

1555

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0464—2019
代替 YY 0464—2009

一次性使用血液灌流器

Disposable hemoperfutor

2019-10-23 发布

2020-10-01 实施

国家药品监督管理局 发布



目 次

| | |
|---------------------------------|----|
| 前言 | I |
| 1 范围 | 1 |
| 2 规范性引用文件 | 1 |
| 3 术语和定义 | 1 |
| 4 分类与型号命名 | 1 |
| 5 要求 | 2 |
| 6 试验方法 | 3 |
| 7 标志与说明书 | 7 |
| 8 包装、运输、贮存 | 8 |
| 附录 A（规范性附录） 血液灌流器微粒含量测定方法 | 9 |
| 参考文献 | 11 |

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准代替 YY 0464—2009《一次性使用血液灌流器》。本标准与 YY 0464—2009 相比,除编辑性修改外,主要技术变化如下:

- 修改了术语和定义(见第 3 章,2009 年版第 3 章);
- 修改了分类与命名(见第 4 章,2009 年版第 4 章);
- 增加了血液进出端与管路的连接要求(见 5.2);
- 增加了充填吸附剂含量要求(见 5.3);
- 修改了微粒脱落的试验方法(见附录 A,2009 年版附录 A);
- 修改了化学制样方法(见 6.6.1,2009 年版 6.4.1);
- 明确了热原检验液制样方法(见 6.9,2009 年版 6.5.3);
- 增加了细菌内毒素含量要求(见 5.10);
- 增加了吸附性能要求的注(见 5.12,2009 年版 5.7);
- 吸附性能的取样方法增加了直接称取恒重后的吸附剂供选择(见 6.12.1,2009 年版 6.7.1);
- 增加了有效期性能要求(见 5.14);
- 删除了检验规则(见 2009 年版第 7 章);
- 修改了标志与说明书要求(见第 7 章,2009 年版第 8 章);
- 修改了贮存要求(见 8.3,2009 年版 9.3)。

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。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国医用体外循环设备标准化技术委员会(SAC/TC 158)归口。

本标准起草单位:广东省医疗器械质量监督检验所、珠海健帆生物科技股份有限公司。

本标准主要起草人:叶晓燕、何晓帆、张广海、罗洁伟、杜鸿雁、才建华、田冶。

本标准所代替标准的历次版本发布情况为:

- YY 0464—2003;
- YY 0464—2009。

一次性使用血液灌流器

1 范围

本标准规定了一次性使用血液灌流器的术语和定义、分类与型号命名、要求、试验方法、标志与说明书及包装、运输、贮存。

本标准适用于采用活性炭或吸附树脂等吸附剂的一次性使用血液灌流器(以下简称灌流器),灌流器配合血液净化装置供血液灌流使用,清除病人体内内源性和外源性药物、毒物及代谢产物。

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 191 包装储运图示标志(GB/T 191—2008,ISO 780:1997,MOD)

GB/T 13074 血液净化术语(GB/T 13074—2009)

GB/T 14233.1—2008 医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分:化学分析方法

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分:风险管理过程中的评价与试验(GB/T 16886.1—2011,ISO 10993-1:2009,IDT)

GB/T 16886.4 医疗器械生物学评价 第4部分:与血液相互作用试验选择(GB/T 16886.4—2003,ISO 10993-4:2002,IDT)

GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价 第5部分:体外细胞毒性试验(GB/T 16886.5—2017,ISO 10993-5:2009,IDT)

GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价 第10部分:刺激与皮肤致敏试验(GB/T 16886.10—2017,ISO 10993-10:2010,IDT)

GB/T 16886.11 医疗器械生物学评价 第11部分:全身毒性试验(GB/T 16886.11—2011,ISO 10993-11:2006,IDT)

中华人民共和国药典(2015年版)

3 术语和定义

GB/T 13074界定的术语和定义适用于本文件。

4 分类与型号命名

4.1 分类

灌流器可分为活性炭型与树脂型等两类。

4.2 型号命名

灌流器规格以吸附剂体积(mL)命名。



5 要求

5.1 外观

灌流器的外壳应透明(或半透明),内外壳表面光洁,液体通道内不应有肉眼可见的杂质。

5.2 血液进出端与管路的连接

灌流器血液进出端与管路的连接应无泄漏。

5.3 充填吸附剂含量

灌流器充填吸附剂的量不低于生产企业标称值的 90%。

5.4 血室容量

灌流器的血室容量应在生产企业规定的范围内。

5.5 微粒脱落

灌流器 100 mL 洗脱液中 $15\ \mu\text{m}\sim 25\ \mu\text{m}$ 的微粒数应不超过 200 个,大于 $25\ \mu\text{m}$ 的微粒数应不超过 100 个。

5.6 化学性能

5.6.1 还原物质(易氧化物)

20 mL 检验液与同批空白液消耗高锰酸钾溶液 [$c(\text{KMnO}_4)=0.002\ \text{mol/L}$] 的体积之差应不超过 2.0 mL。

5.6.2 金属离子

5.6.2.1 当用原子吸收分光光度计(AAS)或相当的方法进行测定时,检验液中钡、铬、铜、铅、锡的总含量应不超过 $1\ \mu\text{g/mL}$,镉的含量应不超过 $0.1\ \mu\text{g/mL}$ 。

5.6.2.2 当用比色法测定时,检验液所呈现的颜色应不超过质量浓度 $\rho(\text{Pb}^{2+})=1\ \mu\text{g/mL}$ 的标准对照液。

5.6.3 酸碱度

检验液与同批空白对照液 pH 之差应不超过 1.5。

5.6.4 蒸发残渣

50 mL 检验液蒸发残渣的总量应不超过 2 mg。

5.6.5 紫外吸光度

检验液的吸光度应不大于 0.1。

5.7 生物学评价

按 GB/T 16886.1 的规定进行生物学评价。

5.8 无菌

灌流器应无菌。

5.9 热原

灌流器应无热原。

5.10 细菌内毒素含量

灌流器的细菌内毒素含量应小于 0.25 EU/mL。

5.11 密封性能

灌流器血室应能承受的正压为 100 kPa。

5.12 吸附性能

吸附性能根据吸附物质的不同由生产企业说明书确定,吸附性能的量化指标,应在生产企业规定的范围内。

注:生产企业可根据产品特点增加吸附项目。

5.12.1 对戊巴比妥钠的吸附性能

按照 6.12.1 进行试验,戊巴比妥钠(代表小分子物质)的浓度的下降率应在生产企业规定的范围内。

5.12.2 对肌酐的吸附性能

按照 6.12.2 进行试验,肌酐(代表体内代谢物质)的浓度的下降率应在生产企业规定的范围内。

5.12.3 对维生素 B₁₂的吸附性能

按照 6.12.3 进行试验,维生素 B₁₂(代表中分子量物质)的浓度的下降率应在生产企业规定的范围内。

5.13 耐高温性能

灌流器在 0 °C~50 °C 范围内不应有变形和破裂。

5.14 有效期

按照有效期的规定,产品的性能应在有效期内得到保证。

6 试验方法

6.1 外观

以正常或矫正视力观察,在平均照度为 300 lx~750 lx 且无放大条件下观察,应符合 5.1 的要求。

6.2 血液进出端与管路的连接

将灌流器与适用的管路连接,依据 6.11 检验连接处是否有泄漏。

6.3 充填吸附剂含量

取灌流器内湿态吸附剂,置于量筒内,加适量水,待吸附剂沉降静止半小时后,吸附剂上表面所对应的量筒刻度为吸附剂体积。

6.4 血室容量

将脱气实验用水充入血室,避免夹杂气泡,放置 60 min,采用加压空气(约 50 kPa)将血室内的水排出,用通用量具测量,应符合 5.4 的要求。

6.5 微粒脱落

按附录 A 进行检测,应符合 5.5 的要求。

6.6 化学性能

6.6.1 检验液制备

取一灭菌后的灌流器按产品说明书规定的生理盐水量组装并预冲。将产品和玻璃烧瓶连成一封闭循环系统,玻璃烧瓶加生理盐水至 250 mL,温度保持在 $(37\pm 1)^{\circ}\text{C}$,通过蠕动泵作用于一段 2 m 以下的血液循环管路上,使生理盐水以 1 L/h 的流量循环 2 h,取 50 mL 循环液稀释至 1 000 mL 备用。

取同体积生理盐水,不装样品同法制备空白对照液。

6.6.2 还原物质(易氧化物)

按 GB/T 14233.1—2008 中 5.2.2 方法二规定进行,应符合 5.6.1 的要求。

6.6.3 金属离子

6.6.3.1 按 GB/T 14233.1—2008 中 5.9.1 规定进行,应符合 5.6.2.1 的要求。

6.6.3.2 按 GB/T 14233.1—2008 中 5.6.1 方法一规定进行,应符合 5.6.2.2 的要求。

6.6.4 酸碱度

按 GB/T 14233.1—2008 中 5.4.1 方法一规定进行,应符合 5.6.3 的要求。

6.6.5 蒸发残渣

按 GB/T 14233.1—2008 中 5.5 规定进行,应符合 5.6.4 的要求。

6.6.6 紫外吸光度

在 250 nm~320 nm 波长范围内按 GB/T 14233.1—2008 中 5.7 规定进行检测,应符合 5.6.5 的要求。

6.7 生物学评价

企业产品注册时应按 GB/T 16886.1 的规定内容进行生物学性能评价。应至少进行以下试验:

6.7.1 细胞毒性

按 GB/T 16886.5 的规定进行,细胞毒性反应应不超过 1 级。

6.7.2 皮内刺激

按 GB/T 16886.10 的规定进行,样品与空白对照计分之差不超过 1.0。

6.7.3 致敏试验

按 GB/T 16886.10 的规定进行,应无致敏反应。

6.7.4 急性全身毒性试验

按 GB/T 16886.11 的规定进行,应无急性全身毒性反应。

6.7.5 血液相容性

6.7.5.1 凝血试验:按 GB/T 16886.4 中的规定进行试验,结果与对照组相比在统计学上无显著差异或优于对照组。

6.7.5.2 血小板试验:按 GB/T 16886.4 中的规定进行试验,结果与对照组相比在统计学上无显著差异或优于对照组。

6.7.5.3 补体激活试验:按 GB/T 16886.4 中的规定进行试验,结果与对照组相比在统计学上无显著差异或优于对照组。

6.7.5.4 血液学:按 GB/T 16886.4 中的规定进行试验,白细胞计数结果与对照组相比在统计学上无显著差异或优于对照组,溶血率应 $\leq 5\%$ 。

6.7.5.5 血栓形成:按 GB/T 16886.4 中的规定进行试验,结果与对照组相比在统计学上无显著差异或优于对照组。

6.8 无菌

按《中华人民共和国药典》(2015 年版)的规定进行。

6.9 热原

取一灭菌后的灌流器按产品说明书规定的生理盐水量组装并预冲,用 0.9%氯化钠注射用水作为浸提液,充满灌流器,(37 ± 1) $^{\circ}\text{C}$ 浸提(72 ± 2)h,按《中华人民共和国药典》(2015 年版)规定进行。

6.10 细菌内毒素含量

取灌流器内液体,按《中华人民共和国药典》(2015 年版)方法检查,结果应符合 5.10 的要求。

6.11 密封性能

将灌流器采用加压空气(约 50 kPa)排空,灌流器一端密封,另一端施加气压 100 kPa,浸没至 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的水中,观察 10 min,不得有泄漏的现象。

6.12 吸附性能

吸附性能的测定可用已取得注册证的诊断试剂盒及相关方法进行测定,也可用以下方法配制试剂进行测定。

6.12.1 对戊巴比妥钠的吸附性能

配制 80 mg/L 浓度的戊巴比妥钠溶液,取 25 mL 置于 50 mL 具塞锥形瓶中,称取 1.0 g 吸附剂(干重,湿态可折合成干重或直接称取常压恒温干燥法恒重后的吸附剂)投入瓶中,置于(37±1)℃以(60±10)次/min 的速率在往复式恒温水浴振荡器内振荡吸附 2 h,用紫外分光光度法于 240 nm 处测量计算吸附前后的戊巴比妥钠溶液浓度,按式(1)计算下降率:

$$c_{r_1} = \frac{c_0 - c_1}{c_0} \times 100\% \quad \dots\dots\dots(1)$$

式中:

- c_{r_1} —— 戊巴比妥钠溶液下降率, %;
- c_0 —— 吸附前戊巴比妥钠溶液浓度,单位为毫克每升(mg/L);
- c_1 —— 吸附 2 h 后戊巴比妥钠溶液浓度,单位为毫克每升(mg/L)。

下降率应符合 5.12.1 的要求。

6.12.2 对肌酐的吸附性能

配制 35 mg/L 浓度的肌酐溶液,取 25 mL 置于 50 mL 具塞锥形瓶中,称取 1.0 g 吸附剂(干重,湿态可折合成干重或直接称取常压恒温干燥法恒重后的吸附剂)投入瓶中,置于(37±1)℃以(60±10)次/min 的速率在往复式恒温水浴振荡器内振荡吸附 2 h,用紫外分光光度法于 232 nm 处测量计算吸附前后的肌酐溶液浓度,按式(2)计算下降率:

$$c_{r_2} = \frac{c_0 - c_1}{c_0} \times 100\% \quad \dots\dots\dots(2)$$

式中:

- c_{r_2} —— 肌酐溶液下降率, %;
- c_0 —— 吸附前肌酐溶液浓度,单位为毫克每升(mg/L);
- c_1 —— 吸附 2 h 后肌酐溶液浓度,单位为毫克每升(mg/L)。

下降率应符合 5.12.2 的要求。

6.12.3 对维生素 B₁₂ 吸附性能

配制 25 mg/L 浓度的维生素 B₁₂ 溶液,取 25 mL 置于 50 mL 具塞锥形瓶中,称取 1.0 g 吸附剂(干重,湿态可折合成干重或直接称取常压恒温干燥法恒重后的吸附剂)投入瓶中,置于(37±1)℃以(60±10)次/min 的速率在往复式恒温水浴振荡器内振荡吸附 2 h,用紫外分光光度法于 361 nm 处测量计算吸附前后的维生素 B₁₂ 溶液浓度,按式(3)计算下降率:

$$c_{r_3} = \frac{c_0 - c_1}{c_0} \times 100\% \quad \dots\dots\dots(3)$$

式中:

- c_{r_3} —— 维生素 B₁₂ 溶液下降率, %;
- c_0 —— 吸附前维生素 B₁₂ 溶液浓度,单位为毫克每升(mg/L);
- c_1 —— 吸附 2 h 后维生素 B₁₂ 溶液浓度,单位为毫克每升(mg/L)。

下降率应符合 5.12.3 的要求。

注:湿态可折合成干重,即:量取一定体积的吸附剂,烘干至恒重,称量,折算出 1 g 干重的吸附剂相当于湿态下多少 mL。

6.13 耐温性能

将灌流器放入 0℃ 冰箱中 30 min,立即放入 50℃ 恒温箱中 3 h,取出后恢复至室温进行观察,并按

照 6.11 进行试验,应符合 5.13 要求。

6.14 有效期

取过期不超过一个月的产品(仲裁法,宜优先采用)或经过一段加速至保存期的产品,对产品的微粒脱落、无菌、热原、细菌内毒素、密封性能进行检测,应符合 5.14 的要求。

注:加速老化过程可参考 YY/T 0681.1 的有关规定。

7 标志与说明书

7.1 每支灌流器在外壳明显位置应有下列标志:

- a) 产品名称和型号;
- b) 注册人和生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式;
- c) 医疗器械注册证书编号;
- d) 生产日期;
- e) 生产批号;
- f) 灭菌方法和使用期限或失效日期;
- g) 吸附剂容量;
- h) 最高使用压力;
- i) 无菌、“一次性使用”字样或者符号。

注:如适用,可采用 YY/T 0466.1 中的符号。

7.2 合格证明上应有下列标志:

- a) 生产企业的名称;
- b) 产品名称和型号;
- c) 检验日期。

注:如适用,可采用 YY/T 0466.1 中的符号。

7.3 外包装上应有下列标志:

- a) 注册人或生产企业的名称、地址;
- b) 产品名称和型号;
- c) 数量;
- d) 毛重;
- e) 体积(长×宽×高);
- f) 生产批号和灭菌日期;
- g) 有效期;
- h) 医疗器械注册证书编号;
- i) “一次性使用”字样或者符号;
- j) “小心轻放”“切勿重压”“怕湿”等字样或标志,应符合 GB/T 191 的规定。

箱体上的字样和标志应保证不因历时较久而模糊不清。

注:如适用,可采用 YY/T 0466.1 中的符号。

7.4 说明书应包括下列内容:

- a) 产品名称和型号;
- b) 注册人和生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及售后服务单位;
- c) 《医疗器械生产企业许可证》编号、医疗器械注册证书编号;
- d) 产品技术要求的编号;

- e) 禁忌症、注意事项以及其他需要警示或者提示的内容；
- f) 医疗器械标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释；
- g) 所需辅助设备,安装和使用说明或者图示；
- h) 预冲洗步骤；
- i) 若需要,关于必要的、特殊的或独特的步骤的说明；
- j) 血液流向的说明,推荐最大、最小血流速度；
- k) 吸附性能说明；
- l) 针对特殊情况的详细说明,如“强碱性吸附剂对人体电解质环境的影响”等；
- m) 灭菌方法和有效期,特殊储存条件、方法,针对保存液进行处理的说明。

注:如适用,可采用 YY/T 0466.1 中的符号。

8 包装、运输、贮存

8.1 包装

8.1.1 单包装

每支灌流器应独立包装,密封后再装入包装盒,盒内应有使用说明书和合格证明各一份。

8.1.2 外包装

外包装采用减震包装。

8.2 运输

运输方式按订货合同规定,运输中应防止重压并避免碰撞和雨雪淋袭。

8.3 贮存

包装好的灌流器应贮存在无腐蚀性气体、通风良好、清洁的环境内,避免阳光直射。灌流器在符合贮存规定的条件下,有效期应符合生产企业的规定。

附 录 A
(规范性附录)
血液灌流器微粒含量测定方法

A.1 原理

这一方法是通过冲洗内腔液体通道表面,收集通道表面洗脱液中的粒子,并对其计数来评价污染。

A.2 试验仪器

仪器与装置如图 A.1 所示。

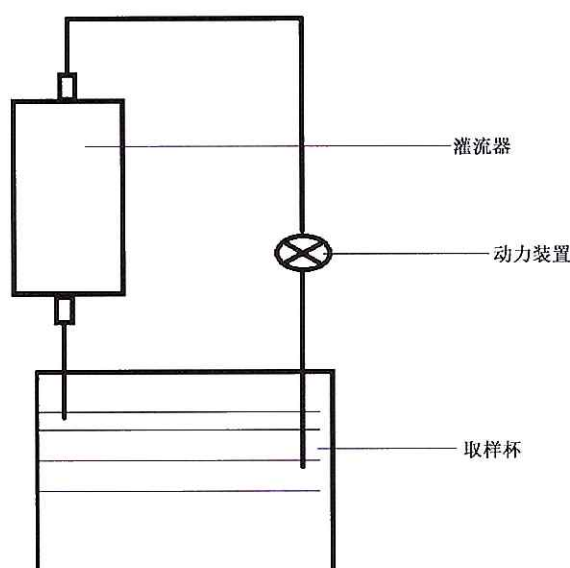


图 A.1 微粒含量测定装置

- A.2.1 粒子计数器:有搅拌系统,一次取样量为 100 mL 可同时对 $15\ \mu\text{m}\sim 25\ \mu\text{m}$ 和大于 $25\ \mu\text{m}$ 的微粒计数。
- A.2.2 过滤装置:内装直径 50 mm,孔径 $0.45\ \mu\text{m}$ 的微孔滤膜。
- A.2.3 动力装置:可提供 200 mL/min 流量的动力装置,如蠕动泵。
- A.2.4 冲洗液:生理盐水。
- A.2.5 聚氯乙烯软管。
- A.2.6 三通转换开关。

A.3 步骤

- A.3.1 通过过滤装置,制备一瓶过滤后的生理盐水,备用。
- A.3.2 取一灭菌后的灌流器按产品说明书中规定的生理盐水量预冲,将灌流器与玻璃烧瓶组成一封闭循环系统并灌满循环系统,烧瓶中加入过滤后的生理盐水至 250 mL,通过动力装置使生理盐水以

200 mL/min 的流量循环 2 h,然后将循环系统中的水全部排至玻璃烧瓶中,混匀后取 100 mL 循环液,测定其中的微粒数。

A.3.3 按照 A.3.1、A.3.2 的步骤,不接灌流器获得本底液,以两次计数的平均值为 100 mL 本底液中微粒含量。

A.4 结果表示

循环液与本底液微粒读数之差为循环液中的微粒含量。

参 考 文 献

- [1] YY/T 0466.1 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分:通用要求(YY/T 0466.1—2016,ISO 15223-1:2012,IDT)
- [2] 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(YY/T 0681.1—2009,ASTM F 1980:02,MOD)
-

中华人民共和国医药
行业 标准
一次性使用血液灌流器
YY/T 0464—2019

*

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

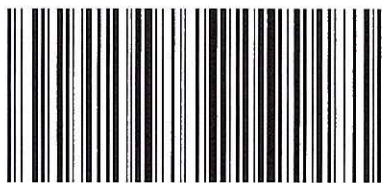
*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 24 千字
2019年12月第一版 2019年12月第一次印刷

*

书号: 155066·2-33493 定价 24.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 0464—2019