包装中的手套在制造商定义的温度(如 25 ℃)下存放,然后对其符合性进行试验。

注:25 ℃是温带气候的平均动力学温度。

A.2 程序

应将足够数量的手套(取自至少三批装在销售包装中的手套,或装在剥开型包装中的无菌手套)存放到指定的环境中,以一年或更少的时间间隔,按相关产品标准的规定(包括技术要求和抽样方案)对其评价。对于无菌手套,还宜对其包装完整性进行评价。

各批不可相混,各批应分别进行试验,各批应分别报告结果。对于所描述的时间间隔,应每一批都符合所有的试验要求,才能使声称的货架寿命成立。

注:强烈推荐存放的手套数量要留够余量,以便重新试验或增加时间点之所需。

A.3 货架寿命声明的确定

完成 A.2 后,声称的货架寿命应不超过手套符合本标准要求的试验周期,且不超过五年。

附录 B

(资料性附录)

进行和分析加速老化研究的指南

B.1 原理

加速老化研究可用于估计临时的货架寿命。本资料性附录描述了开展实际时间老化试验的同时,可在产品上市前进行加速老化研究以评估货架寿命的通用方案。也提供了用阿列纽斯公式分析这些研究预测临时货架寿命的指南。

B.2 背景

开始加速老化研究之前,宜考虑适用于制成手套的材料类型的具体降解机制。例如,有些材料可能表现出很好的耐热和耐氧化降解的特性,但如果不防潮就有可能因水解而迅速降解。加速老化研究通常在升高的温度下进行,以加速降解,但其他潜在的重要因素(如湿度)也需要考虑到。

还宜认识到使用高温可能会导致观察到与室温环境下普通老化不同的结果。例如,一些热塑材料在典型加速老化研究中所用的较高温度下可能表现出过度软化或部分熔化。对于一些天然橡胶胶乳的配方,有证据表明温度超过 50 °C 降解机制会变化。这可能会限制某些类型手套的温度范围。

手套的货架寿命可能受限于除材料强度退化外的其他因素。例如,材料模量可能增加,货架寿命可能由于手套变得过度硬脆而有限。在这种情况下,可能更适合于监测除强度以外的模量。

由于使用加速老化方法测定货架寿命存在固有的误差和不确定性,货架寿命声明宜限制在最长 3 年。

B.3 进行加速老化研究的程序

B.3.1 临时货架寿命的初步研究和估计

开展初步研究先要确立温度对产品降解速率的影响,然后估计产品的货架寿命。对取自 3 个生产批中的带销售包装的手套,在所选择的温度的烘箱内进行存放。在合适的时间间隔内,从烘箱内取出手套样品,并相关标准测定扯断力和任何比较手套特性的其他试验,如可伸展性或弹性模量。

推荐至少使用 4 个升高温度。推荐每个温度至少 5 个时间点,研究宜持续至少 120 d,180 d 更好。推荐每个时间/温度点至少测试 7 副手套。

注:每个加速老化时间点结束后宜在合适的状态调节时间(推荐 16 h~144 h)内进行试验。

如果结果要与手套实际时间稳定性数据进行对比,则与其相同数量的样本宜同时进行存放。

用 B.4、B.5 和 B.6 中描述的一个或多个程序,估计在 25 °C (或制造商规定的其他贮存温度)条件下的临时货架寿命。

B.3.2 临时货架寿命估计的验证

用初步研究得到的数据,选择一个或多个预期与 25 °C (或制造商规定的其他贮存温度)估计的产品货架寿命引起同样程度降解的老化时间和温度的组合。该老化条件宜选择能够复现初步研究所预测的 25 °C 下的破坏模式。假设已经得到一个合理的阿列纽斯坐标图,并且可以得到活化能可靠的估计,则

用阿列纽斯转移因子选择基准条件最为方便。为了方便起见,老化温度可选择 70 ℃(如适宜)和 50 ℃。

注 1: 该验证性研究可以在初步研究完成前开始,但宜有一个合适的时间延迟以能使初步研究的数据得以收集和分析,来确定宜在何时对确认的样品进行测试。

注 2: 本附录所引证的例子,估计的活化能为 142 kJ/mol, 50 ℃下 22 d, 60 ℃下 5 d 以及 70 ℃下 1 d 将等同于 25 ℃ 5 年。

从三个生产批中带销售包装的手套中取样。如果该验证性研究是在初步研究开始后的两个月内开始,那么宜使用同样的三批进行初步加速老化研究。否则宜使用新的手套批。将试样在所选择的老化温度下存放至所选择的时间。测试样品是否符合相关标准的要求。对于无菌手套,还宜对其包装完整性进行评价。

如果在所选择的老化温度下存放所需时间后,产品符合相关标准的要求,则证实对临时货架寿命的估计。

B.4 估计临时货架寿命的加速老化数据的分析

对于很多产品,货架寿命可用阿列纽斯公式由加速老化研究的数据推算出来。GB/T 20028 给出了该程序的详细信息。宜首先考虑阿列纽斯公式的应用。B.5 给出了如何构建阿列纽斯坐标图的详细信息。

也可用一些其他的方法或按制造商的监管机构规定的方法分析加速老化数据的结果。一个有效的方法是将性能变化与已由实际时间研究确定了货架寿命的类似配方的手套进行比较。制造商不限于任何加速老化研究分析的具体方法,并鼓励其研究各种方法的有效性。

B.5 阿列纽斯公式对加速老化数据的应用

B.5.1 背景

对很多化学反应,其反应发生速率随温度的变化符合阿列纽斯公式:

$$k(T) = A \cdot e^{\frac{-E_A}{RT}} \quad \dots\dots\dots (B.1)$$

式中:

A —— 常数;

E_A —— 活化能;

R —— 气体常数(8.314 J · mol⁻¹ · K⁻¹);

T —— 绝对温度,单位为开尔文(K);

$k(T)$ —— 特定化学反应的速率常数,单位为每分钟(min⁻¹)。

可以看出,反应达到规定阈值所需时间与速率常数 $k(T)$ 成反比。因此,阿列纽斯公式也可用达到规定阈值所需时间, $t_{(x\%)}$ 表示成:

$$\frac{C}{t_{(x\%)}} = A \cdot e^{\frac{-E_A}{RT}} \quad \dots\dots\dots (B.2)$$

式中:

C —— 常数。

两边取 log 值并整理,式(B.2)变为:

$$\ln t_{(x\%)} = \frac{E_A}{RT} - \ln \frac{A}{C} \quad \dots\dots\dots (B.3)$$

如果假设发现潜在的化学变化和观察到的物理性能变化之间有直接的关系,那么公式(B.3)也可作为物理性能达到规定阈值所需时间的模型。

如果阿列纽斯公式适用,那么公式(B.3)可得到由 $\ln t_{(x\%)}$ 对 $1/T(K^{-1})$ 组成的坐标系上的一条直线。假设得到了这条直线,那么就很容易外推这条线,并确定目标温度下发生预先确定程度的变化所需时间。活化能 E_A 可由识别的线的斜率容易地计算出来:

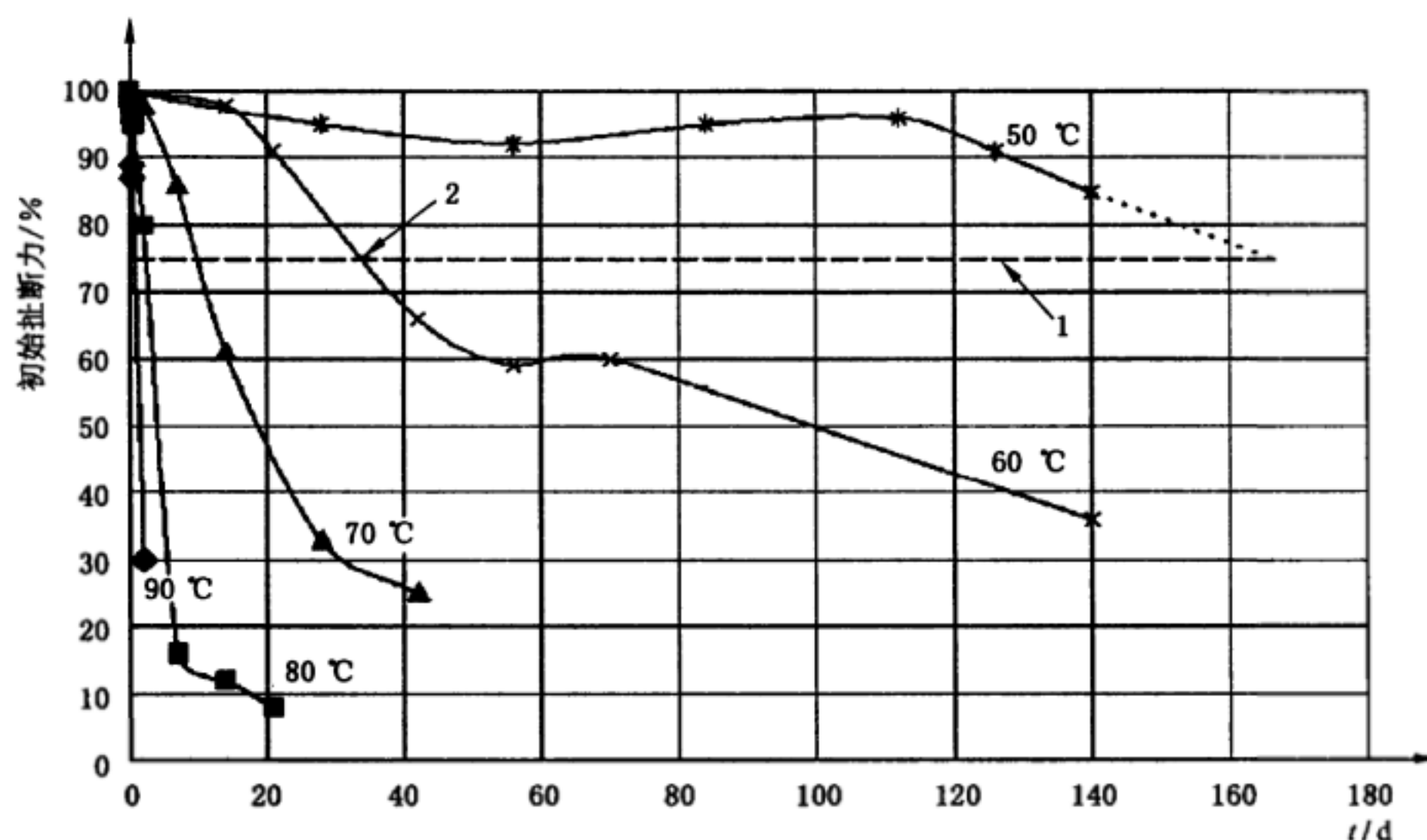
$$m = \frac{E_A}{R} \quad \dots\dots\dots (B.4)$$

式中:

m ——线的斜率。

B.5.2 估计达到规定阈值所需时间

绘制阿列纽斯坐标图的第一阶段是确定各温度下要用多长时间物理性能达到预定的阈值。理想情况下,该阈值宜代表手套不符合第4章规定的要求前可容许的最大变化,但这并不一定总是可行的,尤其是在低温以及材料具有良好稳定性的情况下。与之相比,初始值与阈值之差相对背景变化宜足够大,这样才可以精确估计时间。有可能有必要对较低老化温度下得到的数据进行外推,以确定达到阈值的时间。假设阈值为初始扯断力的75%,图B.1给出了这是如何完成的。



说明:

1——75%阈值;

2——60 °C达到阈值的时间。

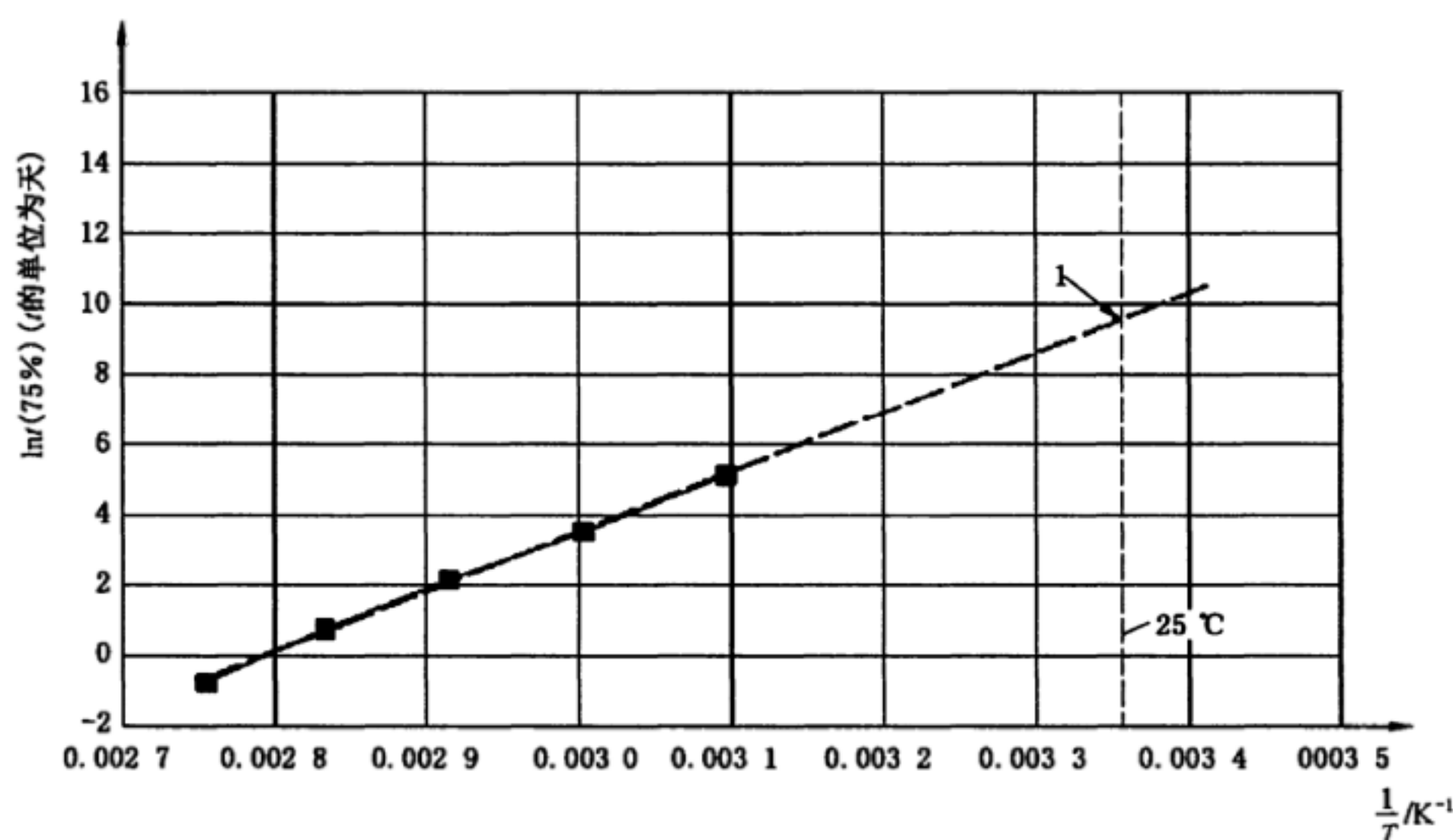
注: 如果可以使用线性回归的方法使一条直线通过该数据,则通常更容易估计达到规定阈值的时间。为达此目的,可以先对数据进行合理的转换。很多化学过程遵守一级动力学,即变化速率与考虑的变量的瞬时值成比例。如果一项具体性能的变化率遵循一级动力学,那么性能的自然对数对时间的坐标图为一 条直线。

图 B.1 评估达到规定阈值的时间

在某些老化过程中,降解速率可能会发生突然的变化,例如当所有的抗氧化剂都已消耗时。如需要对达到规定阈值的时间进行推算时,则宜考虑这种影响的可能性。

B.5.3 构建阿列纽斯坐标图并估计活化能

通过绘制研究中性能达到规定阈值所需时间的自然对数 $\ln t_{(x\%)}$ 与绝对温度倒数的阿列纽斯坐标图。典型的坐标图如图B.2所示。



说明:

1——外推到 25 °C。

注: $E_A = 141.9 \text{ kJ/mol}$, $y = 17\,071x - 47.71$, $R^2 = 0.998\,7$ 。物理性能降至图 B.2 中 75% 的预估时间为 25 °C 时 39 年。

图 B.2 假设 75% 的扯断力阈值的阿列纽斯坐标图

在某些情况下阿列纽斯坐标图可能不是线性的。已探索出一些非线性阿列纽斯坐标图分析的方法,预计随着制造商和监管机构对实际时间数据的累积,本标准的下一版本将会开发出统一的方法。必须要强调的是,任何试图由非线性阿列纽斯公式外推货架寿命都会带来很高的风险,在此条件下的任何估计,制造商宜持保守态度。制造商宜努力确保在研究所用温度范围内物理性能以恒定的方式变化。在某些情况下根本不可能使用阿列纽斯关系。

尽管发现很多化学反应的典型活化能实际值变异性很大,但平均为 83 kJ/mol。与所用材料的热和/或氧化降解有关的活化能的公开值可以在科学文献中得到。

B.6 天然橡胶胶乳手套时间-温度叠加法的应用

B.6.1 时间-温度叠加法的背景

另一种表示加速老化数据的方法是用 Barker[1,2], Gillen[3]和其他人描述的时间-温度叠加坐标图。该方法基于阿列纽斯公式并广泛应用于科学文献来表示聚合材料的加速老化数据。在这个方法中每个温度下的时间值通过与阿列纽斯转移因子 a_T 相乘,被转化为一个基准温度下等同的时间, a_T 由阿列纽斯公式得到:

$$a_T = e^{\frac{E_A}{R} \left(\frac{1}{T_{\text{ref}}} - \frac{1}{T_{\text{age}}} \right)} \quad \dots\dots\dots (\text{B.5})$$

式中,

E_A ——活化能;

R ——气体常数($8.314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$);

T_{ref} ——基准温度(实际贮存温度),单位为开尔文(K);

T_{age} ——老化温度,单位为开尔文(K)。

绘制各老化温度下得到的物理性能对应于各自转化时间的坐标图。如果老化性能改变遵从阿列纽斯公式,且活化能采用正确值,就会得到一条单一曲线。在基准温度下的任一老化期后的手套的性能都

可以从绘制的曲线上读出。

考虑中的具体材料的活化能可按 B.5 的描述进行估计或从科学文献处获得。

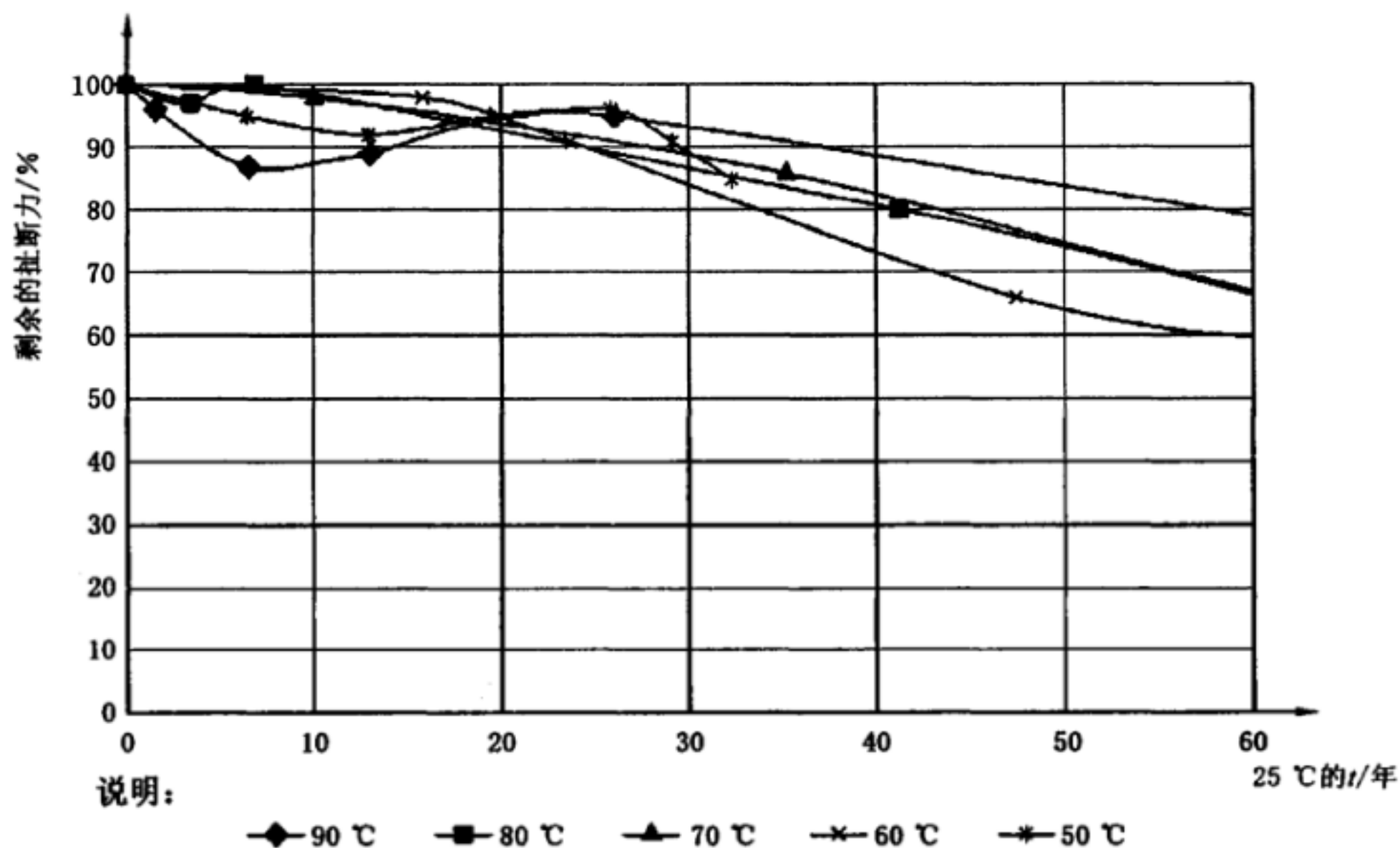
活化能不能确定的情况下,例如由于阿列纽斯图为非线性,特定温度间隔的转移因子通常可用最小二乘法计算。更多信息见 GB/T 20028。

B.6.2 建立时间-温度叠加图的程序

优先从 B.5 所描述的阿列纽斯图中确定所用具体材料的活化能。也可使用文献中的值。对每个老化温度用 25 ℃ 作为基准温度,由公式(B.5)计算转移因子 α_T 的值。

- 对每组老化数据,即时间和温度的组合,通过时间值与适当老化温度的转移因子相乘计算转化时间。
 - 绘制平均物理性能(扯断力或扯断伸长率)对适当转化时间的坐标图。
- 注:每项性能宜独立绘制曲线。
- 为有利于随后对图的理解,坐标图中可包含标准差。也可以对叠加图上显示各时间点不符合要求的手套的数量给出说明。
 - 由坐标图和样品的变异性或标准差估计货架寿命期。货架寿命期是 25 ℃ 时物理性能跌至极限值所需时间,期间手套仍将符合相关标准。

图 B.3 给出了时间-温度叠加图的示例(基于图 B.1 的数据)。



注:如果在产品不能达到规定要求前允许扯断力降低 20%,那么货架寿命将超过 30 年。允许的最大货架寿命 3 年也因此可以被证实。

图 B.3 时间-温度叠加图

附 录 C
(资料性附录)
重大变化的产品货架寿命的确定

C.1 背景

产品配方或生产工艺发生重大变化对货架寿命产生影响时,以下程序可用于估计临时货架寿命。进行以下描述的试验前,宜对手套是否符合相关标准的要求进行测试。

C.2 原理

附录 A 要求的实际时间稳定性研究未完成时,制造商可通过以下条件下证实改变后的产品的性能降低程度不比原产品大来建立规定的贮存和流通条件下的临时货架寿命:

- a) 在 70 ℃贮存 7 d 后;
- b) 在 50 ℃贮存 90 d 后。

C.3 程序

从三批改变后产品和三批原始产品取带销售包装的手套或剥离型包装的无菌手套。应在 C.2 条描述的条件下储存,测试其是否符合相关标准的要求。对于无菌手套,还宜对其包装完整性进行评价。

如果改进的手套性能降低程度不比原来的手套大,则可在通过附录 A 的实际时间验证前假定原设计的货架寿命可行。

C.4 试验报告

试验报告应按本标准的第 6 章。

参 考 文 献

- [1] L R Barker. J. nat Rubb. Res., 2(4), 210-213 (1987)
 - [2] L R Barker. J. nat Rubb. Res., 5(4), 266-274 (1990)
 - [3] Gillen KT, Clough RL, Wise J., Extrapolating Accelerated Thermal—Aging Results: A Critical Look at the Arrhenius Method. Polymer Preprints 1993;34(2):185
 - [4] GB/T 2918 塑料 状态调节和试验的标准环境(ISO 291:2008)
 - [5] GB/T 7142 塑料 长期热暴露作用后温度-时间极限的测定(ISO 2578:1993)
 - [6] GB 7543 一次性使用灭菌橡胶外科手套
 - [7] GB 10213 一次性使用医用橡胶检查手套
 - [8] GB/T 20028 硫化或热塑性橡胶 使用寿命和最高温度的估计
 - [9] GB 24786 一次性使用聚氯乙烯医用检查手套
 - [10] GB 24787 一次性使用非灭菌橡胶外科手套
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
一 次 性 使 用 医 用 手 套
第 2 部分:测定货架寿命的要求和试验
YY/T 0616.2—2016

*

中 国 标 准 出 版 社 出 版 发 行
北 京 市 朝 阳 区 和 平 里 西 街 甲 2 号 (100029)
北 京 市 西 城 区 三 里 河 北 街 16 号 (100045)
网 址 www.spc.net.cn
总 编 室:(010)68533533 发 行 中 心:(010)51780238
读 者 服 务 部:(010)68523946
中 国 标 准 出 版 社 秦 皇 岛 印 刷 厂 印 刷
各 地 新 华 书 店 经 销

*

开 本 880×1230 1/16 印 张 1 字 数 24 千 字
2017 年 1 月 第 一 版 2017 年 1 月 第 一 次 印 刷

*

书 号: 155066·2-31067 定 价 24.00 元



YY/T 0616.2—2016