



中华人民共和国医药行业标准

YY 0465—XXXX
代替 YY 0465-2019

血液净化体外循环系统 空心纤维血浆分离器 和血浆成分分离器

Extracorporeal systems for blood purification -Plasmafilter and Plasma Component
Filter

(ISO 8637-3: 2024(E), Extracorporeal systems for blood purification - Part 3:
Plasmafilters, MOD)

(征求意见稿)

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

国家药品监督管理局 发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 要求	1
5 试验方法	3
附录 A（资料性）	9

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。

本文件代替YY 0465—2019《一次性使用空心纤维血浆分离器和血浆成分分离器》。与YY 0465—2019相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

——更改了文件名称及范围的表述；

——删除了外观、微粒、热原和耐温性能相关的要求及试验方法（见2019版5.1、5.5、5.9、5.14、6.1、6.5、6.9和6.14）；

——更改了细菌内毒素的相关要求及试验方法（见4.3和5.4，见2019版5.10和6.10）；

——更改了接口的相关要求和试验方法（见4.5和5.6，见2019版5.4.1、5.4.2、6.4.1和6.4.2）；

——更改了滤过率的相关试验方法（见4.6.1和5.7.1，见2019版6.13.1和6.13.3）

——更改了筛选系数的相关要求及试验方法（见4.6.2和5.7.2，见2019版5.13.2、5.13.4、6.13.2和6.13.4）；

——增加了压力降的相关要求和试验方法（见4.6.1和5.7.1）

——更改了血浆分离器血浆中游离血红蛋白含量的相关试验方法（见5.7.5，见2019版6.11）

——更改了有效期试验方法描述（见5.9，2019版5.15）；

——删除了与标志和包装、运输、贮存相关的要求（见2019版第7章和第8章）；

——更改了附录A的内容（见附录A，见2019版附录A）。

本文件修改采用国际标准ISO 8637-3:2024(E)《血液净化体外循环系统 第3部分：血浆滤过器》。

本文件与ISO 8637-3:2024(E)的主要技术性差异及原因如下：

——更改了标准适用范围，以提高标准的适用性（见第1章，见ISO 8637-3:2024(E)第1章）；

——更改了规范性引用文件，使用已有国内标准替代国际标准，以提高标准的适用性（见第2章，见ISO 8637-3:2024(E)第2章）；

——删除了国际标准的术语和定义，与国内已有的血液净化术语保持一致（见ISO 8637-3:2024(E)第3章）；

——更改了生物学、无热原的要求及试验方法，整合为生物学评价要求，以适合我国国情（见4.1和5.2，见ISO 8637-3:2024(E)4.1、4.3、5.2和5.4）；

——增加了细菌内毒素、化学性能的相关要求及试验方法，以符合我国临床需要和注册审评要求（见4.3、4.7、5.4和5.8）；

——更改了国际标准中接口的相关要求和试验方法，以提高标准的可操作性（见4.5和5.6，见ISO 8637-3:2024(E)4.4.3、5.5.3和5.6）；

——更改了血浆分离器血浆中游离血红蛋白含量的条款名称和相关试验方法，以适合我国国情和提高标准可操作性（见4.6.5和5.7.5，见ISO 8637-3:2024(E)4.4.5和5.6.6）

——更改了有效期的相关要求及试验方法，以提高标准的可操作性（见4.8和5.9，见ISO 8637-3:2024(E)4.6和5.9）；

——删除了国际标准中标志和包装相关的要求，以适合我国国情（见ISO 8637-1:2017(E)第6章和第7章）。

本文件做了下列编辑性改动：

——删除了国际标准中的前言、引言和参考文献。

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。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用体外循环设备标准化技术委员会（SAC/TC158）归口。

本文件所代替文件的历史版本情况为：

——YY 0465—2003、YY 0465—2009、YY 0465—2019。

——本次为第三次修订。

血液净化体外循环系统 空心纤维血浆分离器和血浆成分分离器

1 范围

本文件规定了在人体上使用的空心纤维血浆分离器和血浆成分分离器的技术要求，在本文中涉及到的“器件”特指上述产品。

本文件适用于在人体上使用的空心纤维血浆分离器和血浆成分分离器。

本文件不适用于：

- 体外循环血路；
- 血液透析器、血液透析滤过器、血液滤过器和血液浓缩器；
- 血液灌注装置；
- 血管通路装置；
- 血泵；
- 用于血浆分离的系统或设备；

注1：体外循环血路的要求按照YY 0267的规定。

注2：血液透析器、血液透析滤过器、血液滤过器和血液浓缩器的要求按照YY 0053的规定。

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 6682 分析实验室用水规格和试验方法（GB/T 6682-2008；ISO 3696:1987，MOD）

GB/T 13074 血液净化术语

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 14233.3-2024 医用输液、输血、注射器具检验方法 第3部分：微生物学试验方法

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 16886.1-2022；ISO 10993-1:2018，IDT）

YY 0053 血液净化体外循环系统 血液透析器、血液透析滤过器、血液滤过器和血液浓缩器（YY 0053-2016；ISO 8637:2010，MOD）

中华人民共和国药典

YY/T 0916.7 医用液体和气体用小孔径连接件 第7部分：血管内或皮下应用连接件（YY/T 0916.7-2024；ISO 80369-7:2021（E），IDT）

3 术语和定义

GB/T 13074界定的术语和定义适用于本文件。

4 要求

4.1 生物学评价

应按GB/T 16886.1的规定进行生物学评价。

4.2 无菌

产品应无菌。

4.3 细菌内毒素

产品细菌内毒素应不大于20 EU/支。

4.4 密封性能

4.4.1 结构密合性

应无渗漏。产品的结构密合性应按下列条件进行确认：

a) 按制造商规定的最大正压的 1.5 倍，和；

b) 按制造商规定的最大负压的 1.5 倍，如超过 66.7 kPa（500 mmHg），则应施加 66.7 kPa（500 mmHg），若在高海拔地区则施加可获得最高负压值。

注：本要求针对的是器件的外部完整性。

4.4.2 空心纤维膜内承受压力

按制造商规定的最大跨膜压的 1.5 倍对空心纤维膜进行压力试验时，应无渗漏。

4.5 血浆分离器和血浆成分分离器接口

4.5.1 血浆分离器血室和血浆成分分离器血浆室接口

接口与配套使用的器件连接应无泄漏。血浆分离器和血浆成分分离器与其体外循环管路呈整体化设计除外。

4.5.2 血浆分离器和血浆成分分离器滤出液腔室接口

血浆分离器和血浆成分分离器滤出液腔室接口应能提供一个与配套使用产品可靠的连接。

4.6 使用性能

4.6.1 滤过率

4.6.1.1 血浆分离器血浆滤过率

血浆滤过率应符合制造商的规定。

4.6.1.2 血浆成分分离器血浆成分滤过率

血浆成分滤过率应符合制造商的规定。

4.6.2 筛选系数

4.6.2.1 血浆分离器筛选系数

白蛋白、免疫球蛋白G、免疫球蛋白M、载脂蛋白B或低密度脂蛋白的筛选系数应符合制造商的规定。

注：也可以使用其他物质/指示物。

4.6.2.2 血浆成分分离器筛选系数

血浆成分分离器筛选系数应符合制造商的规定。

4.6.3 血浆分离器血室容量和血浆成分分离器血浆室容量

血浆分离器血室容量和血浆成分分离器血浆室容量应在制造商规定的范围内。

4.6.4 压力降

血浆分离器血室压力降和血浆成分分离器血浆室压力降应符合制造商的规定。

4.6.5 血浆分离器血浆中游离血红蛋白含量

血浆分离器分离血浆时血浆中的游离血红蛋白含量变化应符合制造商的规定，且应不大于 60 mg/L。

4.7 化学性能

4.7.1 还原物质（易氧化物）

20 mL检验液和同批空白对照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。

4.7.2 金属离子

4.7.2.1 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 $\mu\text{g/mL}$ 。

4.7.2.2 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。

4.7.3 酸碱度

检验液与同批空白对照液pH值之差应不超过1.5。

4.7.4 蒸发残渣

50 mL检验液蒸发残渣的总量应不超过2 mg。

4.7.5 紫外吸光度

检验液的吸光度应不大于0.1。

4.7.6 环氧乙烷残留量

产品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。

4.8 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。

5 试验方法

5.1 总则

本章给出的检验方法是仲裁试验方法。如可以证明其他的试验方法在精度和重现性方面具有可比性,则也可使用。

5.2 生物学评价

血浆分离器和血浆成分分离器直接或间接与血液接触的部分应按GB/T 16886.1的规定进行生物学评价。

5.3 无菌

按中华人民共和国药典规定的方法进行检验。

5.4 细菌内毒素

5.4.1 按照 GB/T 14233.3-2024 中细菌内毒素试验的方法进行供试品制备,浸提体积应灌注满器件的腔体,并按中华人民共和国药典规定的方法进行检验。

5.4.2 对于含有充填液的产品,直接取充填液作为供试品溶液或按 5.4.1 进行供试品制备,并按中华人民共和国药典规定的方法进行检验。

5.5 密封性能

5.5.1 结构密合性

5.5.1.1 正压试验

将器件装满 $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 的脱气水,除与压力测试装置连接的接口外,所有接口均应封闭。对产品施加一个制造商规定压力1.5倍的正压,并封闭测试装置。10 min后,记录压力值并目视检查产品是否有泄漏。

或者，可以施加恒定的空气压力（制造商规定最大压力的1.5倍），并将器件浸入水中，以测试漏气情况。

5.5.1.2 负压试验

将器件装满 $37\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的脱气水，除与压力测试装置连接的接口外，所有接口均应封闭。对产品施加一个制造商规定的压力1.5倍的负压；除非负压超过66.7 kPa (500 mmHg) 或不作规定，此时应施加66.7 kPa (500 mmHg) 负压并封闭测试装置。若在高海拔地区则施加可获得最高负压值，10 min后，记录压力值并目视检查产品是否有渗漏。

或者，可以施加66.7 kPa (500 mmHg) 的恒定负气压，并将器件浸入水中，以测试漏水情况。

5.5.2 空心纤维膜内承受压力

将器件垂直放置。封闭下方的血浆分离器血室/血浆成分分离器血浆室和滤出液腔室接口。使纤维膜处于湿润状态并将滤出腔装满水。从血室/血浆室对产品施加一个制造商规定最大跨膜压的1.5倍的压力，保持10min。如果未封闭的滤出液腔室接口处未出现连续气泡，即无渗漏。

5.6 血浆分离器和血浆成分分离器接口

5.6.1 血浆分离器血室和血浆成分分离器血浆室接口

将接口与适用的配套器件连接，依据5.5.1检验连接处是否有泄漏。

5.6.2 血浆分离器和血浆成分分离器滤出液腔室接口

对于非锁定连接，对器件施加25 N静态轴向拉力，持续15 s，非锁定连接不得分离。对于锁定连接，滤出液腔室接口按YY 0053中透析液室接口的要求进行检查，或按YY/T 0916.7-2024中关于鲁尔锁定接头的要求进行检查。

5.7 使用性能

5.7.1 滤过率

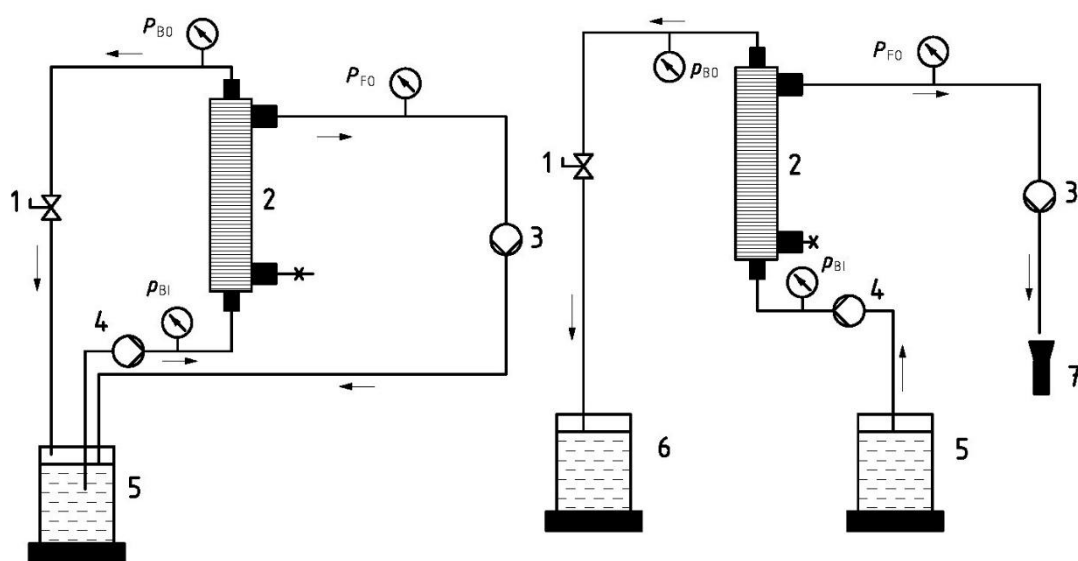
5.7.1.1 血浆分离器血浆滤过率

5.7.1.1.1 试验液

试验液应为抗凝牛血或人血，蛋白浓度为 $60\text{ g/L}\pm 5\text{ g/L}$ ，血球压积为 $32\%\pm 3\%$ 。

5.7.1.1.2 试验步骤

按器件使用说明书准备器件，以确保去除空气。按图1装配试验回路。预冲时压力不要超过制造商规定的最大跨膜压。确定血液和血浆滤过液流量达到稳定条件（温度、流量和压力），并确保从血浆分离器中去除所有空气。按照跨膜压从小到大的顺序，在制造商规定的血液流量范围内（包括最小和最大血液流量），测量血浆滤过率。



a) 再循环（闭环）测试装置

b) 单通（开环式）测试装置

图注：

- | | |
|-----------------|-------------------|
| 1 压力控制 | 6 试验液回收器 |
| 2 血浆分离器或血浆成分分离器 | 7 废液 |
| 3 滤过液泵 | P_{BO} 血室出口侧压力 |
| 4 血泵 | P_{BI} 血室进口侧压力 |
| 5 试验液 | P_{FO} 滤出液出口侧压力 |

图 1 测定滤过率和筛选系数的装置示意图

5.7.1.2 血浆成分分离器血浆成分滤过率

5.7.1.2.1 试验液

试验液应为牛血浆或人血浆，蛋白浓度为 $60 \text{ g/L} \pm 5 \text{ g/L}$ 。

5.7.1.2.2 试验步骤

按器件使用说明书准备器件，以确保去除空气。按图1装配试验回路。预冲时压力不要超过制造商规定的最大跨膜压。确定血浆和血浆成分滤过液流量达到稳定条件（温度、流量和压力），并确保从血浆成分分离器中去除所有空气。按照跨膜压从小到大的顺序，在制造商规定的血浆流量范围内（包括最小和最大血液流量），测量血浆成分滤过率。

5.7.2 筛选系数

5.7.2.1 血浆分离器筛选系数

5.7.2.1.1 试验液

试验液应为牛血浆或人血浆，蛋白浓度为 $60 \text{ g/L} \pm 5 \text{ g/L}$ 。试验液应含有如下所列出的一种或几种物质，或其他等效指示物。

- 白蛋白；
- 免疫球蛋白 G；
- 免疫球蛋白 M；
- 载脂蛋白 B 或低密度脂蛋白。

也可以使用牛全血。

5.7.2.1.2 试验步骤

使用再循环 [见图1 a)]或单通道 [见图1 b)]方式装配试验回路,以评估筛选系数。在测试之前,按器件使用说明书准备器件,以确保去除空气。整个试验过程中,试验液温度应保持在 $(37\pm1)^{\circ}\text{C}$ 。应丢弃预冲液,以确保血浆总蛋白浓度保持在 $60\text{ g/L}\pm5\text{ g/L}$ 的范围内。整个试验过程中,流量应保持恒定,并且应确认压力、温度和流量的稳定性。将试验液流量设置为制造商规定的最大血液流量,并将血浆滤过率调整为至少试验液流量的20%。如果由于器件相关原因,无法达到规定的试验液流量,则使用最大可能流量并记录。

达到稳态后(通常在血液接触30 min后),从血液入口和滤过液侧收集供试品,并测量白蛋白、免疫球蛋白G、免疫球蛋白M、载脂蛋白B或低密度脂蛋白浓度。

5.7.2.1.3 筛选系数计算公式

按公式(1)计算筛选系数S。

$$S = \frac{C_F}{C_{BI}} \dots\dots\dots (1)$$

公式中:

S 是指筛选系数;

C_{BI} 是指入口端的溶质浓度;

C_F 是指滤过液的溶质浓度;

在公式中, C_{BI} 和 C_F 采用的浓度单位相同。

注3:可以在试验的第二个时间点(一般是接触血液90分钟后)进行重复测试,以对纤维膜的污染进行评估。

注4:虽然图1 a)和b)显示,血液是通过器件的底部进入血浆分离器,但试验步骤也可以设计为血液进入顶部和/或血浆分离器处于水平位置,前提是已证明这些配置产生的结果与血浆分离器处于垂直位置和血液进入底部时获得的结果等同。

5.7.2.2 血浆成分分离器筛选系数

5.7.2.2.1 试验液

试验液应为牛血浆或人血浆,蛋白浓度为 $60\text{ g/L}\pm5\text{ g/L}$ 。

5.7.2.2.2 试验步骤

使用再循环 [见图1 a)]或单通道 [见图1 b)]方式装配试验回路,以评估筛选系数。在测试之前,按器件使用说明书准备器件,以确保去除空气。整个试验过程中,试验液温度应保持在 $(37\pm1)^{\circ}\text{C}$ 。应丢弃预冲液,以确保血浆总蛋白浓度保持在 $60\text{ g/L}\pm5\text{ g/L}$ 的范围内。整个试验过程中,流量应必须保持恒定,并且应确认压力、温度和流量的稳定性。将试验液流量设置为制造商规定的最大流量,并将血浆成分滤过率调整为至少试验液流量的20%。如果由于器件相关原因,无法达到规定的试验液流量,则使用最大可能流量并记录。

达到稳态后(通常在血液接触30 min后),从血液入口和滤过液侧收集供试品,并测量制造商规定的物质浓度。

5.7.2.2.3 筛选系数计算公式

按公式(1)计算筛选系数S。

5.7.3 血浆分离器血室容量和血浆成分分离器血浆室容量

血浆分离器血室或血浆成分分离器血浆室、滤出液侧均充填经过脱气而不留气泡的充填液,放置60 min,先使滤出液侧处于密闭状态后,采用加压空气(约50 kPa)将血液侧的充填液排出测量。如果容

量在临床压力范围内是稳定的或恒定的，仅单次测量即可。如果容量随压力而变化，应确定临床压力范围内的容量。

或，血浆分离器血室容量和血浆成分分离器血浆室容量应根据几何数据（端盖体积、纤维尺寸和纤维数量）进行计算。通过检查制造商文件对合规性进行检查。

5.7.4 压力降

5.7.4.1 试验液

血浆分离器血室压力降的试验液应为抗凝牛血或人血，蛋白浓度为 $60\text{ g/L} \pm 5\text{ g/L}$ ，血球压积为 $32\% \pm 3\%$ 。血浆成分分离器血浆室压力降的试验液应为抗凝牛血浆或人血浆，蛋白浓度为 $60\text{ g/L} \pm 5\text{ g/L}$ 。

5.7.4.2 试验步骤

设定所需的试验液流量。在单通道模式下运行，直到滤过液腔室充满液体，并封住滤过液腔室的两端。将试验回路切换到再循环模式，设定试验液流量，记录血室或血浆室进口和出口的压力值，计算压力值。按制造商提供的试验液流量范围重复上述检测。

5.7.5 血浆分离器血浆中游离血红蛋白含量

5.7.5.1 试验液

试验液应为抗凝牛血或人血，蛋白浓度为 $60\text{ g/L} \pm 5\text{ g/L}$ ，血球压积为 $32\% \pm 3\%$ 。

5.7.5.2 试验步骤

按图1装配试验回路。从试验液中取样，将血液流量设置为制造商规定的最小值，将跨膜压设置为制造商规定的最大值。

使试验液流经所测血浆分离器30 min，期间确保维持所设定条件。

在此期间，对产生的滤过液进行取样。通过在试验开始和结束时取样，测量试验期间血浆游离血红蛋白的含量变化。可以使用分光光度计法或比色法测定血浆游离血红蛋白。可以使用其他替代测量方法，如果这些方法已经过适当验证。

注：血浆中的游离血红蛋白值不仅是血浆分离器引起的损伤，也是血泵引起的损伤。可以在不装配血浆分离器的情况下，测量只有管路循环时的游离血红蛋白值，来量化血泵引起的损伤。

5.8 化学性能

5.8.1 检验液制备

5.8.1.1 按**器件**说明书的规定组装并用水预冲，将产品和玻璃烧瓶连成一循环系统，用塞子封住滤出液出口，按公称纤维面积 1 m^2 约用500 mL水比例加入实验室用水并保持在 $37\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ ，通过蠕动泵作用于一段尽可能短的硅胶管上，使水以 1 L/h 的流量循环2 h。取50mL循环液稀释至1000 mL备用。取同体积水，不装样品同法制备空白对照液。

注：本试验用水应符合GB/T 6682中二级水的要求。

5.8.1.2 环氧乙烷残留量检验液制备：按GB/T 14233.1-2022中9.3.3极限浸提法制备检验液。

5.8.2 还原物质（易氧化物）

按GB/T 14233.1-2022中5.2.2规定进行检验。

5.8.3 金属离子

5.8.3.1 原子吸收分光光度计法：按GB/T 14233.1-2022中5.9.1规定或相当的方法进行检验。

5.8.3.2 按GB/T 14233.1-2022中5.6.1规定进行检验。

5.8.4 酸碱度

按GB/T 14233.1-2022中5.4.1规定进行检验。

5.8.5 蒸发残渣

按GB/T 14233.1-2022中5.5规定进行检验。

5.8.6 紫外吸光度

按GB/T 14233.1-2022中5.7规定在250 nm～320 nm波长范围内进行检验。

5.8.7 环氧乙烷残留量

如适用，按GB/T 14233.1—2022中9的规定进行检验。

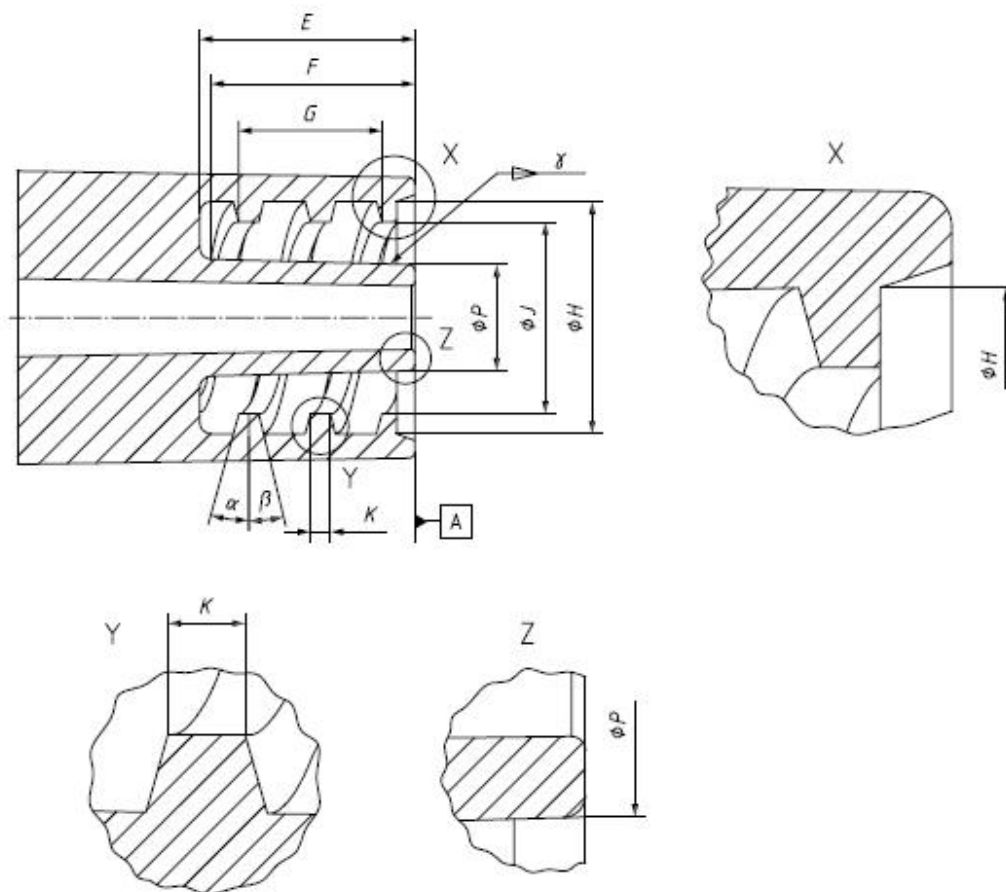
5.9 有效期

经过一段加速或实时的保存期（相当于有效期）后，对4.2和4.4进行检验。

附录 A (资料性)

A.1 血浆分离器血室和血浆成分分离器血浆室接口

血浆分离器血室和血浆成分分离器血浆室接口主要装配尺寸如图A.1所示，血浆分离器和血浆成分分离器与体外循环血液管路呈整体化设计的情况除外。



图注：

	E mm	F mm	G^a mm	H mm	J^b mm	K^c mm	P^b mm	α °	β °	γ
最小值	10 或以上	9 或以上	8	13 或以上	10, 8	0, 85	5, 97	—	—	6:100
标称值					11, 0	1, 1	6, 0	15	15	
最大值					11, 3	1, 35	6, 03	—	—	
说明										
E	锥形区域的长度									
F	锥形区域的长度									
G	螺纹间距									
H	底径									
J	顶径									
K	螺纹顶宽									
P	锥体直径									
α	螺纹角度									
β	螺纹角度									
γ	尺寸锥度比									
^a	双螺纹									
^b	改变了上限公差以适应不同的组件和材料。									
^c	根据现有生产实践修订了尺寸和公差。									
^d	参考公接头平面“A 方”的锥体直径。该尺寸将以正面上的投影来进行测量。见图 A. 1（Z）。									

图 A. 1 血浆分离器血室和血浆成分分离器血浆室接口的主要装配尺寸

A. 2 无菌声明的可能性

关于产品无菌的声明，可有两种可能性：

- 1) 整个产品包装为无菌；
- 2) 液体通道为无菌。