

前 言

本标准生物学性能参考 GB/T 16886.1—2001《医疗器械生物学评价 第1部分:评价与试验》中的有关规定,化学性能参照 GB 8368—1998《一次性使用输液器》的有关规定,机械性能、渗漏性能试验方法参考了 ISO 8637:1989《血液透析器、血液过滤器和血液浓缩器》的有关规定。

本标准的附录 A、附录 B 是规范性附录。

本标准由国家食品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归口。

本标准由天津市泌尿外科研究所和天津泰达生物医学工程股份有限公司负责起草。

本标准主要起草人:顾汉卿、陆茱珠、竺锡明、高增丽。

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、要求、试验方法、检验规则、标志及包装、运输、贮存。

本标准适用于采用活性炭多孔吸附树脂为吸附剂的一次性使用血液灌流器(以下简称灌流器),本产品配合血液灌流装置(或血液透析装置)供血液灌流(或与血液透析联合使用),清除患者体内内源性、外源性余量药物、毒物及代谢产物。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本标准,然而,鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本标准。

GB/T 191 包装储运图示标志

GB/T 2828 逐批检查计数抽样程序及抽样表(适用于连续的检查)

GB/T 2829 周期检查计数抽样程序及抽样表(适用于生产过程稳定的检查)

GB 8368—1998 一次性使用输液器

GB/T 13074—1991 血液净化术语、血液透析和血液滤过

GB/T 14233.1—1998 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—1993 医用输液、输血、注射器具检验方法 第二部分:生物检验方法

GB/T 16886.1—2001 医疗器械生物学评价 第1部分:评价与试验

GB 18278—2000 医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求 湿热灭菌

GB 18280—2000 医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求 辐射灭菌

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

血液灌流 hemoperfution

将患者的血液引出体外,依据吸附、亲和层析原理,清除血液中外源性、内源性余量药物、毒物及代谢产物的一种治疗方法。

3.2

血液灌流器 hemoperfutor

充填吸附剂,利用吸附、亲和层析原理,清除血液中外源性、内源性余量药物、毒物及代谢产物的一种治疗装置。

3.3

血液流率 blood flow rate

单位时间内流经灌流器的血液量,以 mL/min 表示。

3.4

充填吸附剂量 adsorbent volume

血液灌流器内吸附剂所占体积(或质量)以 mL(或 g)表示。

3.5

吸附性能 **absorption characteristic**
单位质量吸附剂吸附内源性 & 外源性毒物的质量以 mg/g 表示。

3.6

微粒脱落 **particle shedding amount**
固体微粒从吸附剂表面剥落的数目,以个表示。

4 分类与命名

4.1 分类

灌流器可分为活性炭型与树脂型两类。

4.2 灌流器的基本参数

4.2.1 灌流器的血室容积

灌流器的血室容积见表 1 规定。

表 1 血室容积

规格	血室容积/mL
小	<120
中	120~300
大	>300

4.2.2 灌流器的血液流率

灌流器的血液流率宜大于 200 mL/min。

4.2.3 灌流器血液进出端与管路的连接

灌流器血液进出端与管路吻合宜牢固不脱落。

4.2.4 灌流器血室的长径比

灌流器血室的长径比宜大于 2.5 : 1。

4.2.5 灌流器充填吸附剂量

灌流器充填吸附剂量不宜小于容积的三分之一,也不宜大于容积的二十分之十九。

4.3 型号命名



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,液体通道内不得有肉眼可见的杂质。

5.2 灌流器的血室容量

灌流器的血室容量应符合 4.2.1 的规定。

5.3 微粒脱落

灌流器 100 mL 洗脱液中 15 μm~25 μm 的微粒增量不得超过 200 个,大于 25 μm 的微粒增量不得超过 100 个。

5.4 灌流器的化学性能

5.4.1 还原物质(易氧化物)

检验液和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。

5.4.2 金属离子

5.4.2.1 原子吸收分光光度计法(AAS)作为仲裁方法,检验液中钡、铬、铜、铅、锡的总含量应不超过 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$,镉的含量应不超过 $0.1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。

5.4.2.2 比色分析方法:试验液呈现的颜色应不超过质量浓度 $\rho(\text{Pb}^{2+})=1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 标准对照液。

5.4.3 酸碱度

检验液与空白液 pH 值之差应不超过 1.5。

5.4.4 蒸发残渣

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。

5.5 灌流器的生物性能

5.5.1 生物学评价

灌流器应按 GB/T 16886.1—2001 的规定进行生物学评价。

5.5.2 无菌

灌流器应无菌。

5.5.3 无致热原

灌流器应无致热原。

5.6 灌流器的密封性能

灌流器血室应能承受正压为 100 kPa。

5.7 灌流器的吸附性能

5.7.1 对戊巴比妥的吸附性能

吸附材料在规定条件下吸附 2 h,对戊巴比妥(代表小分子物质)的下降率不低于 80%。

5.7.2 对肌酐的吸附性能

吸附材料在规定条件下吸附 2 h,对肌酐(代表体内代谢物质)的下降率不低于 80%。

5.7.3 对 B_{12} 的吸附性能

吸附材料在规定条件下吸附 2 h,对 B_{12} (代表中分子量物质)的下降率不低于 60%。

5.8 灌流器的耐温性能

灌流器在 $0^\circ\text{C}\sim 50^\circ\text{C}$ 温度范围内不应有变形和破裂。

6 试验方法

6.1 外观

目测,应符合 5.1 的要求。

6.2 血室容积检验

血室充填经过脱气而不留气泡的充填液,放置 60 min,采用加压空气(约 50 kPa)将血室的水排出测量,应符合 5.2 的要求。

6.3 微粒

按附录 A 进行应符合 5.3。

6.4 化学性能试验方法

6.4.1 试液制备

取一灭菌后的产品和玻璃烧瓶连成一循环系统,先用生理盐水由下向上灌洗浸泡灌流器,待气泡清

除后,并保持在 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$,通过蠕动泵作用于一段尽可能短的医用硅橡胶管上,使水以 1 L/h 的流量循环 2 h ,取 50 mL 循环液稀释至 $1\ 000\text{ mL}$ 备用。

6.4.2 还原物质(易氧化物)试验

按 GB/T 14233.1—1998 中 5.2.2 方法二规定进行,应符合 5.4.1 的要求。

6.4.3 金属离子试验

6.4.3.1 检验液的吸光度应不大于 0.1 ,应符合 5.4.2.1 的要求。

6.4.3.2 比色:按 GB/T 14233.1—1998 中 5.5.1 方法一规定进行,应符合 5.4.2.2 的要求。

6.4.4 酸碱度

按 GB/T 14233.1—1998 中 5.4.1 方法一规定进行,应符合 5.4.3 的要求。

6.4.5 蒸发残渣

按 GB/T 14233.1—1998 中规定进行,应符合 5.4.4 的要求。

6.4.6 紫外吸光度

按 GB/T 14233.1—1998 中规定在 $250\text{ nm} \sim 320\text{ nm}$ 波长范围内进行,应符合 5.4.5 的要求。

6.5 生物性能试验方法

6.5.1 生物学评价

企业产品注册时应按 GB/T 16886.1—2001 的规定内容进行生物学性能评价。若需要进行试验应进行:

6.5.1.1 细胞毒性,按 GB/T 14233.2—1993 中第 7 章的规定进行,应 ≤ 1 级。

6.5.1.2 皮内刺激,按 GB/T 14233.2—1993 中第 8 章的规定进行,应无刺激作用。

6.5.1.3 致敏试验,按 GB/T 14233.2—1993 中第 9 章的规定进行,应无致敏物。

6.5.1.4 急性毒性试验,按 GB/T 14233.2—1993 中第 5 章的规定进行,应无急性全身毒性反应。

6.5.1.5 血液相容性,溶血试验按 GB/T 14233.2—1993 中第 6 章的规定进行,溶血率 $\leq 5\%$ 。

6.5.1.6 血细胞减少动物实验,按附录 B 进行,血小板减少 $\leq 25\%$,白细胞减少 $\leq 15\%$,红细胞减少 $\leq 10\%$ 。

6.5.2 无菌试验

灌流器按 GB/T 18278—2000 或 GB/T 18280—2000 确认过的灭菌过程使其无菌。其后须对每一生产批的灭菌程序进行监控。

6.5.3 无热原试验

应对销售前的灌流器进行无热原程序确认。其后生产厂须定期进行热原试验,以保证器件无热原。

6.6 密封性能试验

将灌流器一端密封,另一端施加气压 100 kPa ,正压 10 min 记录压力,并用目力检查器件,压力下降超过 1% 时,则结构材料示有泄露现象。

6.7 吸附性能试验

6.7.1 对戊巴比妥的吸附性能试验

配制 250 mg/mL 浓度的戊巴比妥溶液,取 25 mL 置于 50 mL 具塞锥形瓶中称取 1.0 g 吸附剂投入瓶中,置于 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 以不小于 10 次/min 的速率在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溶液,按式(1)计算下降率:

$$cr(\%) = \frac{c_0 - c_t}{c_0} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中:

cr ——戊巴比妥下降率;

c_0 ——吸附前戊巴比妥溶液浓度,单位为毫克每升(mg/mL);

c_t ——吸附 2 h 后戊巴比妥溶液浓度,单位为毫克每升(mg/mL)。

下降率应符合 5.7.1 的要求。

6.7.2 对肌酐的吸附性能试验

配制 150 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 吸附剂投入瓶中,置于 37℃±1℃以不小于 10 次/min 的速率在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 处测量并计算吸附前后的肌酐溶液,按式(2)计算肌酐下降率:

$$cr(\%) = \frac{c_0 - c_t}{c_0} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (2)$$

式中:

cr——肌酐下降率;

c_0 ——吸附前肌酐溶液浓度,单位为毫克每升(mg/L);

c_t ——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 5.7.2 的要求。

6.7.3 对 B₁₂的吸附性能试验

配制 100 mg/L 浓度的 B₁₂溶液,取 25 mL 置于 50 mL 具塞锥形瓶中称取 1.0 g 吸附剂投入瓶中,置于 37℃±1℃以不小于 10 次/min 的速率在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 B₁₂溶液,按式(3)计算 B₁₂下降率:

$$cr(\%) = \frac{c_0 - c_t}{c_0} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (3)$$

式中:

cr——B₁₂下降率;

c_0 ——吸附前 B₁₂溶液浓度,单位为毫克每升(mg/L);

c_t ——吸附 2 h 后 B₁₂溶液浓度,单位为毫克每升(mg/L)。

下降率应符合 5.7.3 的要求。

6.8 灌流器耐温检验

将灌流器放入冰箱 0℃冷藏室中 30 min,然后放入 50℃恒温箱中 3 h,取出后恢复至室温进行观察。并做压力试验,应符合 5.8 条要求。

7 检验规则

7.1 出厂检验

7.1.1 出厂检验为逐批检验。

7.1.2 逐批检验以每一生产批量为一检查批。

7.1.3 逐批检验应符合 GB/T 2828 有关规定。

7.1.4 检查采用一次性抽样方案,其检查分类、检查项目、合格质量水平(AQL)和检查水平按表 2 规定。

表 2 逐批检查抽样方案

检查分类	A	B	C
检查项目	5 3	5 6	5 1
AQL	全部合格	2 5	4 0
检查水平	—	S-1	II

7.2 周期检验

7.2.1 在下列情况下之一时,应进行周期检验:

a) 产品注册时;

- b) 在工艺,配方或材料有重大改变时;
- c) 正常生产时每年不少于一次;
- d) 停产半年以上恢复生产时;
- e) 国家质量监督部门提出要求时。

7.2.2 周期检查按 GB/T 2829 的规定。

7.2.3 周期检查采用一次抽样方案,其检查分类,不合格质量水平(RQL)和判别水平按表 3 规定。

表 3 周期检验抽样方案表

检查分类	A		B	C	
分类组别	I	II	I	II	I
检查项目	5 4 5 5.2 5 5 3	5 3 5 7 1 5 7 2 5 7 3	5, 6	5 8	5 1 5 2
RQL	30($A_c=0$ $R_c=1$)		40($A_c=0$ $R_c=1$)		60($A_c=1$ $R_c=2$)
判别水平	I		III		III
检查周期	每年一次		每半年一次		每半年一次

7.2.4 周期检查应在逐批检查合格后进行,周期检查不合格的处理按 GB/T 2829 进行。

7.2.5 按 GB/T 16886.1—2001 中 3.7 的要求进行生物学性能再评价。

8 标志

8.1 每只灌流器在外壳明显位置应有下列标志:

- a) 制造厂名称、地址和商标;
- b) 产品名称和型号;
- c) 生产批号和日期;
- d) 灭菌方法和有效期;
- e) 规格和吸附剂容量;
- f) 最高使用压力;
- g) 一次性使用;
- h) 产品注册号。

8.2 合格证上应有下列标志:

- a) 制造厂名称;
- b) 产品名称和型号;
- c) 检验员代号;
- d) 检验日期;

8.3 外包装上应有下列标志:

- a) 制造厂名称、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) 产品合格证和有效期;

- h) 产品注册号;
- i) 产品标准编号;
- j) 一次性使用字样;
- k) “小心轻放”、“切勿重压”、“怕湿”等字样或标志,应符合 GB/T 191 规定。

9 包装、运输、贮存

9.1 包装

9.1.1 灌流器单包装

每只灌流器应用复合薄膜袋封装,密封后再装入包装盒,盒内应有使用说明书和检验合格证各一份。

9.1.2 灌流器外包装

外包装采用瓦楞包装箱。

9.2 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。

9.3 贮存

包装好的灌流器应贮存在相对湿度不超过 80%,无腐蚀性气体、阴凉、干燥、通风良好、清洁的环境内。灌流器在符合贮存规定的条件下,灭菌有效期为 2 年。

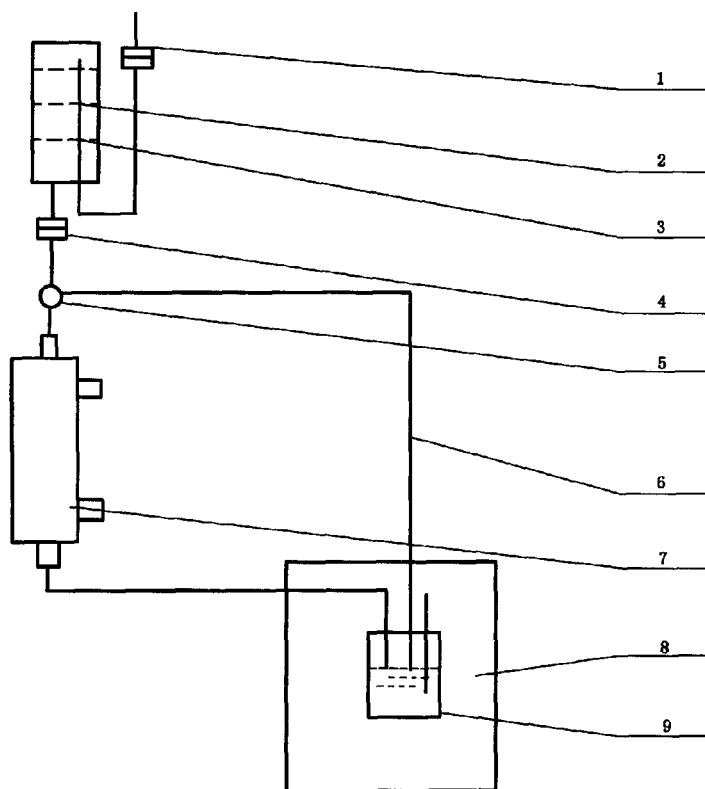
附录 A
(规范性附录)
血液灌流器微粒含量测定方法

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



- 1——空气过滤器;
- 2——进气针;
- 3——氯化钠注射液;
- 4——过滤装置;
- 5——三通开关;
- 6——聚氯乙烯软管;
- 7——被测灌流器;
- 8——微粒计数器;
- 9——取样杯。

图 A.1 微粒含量测定装置

A.2.1 电阻式粒子计数器;有搅拌系统,一次取样量为 100 mL 可同时对 15 μm ~25 μm 和大于 25 μm 的微粒计数。

A.2.2 过滤装置:内装直径 50 mm,孔径 0.45 μm 的微孔滤膜。

A.2.3 冲洗液:氯化钠注射液。

A.2.4 聚氯乙烯软管;软管长 1 m,外径 3.5 mm~4 mm。

A.2.5 三通转换开关。

A.3 步骤

A.3.1 过滤装置通过瓶塞穿刺器与装有氯化钠注射液的输液瓶子连接,过滤装置下端接三通转换开关,下接软管至微粒计数器取样杯。

A.3.2 用 100 mL 冲洗液冲洗过滤器、三通转换开关和软管。

注:初次试验冲洗液应不少于 2 L。

A.3.3 在约 1 m 静压头下,使冲洗液通过软管 200 mL,流出液流入计数器的取样杯中即得本底液,测定 100 mL 本底液中微粒数。

注 试验应注意环境污染。

A.3.4 重复 A.3.3 的步骤,以两次计数的平均值为 100 mL 本底液中微粒含量。

A.3.5 用无菌操作制备试液,先用 500 mL 生理盐水由下向上灌洗浸泡。

A.3.6 在 1 m 静压头下,再用 2 500 mL 生理盐水以 200 mL/min 的流量从上向下灌洗灌流器 12 min,收集最后 100 mL 洗脱液,测定 100 mL 洗脱液中的微粒数。

A.4 结果表示

洗脱液与本底液微粒读数之差为洗脱液中的微粒含量。

附 录 B
(规范性附录)
血细胞减少动物实验

选健康杂种犬(体重大于 15 kg)进行实验,按常规方法,用血液灌流器进行灌流 2 h,取灌流前后动物血液进行化验,测定血小板、红细胞、白细胞的数量,按式(B. 1)计算血细胞减少率:

$$Nr(\%) = \frac{N_0 - N_t}{N_0} \times 100\% \quad \text{.....(B. 1)}$$

式中:

N_0 ——灌流前血液中血细胞(血小板、红细胞、白细胞的数量);

N_t ——灌流后血液中血细胞(血小板、红细胞、白细胞的数量)。
