



中华人民共和国医药行业标准

YY 0604—2016
代替 YY 0604—2007

心肺转流系统 血气交换器(氧合器)

Cardiopulmonary bypass systems—Blood-gas exchangers (oxygenators)

(ISO 7199:2009, Cardiovascular implants and artificial organs
Blood-gas exchangers (oxygenators), MOD)

2016-03-23 发布

2018-01-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布

目 次

| | |
|--|----|
| 前言 | Ⅲ |
| 引言 | Ⅳ |
| 1 范围 | 1 |
| 2 规范性引用文件 | 1 |
| 3 术语和定义 | 1 |
| 4 分类与命名 | 2 |
| 5 要求 | 3 |
| 5.1 生物性能 | 3 |
| 5.2 物理学特性 | 3 |
| 5.3 性能特征 | 3 |
| 5.4 化学性能 | 4 |
| 5.5 有效期 | 4 |
| 6 试验方法 | 4 |
| 6.1 概述 | 4 |
| 6.2 生物性能试验 | 4 |
| 6.3 物理性能试验 | 5 |
| 6.4 性能特征试验 | 5 |
| 6.5 化学性能试验 | 7 |
| 6.6 有效期试验 | 8 |
| 7 制造商提供的信息 | 8 |
| 7.1 氧合器上的信息 | 8 |
| 7.2 包装上标识的说明 | 8 |
| 7.3 使用说明书 | 9 |
| 7.4 随机文件中特别突出的说明 | 10 |
| 8 包装 | 10 |
| 附录 A (资料性附录) 本标准与 ISO 7199:2009 的技术性差异及其原因 | 11 |
| 参考文献 | 12 |

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准采用重新起草法修改采用 ISO 7199:2009《心血管植入物及人工器官 血-气交换器(氧合器)》。

本标准与 YY 0604—2007 的主要技术差异如下：

——增加了化学性能、有效期等要求及相应检验方法。

本标准与 ISO 7199:2009 的主要技术差异见表 A.1。

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。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

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：国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心、东莞科威医疗器械有限公司、迈柯唯(上海)医疗设备有限公司。

本标准主要起草人：洪良通、程娟、梁灿权、李爱军、何晓帆、刘贻声。

本标准所代替标准的历次版本发布情况为：

——WS₂-299—1983、WS₂-300—1983；

——GB 12261—1990、GB 12262—1990；

——YY 0604—2007。

引 言

本标准对经专门设计能有效地交换气体、辅助或代替肺的正常呼吸功能的器件,保证其在安全性能及功能两个方面均经过充分试验,而且该体外循环器件的特性要恰当地显示在器件的标记上。

因此,本标准包含了用于评价体外循环血气交换器(氧合器)的各项步骤,叙述了测定气体转换、红细胞破坏及诸如热交换器这类器件性能所进行的型式试验的各项步骤,但未对这些特性的极限作出规定。迅速鉴别性能特征应有助于用户选择适合患者需要的氧合器。

本标准还包括对必须报告的内容的最低要求,使用户可对各种按标准设计的氧合器的性能特征加以比较。

本标准参考了其他国际标准,在其中可找到供测定各种医疗器械共通特性所采取的方法。

对确定产生微泡的数量及牛血中不成形成分的数量均未制定条款,这是由于目前对能良好地再现的试验方法尚未达成共识。

本标准未包括对动物及临床研究的要求,这类研究可作为制造商的质量体系部分。

心肺转流系统

血气交换器(氧合器)

1 范围

本标准规定对无菌、一次性使用的心肺转流系统使用的血气交换器(氧合器)(以下简称氧合器)的要求,该器件用于向人体血液供氧并排除血液中的二氧化碳(辅助或代替肺的呼吸功能的体外循环专用器件)。

本标准亦适用于作为氧合器整体一部分的热交换器。

本标准不适用于:

- 植入式氧合器;
- 液态氧合器;
- 体外循环管道;
- 分离式热交换器;
- 分离式附件。

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 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 14233.2—2005 医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分:生物学试验方法

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 18279 医疗器械 环氧乙烷灭菌 确认和常规控制(GB 18279—2000,idt ISO 11135:1994)

GB 18280 医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求 辐射灭菌(GB 18280—2000,idt ISO 11137:1995)

GB 19335—2003 一次性使用血路产品 通用技术条件

GB/T 19633—2005 最终灭菌医疗器械的包装(GB/T 19633—2005,ISO 11607:2003,IDT)

YY/T 0466.1—2009 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—2009,ISO 15223:2007,IDT)

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(YY/T 0681.1—2009,ASTM F 1980:2002,MOD)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

血气交换器(氧合器) **blood-gas exchanger(oxygenator)**

辅助或代替肺的呼吸功能的体外循环专用器件。

3.2

血液通道 blood pathway

在临床预定应用过程中氧合器容纳血液的通道。

3.3

气体通道 gas pathway

在临床预定应用过程中氧合器容纳通入气体的部分。

3.4

热交换器 heat exchanger

用于控制循环血液或预充液温度的器件。

3.5

热交换器热交换系数 heat exchanger performance factor

R

氧合器出血口与入血口的血液温度之差,除以热交换器入水口的水温度与氧合器入血口的血液温度之差所得出的比率。

3.6

整体化部分 integral part

与氧合器连接在一起、通常用户不能拆开的部分。

3.7

控制量 operating variables

能影响器件功能的各种可控设定值。

3.8

血小板减少 platelet percentage reduction

装有氧合器的回路血小板减少率,减去没有装上氧合器、相同对照回路上的血小板减少率,这个差值有随时间而变化的特征。

3.9

血浆游离血红蛋白生成 plasma-free haemoglobin generation

装有氧合器的回路血浆中游离血红蛋白浓度,减去没有装上氧合器、相同对照回路上的血浆中游离血红蛋白浓度,这个差值有随时间而变化的特征。

3.10

白细胞减少 white blood cell reduction

装有氧合器的回路的白细胞减少率,减去没有装上氧合器、相同对照回路上的白细胞减少率,这个差值有随时间而变化的特征。

3.11

残留血量 residual blood volume

从氧合器出血口出现气泡开始,保持氧合器在最有利于排出液体的位置 20 s,直到氧合器内再无残留血液排出。预充量与排出血量之差即为残留血量。

4 分类与命名

4.1 氧合器分为膜式氧合器和鼓泡式氧合器两类。

4.2 氧合器规格按最大氧合血液流量划分,规格由制造商自定。

5 要求

5.1 生物性能

5.1.1 无菌和无热原

血液通道应无菌和无热原。

5.1.2 生物学评价

血液通道部分应无生物学危害。

5.2 物理学特性

5.2.1 血液通道的密合性

血液通道应无渗漏。

5.2.2 热交换器的液体通道的密合性

热交换器的液体通道应无渗漏。

5.2.3 血液容积

血液通道的容积应在制造商规定的允差之内(见 7.3)。

5.2.4 接头

连接血液通道的接头应能牢固连接。

注 1: 一类接头可连接内径为 4.8 mm、6.3 mm、9.5 mm 或 12.7 mm 的管道;一类接头应符合 YY 0053 2016 中图 1 的要求;另一类接头应符合 GB/T 1962.2 2001 的要求;连接均能令人满意。

连接气体通道的气体入口不得为分离式。

热交换器的液体通道所用接头可采用快速联轴接头进行连接。

注 2: 与 YY 0053 2016 图 3 相符的接头应为单通,才能符合本项要求。

5.3 性能特征

5.3.1 氧气和二氧化碳转换率

氧气和二氧化碳转换率应在制造商规定的范围值内(见 7.3)。

5.3.2 热交换器的热交换系数

热交换器热交换系数应在制造商规定的范围值内(见 7.3)。

5.3.3 血细胞破坏

5.3.3.1 游离血红蛋白

血浆中游离血红蛋白浓度的升高应在制造商规定的范围值内。

5.3.3.2 血小板和白细胞减少率

血小板和白细胞的减少率应在制造商规定的范围值内。

5.3.4 由时间决定的性能变化

氧气和二氧化碳转换率应在制造商规定的范围值内。

5.4 化学性能

5.4.1 还原物质

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

5.4.2 重金属

当用原子吸收分光光度计法(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 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 。

当按比色法试验时,检验液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。

5.4.3 酸碱度

检验液与同批空白液对照,pH 之差应不超过 1.5。

5.4.4 蒸发残渣

50 mL 检验液的蒸发残渣的总量应不超过 2 mg。

5.4.5 紫外吸光度

检验液的吸光度应不大于 0.1。

5.4.6 色泽

检验液应无色透明。

5.4.7 环氧乙烷残留量

氧合器如用环氧乙烷气体灭菌时,其环氧乙烷残留量应不大于 10 mg/kg 。

5.5 有效期

应给出有效期,有效期内产品应符合规定要求。

6 试验方法

6.1 概述

6.1.1 应按照制造商为临床使用编写的说明书,对准备试验的装置进行试验和检测。

6.1.2 除非另有规定,控制量应由制造商按供临床预定使用需要作出规定。

6.1.3 除非另有说明,试验液的温度为 $37 \text{ }^\circ\text{C} + 1 \text{ }^\circ\text{C}$ 。

6.1.4 若各变量的相互关系为非线性,则应作大量足够的检测,以便可在各数据点之间补入有效数值。

6.2 生物性能试验

6.2.1 无菌和无热原

灭菌过程应按 GB 18279 或 GB 18280 等相关标准进行确认。

无菌检验按 GB/T 14233.2—2005 的规定进行试验,该方法不宜用于出厂检验。

无热原按 GB/T 14233.2—2005 的规定进行试验。

6.2.2 生物学评价

应按 GB/T 16886.1 的规定进行生物学性能的评价,评价结果应为无生物学危害。

6.3 物理性能试验

6.3.1 膜式氧合器血液通道的密合性能

6.3.1.1 试验液

试验液应采用水。

6.3.1.2 步骤

将待测试器件置于一个合适的试验回路。向器件的血液通道施加高于制造商为临床使用规定的最大压力的 1.5 倍压力。若未规定最大压力,则试验应在 40 kPa 下进行。这一压力应维持 6 h,或至制造商为临床使用规定的时间,并目测器件有无漏水。

6.3.2 热交换器液体通道的密合性能测试

6.3.2.1 试验液

试验液应采用水。

6.3.2.2 步骤

将待测试器件置于一个合适的试验回路。向热交换器液体通道施加高于制造商为临床使用规定的 1.5 倍压力。若未规定最大压力,则试验应在 350 kPa 下进行。这一压力应维持 6 h,或至制造商为临床使用规定的时间,并目测器件有无漏水。

6.3.3 血液容积

6.3.3.1 试验液

试验液应采用肝素化牛血、猪血、羊血或水。

6.3.3.2 步骤

样品称重,用试验液灌满样品液体通道并排出全部气泡,再次称重,重量差除以试验液的密度即为血液容积(见 7.3)。

6.3.4 接头

应按照制造商的使用说明书进行连接。

连接处应能承受 15 N 拉力 15 s 而不发生分离。

6.4 性能特征试验

6.4.1 氧气和二氧化碳转换率

6.4.1.1 试验介质

血液通道的试验液应采用肝素化牛血、猪血或羊血。气体通道的试验介质应采用适宜的氧气、氮气

和二氧化碳混合气体。

6.4.1.2 步骤

将待测试验器件置于一个合适的试验回路。在测定氧气和二氧化碳转换率过程中,采用下述血液入口条件进行试验:

- 氧合血红蛋白百分比:(65+5)%;
- 血红蛋白:(120+10)g/L;
- 剩余碱(BE):(0+5)mmol/L;
- 二氧化碳分压:(6.0+0.7)kPa。

应在制造商规定的控制量范围内测定氧气和二氧化碳转换率(见 7.3)。

各组测量值间的血流量应保持在制造商为临床使用规定的最大值上(见 7.3)。

应在试验开始时测定氧气和二氧化碳转换率。为获得可靠的测定结果,应在试验开始时及试验开始后 6 h 均进行测量。

体外进行的各种试验和用小牛进行的各种试验都是可以接受的。

根据测量氧气和二氧化碳转换的要求,所用血液可改用新鲜血液。

不必在严格规定的条件下收集数据。根据合理的内推法获得的近似值是容许的。

6.4.2 热交换器的热交换系数

6.4.2.1 试验液

血液通道的试验液应采用肝素化血或水。

6.4.2.2 步骤

将待测试件置于一个合适的试验回路。在下述条件下进行试验:

- 入血口的血液温度, B_{Ti} :(30+1) °C;
- 入水口的水温度, W_{Ti} :(40+1) °C。

应在制造商规定的控制量范围内测定热交换器系数(见 7.3)。

6.4.2.3 公式

热交换器热交换系数用下列公式表示:

$$R = \frac{B_{To} - B_{Ti}}{W_{Ti} - B_{Ti}}$$

式中:

- B_{To} ——氧合器出血口的血液温度,单位为摄氏度(°C);
- B_{Ti} ——氧合器入血口的血液温度,单位为摄氏度(°C);
- W_{Ti} ——热交换器入水口的水温度,单位为摄氏度(°C)。

6.4.3 血细胞破坏

6.4.3.1 试验介质

血液通道的试验液应采用肝素化牛血,猪血或羊血。气体通道的试验介质应采用合适浓度的氧气、氮气和二氧化碳的气体。

6.4.3.2 步骤

装配两个适用、等同的回路,其设备包括一个泵、连接管、一个贮血器(由制造商规定,尺寸要与待测

试器件相适应)和一个热交换器。将待测试器件置于其中一个回路。在试验开始时,其血液通道的试验液容积与另一个回路容积之差不得超过1%。按表1所列条件进行体外试验。

取样按表2规定进行。

表1 血细胞破坏的体外测试条件

| 项目 | 数值 | 最大变量 |
|---------|----------------------|-----------|
| 血流量 | 制造商为临床使用规定的最大值(见7.3) | ±5% |
| 气体流量 | 制造商为临床使用规定的最大值(见7.3) | ±5% |
| 二氧化碳分压 | 5.3 kPa | ±0.7 kPa |
| 剩余碱(BE) | 0 mmol/L | ±5 mmol/L |
| 血中葡萄糖 | 10 mmol/L | ±5 mmol/L |
| 血红蛋白 | 120 g/L | ±10 g/L |

表2 取样时间表

| 参数项目 | 试验前 | 试验开始后的时间/min | | | |
|----------|-----|--------------|----|-----|-----|
| | | 10 | 30 | 180 | 360 |
| 血浆游离血红蛋白 | × | | × | × | × |
| 白细胞 | × | | × | × | × |
| 血小板 | × | | × | × | × |
| 血气值 | | × | × | × | × |
| 二氧化碳分压 | | | | | |
| 氧分压 | | | | | |
| pH | | | | | |
| 剩余碱(BE) | × | × | × | × | × |
| 血红蛋白 | × | × | × | × | × |
| 葡萄糖 | × | | | | |
| 活化凝血时间 | × | | | | |
| 温度 | × | × | × | × | × |
| 流量 | × | × | × | × | × |

6.5 化学性能试验

6.5.1 检验液的制备

对于带贮血器的产品,取1套样品,将样品各部分灌满水并保持在37℃+1℃恒温24h,收集全部液体冷却至室温作为检验液。

对于不带贮血器的产品,取1套样品,将样品各部分灌满水并保持在37℃+1℃恒温24h,收集全部液体冷却至室温,最大氧合血液流量≥3 L/min的产品,稀释至3 L作为检验液;最大氧合血液流量<3 L/min的产品,稀释至2 L作为检验液。

取同体积水置于玻璃烧瓶中,同法制备空白对照液。

6.5.2 还原物质试验

按 GB/T 14233.1—2008 中 5.2.2 规定进行试验,应符合 5.4.1 的规定。

6.5.3 重金属试验

按 GB/T 14233.1—2008 中 5.6.1 和 5.9.1 规定进行试验,应符合 5.4.2 的规定。

6.5.4 酸碱度试验

按 GB/T 14233.1—2008 中 5.4.1 规定进行试验,应符合 5.4.3 的规定。

6.5.5 蒸发残渣试验

按 GB/T 14233.1—2008 中 5.5 规定进行试验,应符合 5.4.4 的规定。

6.5.6 紫外吸收光度试验

按 GB/T 14233.1—2008 中 5.7 规定在 250 nm~320 nm 波长范围内进行,应符合 5.4.5 的规定。

6.5.7 色泽试验

目测检验液,应符合 5.4.6 的规定。

6.5.8 环氧乙烷残留量

按 GB/T 14233.1—2008 中的规定进行试验,应符合 5.4.7 的规定。

6.6 有效期试验

取过期不超过一个月的产品(仲裁法,宜优先采用),或按 YY/T 0681.1—2009 的规定进行老化,检测 5.1.1、5.2.1、5.2.2,结果应符合 5.5 的规定。

7 制造商提供的信息

7.1 氧合器上的信息

氧合器上应有以下信息:

- a) 制造商的标志;
- b) 批次或序号的标识;
- c) 型号标识;
- d) 若需要,对血流及(或)气流和(或)水流的说明;
- e) 若适用,最小贮血量和工作贮血量;
- f) 最大氧合血流量。

7.2 包装上标识的说明

7.2.1 单包装

单包装应有下述明显内容:

- a) 制造商名称和地址;

- b) 内容物的描述；
- c) 型号规格；
- d) 对无菌、无热原的说明；
- e) 使用有效期；
- f) 批次或序号的标识；
- g) “使用前请先阅读说明书”的标识；

注 1: 可使用符号。

- h) 特殊的管理或贮存条件；
- i) 一次性使用的说明。

注 2: 可使用符号。

7.2.2 运输包装箱

运输包装箱上应有以下信息：

- a) 制造商名称和地址；
- b) 关于内装物品的说明,包括单件产品的数目；
- c) 型号规格；
- d) 对无菌、无热原的说明；
- e) 使用有效期；
- f) 特殊的管理、贮存或开箱的说明。

7.3 使用说明书

每个运输包装箱应配有含下述内容的“使用说明书”单本：

- a) 制造商的地址,电话号码或传真号码；
- b) 型号规格；
- c) 所需辅助设备；
- d) 若适用,关于必须的、特殊的或独特的步骤的说明；
- e) 关于把氧合器置于固定架或操作夹紧装置的说明；
- f) 管道连接的安放、型式和安全；
- g) 辅助入口或出口的位置和作用；
- h) 热交换器的预充和操作；
- i) 预充步骤；
- j) 血流、气流和水流的说明；
- k) 正常使用时的一般操作步骤；
- l) 推荐性使用过程中更换氧合器步骤；
- m) 推荐性最大和最小血流量；
- n) 含作为整体一部分的贮血器的血液通道的最大和最小工作容积；
- o) 最大和最小的额定气流量；
- p) 热交换器热交换系数；
- q) 残留血量；
- r) 氧气和二氧化碳转换率；
- s) 血液、水和气体通道的压力极限；
- t) 灭菌方法；
- u) 关于如需要可提供下述资料的说明：

- 1) 血液通道用材料；
- 2) 若适用,关于跨越半渗透膜时血浆渗漏的数据；
- 3) 在制造商为临床使用规定的最大血流量下,血液通道的压力降；
- 4) 在制造商为临床使用规定的最大血流和气流量下,气体通道的压力降；
- 5) 与血细胞破坏相关的数据；
- 6) 氧合器微粒脱落的数据；
- 7) 上述数据的相应允差。

7.4 随机文件中特别突出的说明

随机文件中应特别突出的说明以下信息：

- a) 压力极限；
- b) 流量极限；
- c) 血位极限；
- d) 其他器件的极限。

8 包装

包装应符合 GB/T 19633—2005 的相应要求。

附 录 A
(资料性附录)

本标准与 ISO 7199:2009 的技术性差异及其原因

表 A.1 给出了本标准与 ISO 7199:2009 的技术性差异及其原因的一览表。

表 A.1

| 本标准的章条号 | 技术性差异 | 原因 |
|---------|-------------------------------------|--------------------|
| 封面 | 标准名称更改为《心肺转流系统 血气交换器(氧合器)》 | 与我国系列标准一致。以适合我国国情 |
| 2 | 引用了采用国际标准的我国标准,而非国际标准 | 标准采用均使用国内现行有效标准 |
| 4 | 增加了分类与命名 特别强调了鼓泡式氧合器与膜式氧合器的分类、规格 | 以适合我国国情 |
| 5.4 | 增加化学性能要求 | 以适合我国国情 |
| 5.5 | 增加有效期要求 | 以适合我国国情 |
| 6.2.1 | 引用我国标准,而非国际标准 | 以适合我国国情 |
| 6.2.2 | 引用我国标准,而非国际标准 | 以适合我国国情 |
| 6.4.1.2 | 删除“若适用,应每隔 6 h 作进一步测量” | 国内氧合器使用时间一般不超过 6 h |
| 6.5 | 增加化学性能试验方法 | 以适合我国国情 |
| 6.6 | 增加有效期试验方法 | 以适合我国国情 |
| 7.3 t) | 增加“灭菌方法” | 以适合我国国情 |
| 8 | 引用我国标准,而非国际标准 | 以适合我国国情 |

参 考 文 献

- [1] GB/T 1962.2—2001 注射器、注射针及其他医疗器械 6%(鲁尔)圆锥接头 第2部分:锁定接头
- [2] YY 0053—2016 血液透析及相关治疗 血液透析器、血液透析滤过器、血液滤过器和血液浓缩器
-