



中华人民共和国国家标准

GB/T XXXXX—XXXX

体外膜肺氧合用聚-4-甲基-1-戊烯 中空纤维膜

The Poly (4-Methyl-1-Pentene) hollow fiber membrane for extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)

(点击此处添加与国际标准一致性程度的标识)

草案稿

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。

XXXX – XX – XX 发布

XXXX – XX – XX 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会 发布

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。

本文件由创脉医疗科技（上海）有限公司提出。

本文件由全国医疗装备产业与应用标准工作组（SAC/SWG26）归口。

本文件起草单位：创脉医疗科技（上海）有限公司、东华大学、浙江脉通智造科技（集团）有限公司。

本文件主要起草人：李兆敏、邓智华、倪澄峰、余木火、孙泽玉、王亮、郭景军

引 言

制定本文件的目的是，为了保证体外膜氧合器手术过程中用于血液循环膜式氧合器中的空纤维膜进行充分的安全检测及功能检测。

本文件中明确规定聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维膜特征应该作为氧合器的一部分。

本文件给出的推荐方法拟用于体外膜肺氧合用聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维膜进行评估的程序。介绍了对于具体的材料特性的测试方法。这些信息可以对旨在提高体外膜氧合器疗法的安全性的临床质量控制过程提供帮助。

本文件参考了其他作为医疗设备共同特性检测方法的标准。

本文件不包括动物及临床研究，但是制造商的质量体系应包括这些研究。

本文件仅包括对应在体外膜肺氧合用聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维膜的要求，对于没有规定的其他要求，可以参见标准参考文件部分列出来的其他标准。

本文件的发布机构提请注意，声明符合本文件时，可能涉及6.5.7血浆渗漏与膜式氧合器血浆渗漏测试装置及其测试方法相关的专利的使用。

本文件的发布机构对于该专利的真实性、有效性和范围无任何立场。

该专利持有人已向本文件的发布机构保证，他愿意同任何申请人在合理且无歧视的条款和条件下就专利授权许可进行谈判。该专利持有人的声明已在本文件的发布机构备案。相关信息可以通过以下联系方式获得：

专利持有人姓名：创脉医疗科技(上海)有限公司 浙江脉通智造科技(集团)有限公司

地址：上海市浦东新区中国（上海）自由贸易试验区张东路1601号1幢1015室

请注意除上述专利外，本文件的某些内容仍可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

体外膜肺氧合用聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维膜

1 范围

本文件规定对体外膜肺氧合用聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维膜的物理、化学、生物学、使用性能要求。
本文件适用于体外膜肺氧合用聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维膜的研发、生产及应用。

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 14233.1-2022 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 32361-2015 分离膜孔径测试方法泡点和平均流量法
GB/T 38902-2020 中空纤维膜丝截面结构尺寸的测定图像分析法
HY/T 110-2008 聚丙烯中空纤维微孔膜
YY 0604-2016 心肺转流系统 血气交换器（氧合器）
YY/T 0681.1-2018 无菌医疗器械包装试验方法 第1部分：加速老化试验指南

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

孔隙率 porosity

膜孔体积与整个膜体积的百分比。

3.2

最大孔径 maximum pore size

与中空纤维膜最大孔等效的圆形毛细管的直径。

3.3

气体通量 gas flux

在规定温度、压力下，在单位时间内透过单位膜面积的（氮气/氧气/二氧化碳）体积总量。

3.4

氧合能力 oxygenation capacity

氧气和二氧化碳交换能力。

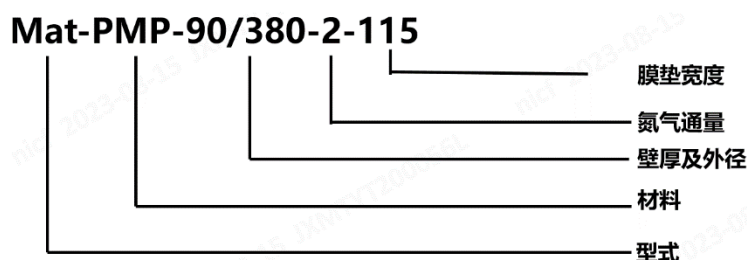
3.5

血浆渗漏 plasma leakage

中空纤维膜长期运行过程中，血浆组分透过膜孔形成渗漏。

4 产品型号命名

体外膜肺氧合用聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维膜的型式、材质、壁厚、外径、氮气流量、膜垫宽度，各部分之间以连字符“-”连接。表示形式如下：中空纤维膜型式用（Spool线轴、Mat编织垫），材质用PMP表示，壁厚及外径用 μm / μm 为单位的阿拉伯数字表示，氮气流量用“ $\text{mL}/(\text{cm}^2 \times \text{min})$ ”，膜垫宽度用 mm 为单位的阿拉伯数字表示。



示例表示，Mat表示膜垫，PMP表示中空纤维膜材质，壁厚 $90\mu\text{m}$ ，外径 $380\mu\text{m}$ ，在 0.1MPa 下，氮气流量 $\geq 2\text{mL}/(\text{cm}^2 \times \text{min})$ ，膜垫宽度 115mm 。

5 技术要求

应具备高分子材料特征进行配方设计能力，应采用聚-4-甲基-1-戊烯或混合部分烯烃树脂为主要原料，材料加工过程至少10万级及更高级别净化车间。

5.1 外观

中空纤维膜应圆整均匀，无破损和折痕等机械损伤，无肉眼可见的杂质和污物。

5.2 生物性能

5.2.1 无菌和无热源

中空纤维膜应无菌和无热源。

5.2.2 生物学评价

中空纤维膜应按与循环血液接触的产品选择条件进行实验，应无生物学危害。

5.3 化学性能

5.3.1 还原物质

检验液与同体积的同批次空白对照液相比，高锰酸钾溶液 $[(\text{KMnO}_4)=0.002\text{mol/L}]$ 消耗量之差不应超过 2.0mL 。

5.3.2 重金属含量

检验液中，重金属的总含量以铅 (Pb^{2+}) 计不应超过 $1\mu\text{g/mL}$ 。其中镉金属的含量不应超过 $0.1\mu\text{g/mL}$ 。

5.3.3 酸碱度

检验液 pH 值与同批空白对照液对照，pH 值之差不得超过 1.5。

5.3.4 蒸发残留

在 50mL 检验液中，不挥发物总重量不得超过 2mg。

5.3.5 紫外吸光度

在 250—320nm 的波长下进行测试，吸光度小于 0.1。

5.4 物理性能

5.4.1 膜尺寸

按照 6.4.1 给出的方法试验，样品的外径、壁厚均应满足表 1 的规定。

表1 膜尺寸要求

序号	指标	判定标准
1	外径	380μm±30μm
2	壁厚	90μm±10μm

5.4.2 力学性能

按照 6.4.2 给出的方法试验，样品的平均断裂力及平均断裂伸长率均应满足表 2 的规定。

表2 力学性能要求

序号	指标	判定标准
1	平均断裂力	≥60cN；标准差<10%
2	平均断裂伸长率	≥60%；标准差<20%

5.4.3 孔隙率

按照 6.4.3 给出的方法试验，样品的孔隙率应≥50%。

5.4.4 孔径

按照 6.4.4 给出的方法试验，样品的最大孔径应≤0.2 μm。

按照 6.4.4 给出的方法试验，样品的平均孔径应≤0.15 μm。

5.4.5 泡点压力

按照 6.4.5 给出的方法试验，样品的泡点压力≥0.2MPa。

5.5 使用性能要求

5.5.1 中空纤维膜完整性

按照 6.5.2 给出的方法试验时，中空纤维膜平直、未折绕、未产生拉伸或损伤、外观无缺陷，中空纤维膜无气泡产生，则该膜组件中空纤维膜完整性合格。

5.5.2 内爆破压

按照 6.5.3 给出的方法试验，内爆破压力应 ≥ 0.2 MPa。

5.5.3 耐压性能

按照 6.5.4 给出的方法试验，耐压性能应 ≥ 0.35 MPa。

5.5.4 气体通量

按照 6.5.5 给出的方法试验，样品的气体通量应满足下表 3 的规定。

表3 气体通量要求

序号	指标	判定标准数值
1	氮气通量mL/(cm ² ×min)	≥ 0.2
2	二氧化碳通量mL/(cm ² ×min)	≥ 5
3	氧气通量mL/(cm ² ×min)	≥ 0.2
注：气体通量是在25℃，压力差0.1MPa下，每分钟每平方厘米膜透过气体总量。		

5.5.5 氧合能力

按照 6.5.6 给出的方法试验，a) 在制造商规定的最大血流量时，血红蛋白（120 $\pm$ 10）g/L，血氧饱和度 65 $\pm$ 5%的血液进入组件后，氧气的结合量不低于 45mL/L;b) 在制造商规定的最大血流量时，血液内二氧化碳分压小于 45mmHg 条件下，血液经过组件后二氧化碳排出量不低于 38mL/L。

5.5.6 血浆渗漏

按照 6.5.7 给出的方法试验，样品组件在规定时间内应不发生血浆渗漏，且氧合性能满足 5.5.5 要求。

5.6 有效期试验

按照 6.6 给出的方法试验，经加速老化后的样品所有性能均需合格。

6 试验方法

6.1 外观

目测检查。

6.2 生物性评价

6.2.1 无菌和无热原

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。
无热原检验按 GB/T 14233.2-2005 的规定进行试验。

6.2.2 生物学评价

体外膜肺氧合用聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维膜应按与循环血液接触产品选择条件进行试验,应无生物学危害。

6.3 化学性能试验

6.3.1 检验液制备

应按 GB/T 14233.1-2022 中表 1 中第 8 条规定进行检验液制备,其中样品与水按 0.1g:1mL 的比例配制。

6.3.2 还原物质

应按 GB/T 14233.1-2022 中 5.2.2 的规定进行化学性能评价。

6.3.3 重金属

应按 GB/T 14233.1-2022 中 5.6.1 和 5.9.1 的规定进行化学性能评价。

6.3.4 酸碱度

应按 GB/T 14233.1-2022 中 5.4 的规定进行化学性能评价。

6.3.5 蒸发残渣

应按 GB/T 14233.1-2022 中 5.5 的规定进行化学性能评价。

6.3.6 紫外吸光度

应按 GB/T 14233.1-2022 中 5.7 的规定进行化学性能评价。

6.4 物理性能

6.4.1 膜尺寸

按照 GB/T 38902-2020 的规定进行测试。

6.4.2 力学性能

6.4.2.1 试样制备

选取至少 30 根中空纤维膜,其长度约 500mm,保证其平直,不能打折或损伤。

6.4.2.2 放置时间

中空纤维膜在生产 72h 后才能进行测试。

6.4.2.3 步骤

- a) 开启拉力试验机,设置夹持长度为 150mm,拉伸速度为 150mm/min,预加张力为 8cN。
- b) 取放置后的单根试样嵌入缠绕式夹持器,开启拉力试验机进行断裂拉伸测定,得到其断裂力和断裂伸长率的试验结果。
- c) 按照 b) 进行重复试验,如果在测试过程中,试样在夹具内滑动或者在夹口处断裂,得到的数据应舍去,保证有效数据不少于 21 组。
- d) 计算有效数据的平均断裂力,平均断裂伸长率及其标准差,输出结果。

6.4.3 孔隙率

按照 HY/T 110-2008 的规定进行测试。

6.4.4 孔径

最大孔径及平均孔径按照 GB/T 32361-2015 的规定进行测试。

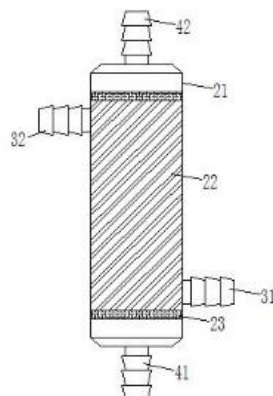
6.4.5 泡点压力

按照 GB/T 32361-2015 的规定进行测试。

6.5 使用性能

6.5.1 试验组件

6.5.1.1 试验组件包含测试液进出口，气体进出口，膜丝置于组件内，两端用胶水密封，露出中空纤维膜端口，如图 1 所示，保证各密封及连接位置不发生泄漏。



标引序号说明：

21——膜壳

22——中空纤维膜；

23——封胶层；

31、32——测试液进出口；

41、42——气体进出口。

图 1 试验组件

6.5.1.2 实验装置如图 2 所示。

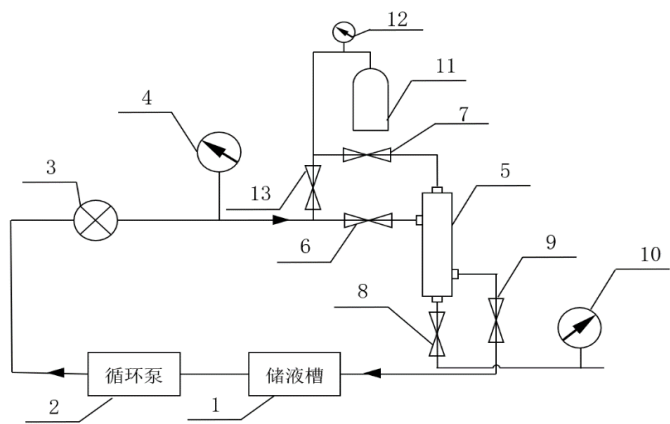


图 2 中空纤维膜完整性、内爆破压、耐压性能实验装置示意图

标引序号说明：

- 1——储液槽；
- 2——循环泵；
- 3——减压阀；
- 4——压力表；
- 5——试验组件；
- 6~9——控制阀门；
- 10——气体流量计；
- 11——气瓶；
- 12——气瓶压力控制阀；
- 13——控制阀门。

图 2 中空纤维膜完整性、内爆破压、耐压性能实验装置示意图（续）

6.5.2 中空纤维膜完整性

中空纤维膜完整性检验步骤如下：

- a) 目测中空纤维膜平直、未折绕、未产生拉伸或损伤、外观无缺陷；
- b) 试验组件乙醇浸润 24h 后按照图 2 连接检验装置，将储液槽灌满乙醇液体，关闭阀门 7、8、13，打开 6、9，使乙醇充满试验组件后停止运行；
- c) 打开钢瓶阀门 12，打开阀门 7，关闭阀门 6、8、9、13，控制压力至 0.05MPa，保压 60-90s；
- d) 若试验组件中空纤维膜无连续气泡出现，则判定该中空纤维膜完整性合格。

6.5.3 内爆破压

中空纤维膜内爆破压检验步骤如下：

- a) 试验组件乙醇浸润 24h 后按照图 2 连接检验装置，将储液槽灌满乙醇液体，关闭阀门 7、8、13，打开 6、9，使乙醇充满试验组件后停止运行；
- b) 打开钢瓶阀门 12，打开阀门 7，关闭阀门 6、8、9、13，控制压力至中空纤维膜破裂，并出现阀门 12 压力表示数降低为 0，此时的临界压力值为内爆破压力。

6.5.4 耐压性能

中空纤维膜耐压性能检验步骤如下：

- 将试验组件照图 2 连接检验装置，关闭阀门 13，打开阀门 7、8，调节气体流量计 10 至合适值，中空纤维膜内腔充满氮气/空气气体。
- 以纯水溶液为介质，打开阀门 6、9，以纯水逐步增加压力。
- 当气体流量计瞬时变化 > 50% 时，此时的纯水压力值为膜的耐压性能。

6.5.5 气体通量

气源介质为（氮气，二氧化碳，氧气），其他按照 HY/T 110-2008 的规定进行测试。

6.5.6 氧合性能

6.5.6.1 试验介质

血液通道的试验液应采用肝素化牛血、羊血或猪血。气体通道的试验介质应采用氧气 100%、氮气 5% 和二氧化碳 95% 混合气体。

6.5.6.2 步骤

参考标准 YY 0604-2016 中 6.4.1.2 中的规定，测定氧气和二氧化碳转换率。

6.5.6.3 公式

公示如下：

- 通过氧气结合量和二氧化碳排出量评价氧合能力。

氧气结合量用公式（1）表示：

$$\Delta O_2 = CaO_2 - CvO_2 \dots\dots\dots (1)$$

式中：

CaO_2 ——出口血处计算的血液中 O_2 的含量（ mlO_2/L 血）

CvO_2 ——进口血处计算的血液中 O_2 的含量（ mlO_2/L 血）

二氧化碳排出量用公式（2）表示：

$$\begin{aligned} \Delta CO_2 &= (tC_vCO_2 - tC_aCO_2) \times 22.4L/mol \\ tCO_2(mmole/L) &= HCO_3^- + 0.03 \times PCO_2 \dots\dots\dots (2) \end{aligned}$$

式中：

$tCaCO_2$ ——出口血处计算的血液中 CO_2 的含量（ mlO_2/L 血）

$tCvCO_2$ ——进口血处计算的血液中 CO_2 的含量（ mlO_2/L 血）

HCO_3^- ——碳酸氢根离子

PCO_2 ——二氧化碳分压

- 通过氧气和二氧化碳的转换率评价氧合能力。

氧气和二氧化碳转换率用公式（3）表示：

氧气转换率：

$$T(O_2) = Q \times (C_aO_2 - C_vO_2) \dots\dots\dots (3)$$

式中：

$T(O_2)$ ——氧气转换率

Q ——血液流速 L/min

CaO_2 ——出口血处计算的血液中 O_2 的含量（氧气含量 mL/血液量 L），包含结合到血红蛋白和溶解在血浆中的 O_2

CvO_2 ——进口血处计算的血液中 O_2 的含量（氧气含量 mL/血液量 L），包含结合到血红蛋白和溶解在血浆中的 O_2

二氧化碳转化率

$$T(CO_2) = Q \times (tC_vCO_2 - tC_aCO_2) \times 22.4L/mol$$

$$tCO_2(mmole/L) = HCO_3^- + 0.03 \times PCO_2 \quad \dots\dots\dots (4)$$

式中：

$T(CO_2)$ ——二氧化碳转换率

Q ——血液流速 L/min

$tCaCO_2$ ——出口血处计算的血液中 CO_2 的含量（氧气含量 mL/血液量 L）

$tCvCO_2$ ——进口血处计算的血液中 CO_2 的含量（氧气含量 mL/血液量 L）

HCO_3^- ——碳酸氢根离子

PCO_2 ——二氧化碳分压

6.5.7 血浆渗漏

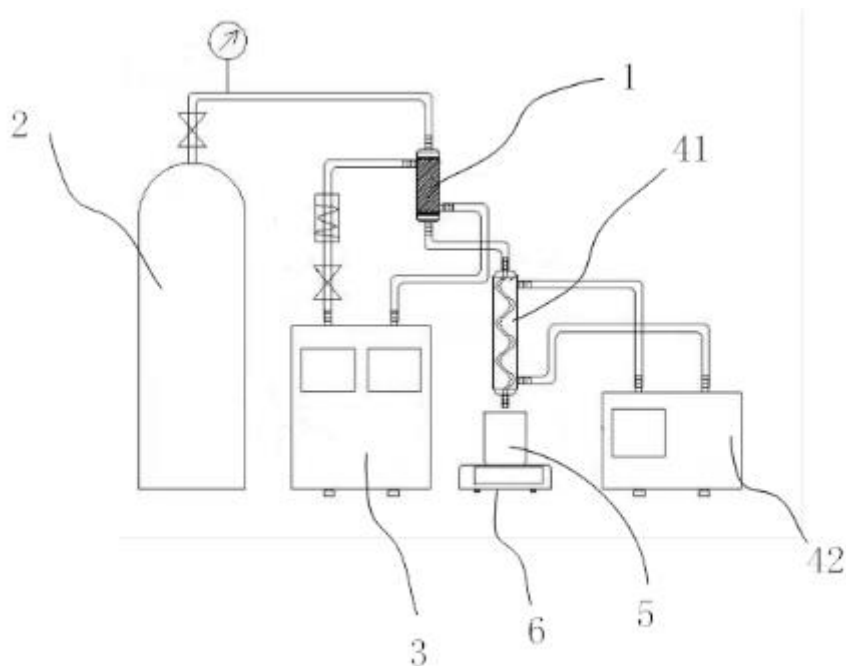
6.5.7.1 原理

模拟膜式氧合器临床运转情景，组件内中空纤维膜内腔通入气体，外走血液的持续运转方式，观察透过中空纤维膜渗漏的水汽重量及是否有血液渗漏液变化情况，以此判断中空纤维膜发生血浆渗漏而导致失效的过程。

6.5.7.2 仪器要求

能提供一个模拟临床过程的试验回路，简易装置如图 3 所示，其中需控制的参数包含：

- a) 持续供给稳定压力的规定空氧混合气体；
- a) 能提供稳定压力及温度循环测试液；
- b) 能冷凝收集气体排出口渗漏的溶液，并且实时监测重量的变化。



标引序号说明：

1——试验组件；

2——供气装置；

3——测试液循环装置；

5——渗漏液收集装置；

6——测重装置；

41——冷凝管；

42——冷水机。

图 3 血浆渗漏测试简易装置

6.5.7.3 测试液

全血：肝素化牛血，羊血或猪血；

血浆替代液：1.5g 卵磷脂+500mL 生理盐水浓度溶液。

6.5.7.4 测试环境

测试放置于十万级及以上净化实验室中。

6.5.7.5 步骤

将试验组件置于如图 3 的试验回路，在下述条件下进行试验：

——液体流量为制造商规定最大流量；

——气体流量约为液体流量的 1 倍；

——测试组件进液口压力为 0.1MPa；

——待测液温度为 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ；

——待测液一般可采用下列方式进行：6h 全血与中空纤维膜使用最长时间血浆替代液组合进行血浆渗漏测试。

——每组试验完成后需更换新的待测液；

- 观察测重装置的数据变化，记录单位时间收集到的水汽重量，当单位时间内水汽收集质量发生突变，或者肉眼可见血液成分渗漏，则判定中空纤维膜发生血浆渗漏，样品失效，结束测试；记录发生血浆渗漏的时长。
- 当连续进行规定组数测试，还未出现血浆渗漏时，则判定产品此性能合格，结束测试，记录相关现象。
- 测试结束后，按照 6.5.6 测试氧合性能，仍需满足 5.5.5 规定要求。

6.6 有效期评价

参考YY/T 0681.1-2018中的规定。

6.6.1 加速老化试验

- a) 根据市场需求，产品特性等情况确认所期望的产品寿命。
- b) 根据产品材料的性质，确认加速老化温度，再根据仓库环境温度计算老化湿度。见公式（5）

$$C_2 = C_1 \times e^{-\frac{H}{R}(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2})}$$
..... (5)

- 式中：
- C₂：老化箱相对湿度；
 - C₁：仓库饱和水汽时相对湿度；
 - e：常数（2.7183）；
 - H：水的蒸发焓（42.3kJ/mol）；
 - R：气体常数（8.314J/K·mol）；
 - T₁：仓库环境绝对温度；
 - T₂：老化绝对温度。
- c) 根据 Q10、TRT 和 TAA 计算试验持续时间 ATT。见公式（6）

$$ATT = RT/Q_{10}^{(T_{AA}-T_{RT})/10}$$
..... (6)

- 式中：
- ATT：加速老化时间；
 - RT：期望或要求的实际时间；
 - Q₁₀：温度升高或降低 10℃的老化系数，一般设定为 2；
 - T_{AA}：加速老化温度，一般不宜超过 60℃；
 - T_{RT}：预设的实际储存环境温度。
- d) 根据 ATT，TAA 等参数完成加速老化试验。

6.6.2 验证试验评价

加速老化试验后的样品需进行以下性能验证试验，测试方法与判定标准与常规试验一致。

表4 验证试验项目

序号	验证试验项目	对应条款
1	膜尺寸	5.4.1
2	力学性能	5.4.2

3	孔隙率	5.4.3
4	最大孔径	5.4.4
5	平均孔径	5.4.4
6	泡点压力	5.4.5
7	膜丝完整性	5.5.1
8	内爆破压	5.5.2
9	耐压性能	5.5.3
10	气体通量	5.5.4
11	氧合能力	5.5.5

7 标志、包装、运输和储存

7.1 标志

包装上和/或附随文件上应有下列信息：

- a) 产品标记；
- b) 制造商名称和/或商标；
- c) 制造商地址；
- d) 数量；
- e) 批号；
- f) 产品规格信息；
- g) 推荐的储存条件；
- h) 有效期。

7.2 包装

膜材料内包装应采用双层塑料密封包装，外包装采用瓦楞纸箱包装。

7.3 运输

运输、装卸时应轻装、轻卸，禁用手钩，禁止翻滚，防止包装污染和破损，产品在运输中应防止雨淋，禁止与有毒有害物质一同运输、混放。

7.4 储存

保管储存时，产品必须离地离墙，应离地面 15cm 以上，室内须通风干燥、温度适宜，防止产品受潮并独立存放，严禁重压、暴晒、雨淋和接近火源。
储存温度 5-40℃，湿度 40-80%