

T/CSBM

团 体 标 准

T/CSBM 0040—2023

含血红蛋白氧载体的器官保存液

Organ Preservation Solution containing hemoglobin-based oxygen carrier

2023 - 04 - 24 发布

2023 - 10 - 01 实施

中国生物材料学会 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 技术指标	1
5 试验方法	2
6 无菌	3
7 生物相容性	3
8 病毒灭活和（或）去除	3
9 免疫原性控制、评价与研究	3
10 标志、包装、运输、贮存	4
参考文献	5

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。

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专利的责任。

本文件由润方（北京）生物医药研究院有限公司提出

本文件由中国生物材料学会团体标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：润方（北京）生物医药研究院有限公司、中国检验检疫科学研究院、四川大学（四川医疗器械生物材料和制品检验中心有限公司）、中国医学科学院阜外医院、北京市医疗器械检验研究院。

本文件主要起草人：游可为、王文刚、高洋、袁墩、岳广新、吴晓丽、张彦鹏、石松、刘新宪、齐浩。

含血红蛋白氧载体的器官保存液

1 范围

本文件规定了含血红蛋白氧载体的器官保存液的技术指标、试验方法、无菌、生物相容性、病毒灭活和（或）去除、免疫原性控制、评价与研究、标志、包装、运输、贮存。

本文件适用于心脏停搏手术中供心脏停搏和（或）器官移植手术中供离体人源器官保存用的含血红蛋白氧载体的器官保存液。

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 16886.20 医疗器械生物学评价 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法

YY/T 0771.3 动物源医疗器械 第3部分：病毒和传播性海绵状脑病（TSE）因子去除与灭活的确认

YY/T 0771.4 动物源医疗器械 第4部分：传播性海绵状脑病（TSE）因子的去除和/或灭活及其过程确认分析的原则

YY/T 1465（所有部分） 医疗器械免疫原性评价方法

中华人民共和国药典（2020年版四部）（国家药监局 国家卫生健康委 2020年第78号）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

血红蛋白氧载体 hemoglobin-based oxygen carriers; HBOCs

一类人工血液代用品，主要是通过将人或动物的血红蛋白分离、纯化和修饰而获得。

3.2

无菌屏障系统 sterile barrier system

防止在有效期内微生物进入到产品中的最小包装。

[来源：GB/T 19633.1—2015，3.22，有修改]

3.3

初包装 primary package

与产品直接接触的包装。

[来源：GB/T 4122.1—2008，2.27，有修改]

4 技术指标

4.1 性状

应为淡红色至紫红色液体。

4.2 装量

应符合《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则“注射剂”的规定。

4.3 pH 值

20℃时产品pH值应为7.0~7.4。

4.4 可见异物

应符合《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则“注射剂”的规定。

4.5 不溶性微粒

应符合《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则“注射剂”的规定。

4.6 细菌内毒素

细菌内毒素含量应不超过0.1 EU/mL。

4.7 渗透压摩尔浓度

渗透压摩尔浓度应为285 mOsmol/kg~350 mOsmol/kg。

4.8 总血红蛋白

总血红蛋白含量应为(1.2±0.2) g/dL。

4.9 组氨酸和色氨酸含量

组氨酸含量应为27.27 g/L~33.33 g/L，色氨酸含量应为0.37 g/L~0.45 g/L。

4.10 重金属

重金属含量应不超过5 µg/mL。

5 试验方法

5.1 性状

取3个初包装的样品进行试验，目视检查。

5.2 装量

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则“最低装量检查法”测定。

5.3 pH 值

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则“pH值测定法”测定。

5.4 可见异物

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则“可见异物检查法”测定。

5.5 不溶性微粒

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则“不溶性微粒检查法”测定。

5.6 细菌内毒素

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则“细菌内毒素检查法”测定。

5.7 渗透压摩尔浓度

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则“渗透压摩尔浓度测定法”测定。

5.8 总血红蛋白

使用血气分析仪测定。

5.9 组氨酸和色氨酸含量

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则“高效液相色谱法”测定。

5.10 重金属

按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则“重金属检查第二法”测定。

6 无菌

初包装内的产品应经过一个确认过的方法进行灭菌，灭菌过程的确认应形成文件。宜按《中华人民共和国药典》（2020年版四部）通则“无菌检查法”进行无菌检测。

7 生物相容性

应按GB/T 16886.1进行生物学评价。

8 病毒灭活和（或）去除

8.1 如产品中所含 HBOCs 来源于动物源，则生产过程中应存在特定的灭活和（或）去除病毒的工艺步骤，并应确认和（或）验证这些工艺步骤对于灭活和（或）去除病毒的有效性。

8.2 应按 YY/T 0771.3 和 YY/T 0771.4 的要求进行病毒灭活和（或）去除有效性的验证。

9 免疫原性控制、评价与研究

9.1 应进行免疫原性的控制、评价与研究，以确保产品的免疫原性风险可接受。

9.2 宜遵循 GB/T 16886.20 的原则，在风险管理过程中实施免疫原性的控制、评价与研究。主要采取的方法包括免疫原性/毒理学研究或（和）临床相关文献数据、免疫原性/毒理学评价试验、免疫原性/毒理学风险相关的质量控制措施以及相关不良事件报告等：

——免疫原性/毒理学研究或（和）临床相关文献数据：主要包括类似产品或材料作用于人体引发免疫应答的途径、发生免疫反应的种类、程度和可能性以及已报道的免疫毒理学数据等；

注：注：引用文献时应注意文献数据的可靠性和与产品的相关性。

- 免疫原性/毒理学评价试验：可按照 GB/T 16886.20 及 YY/T 1465（所有部分）等给出的方法进行；
- 免疫原性/毒理学风险相关的质量控制：为降低产品的免疫原性风险，一般需在生产工艺中采取相应处理措施以降低其免疫原性，如脱细胞处理、提纯，以及采用其他物理或化学方法对具有潜在免疫原性的物质（如核酸、蛋白、多糖、脂质和其他小分子物质等）进行去除或对其抗原表位进行消除/隐藏。生产企业需对其降低材料免疫原性的有效性进行验证。需建立能够反映免疫原性降低工艺稳定性的产品或中间品的性能指标，然后通过对这些性能指标进行验证和控制来实现对免疫原性降低工艺的稳定性以及批量生产产品免疫原性的控制；
- 相关不良事件报道：经过临床前评价及相关的质量控制之后，还应在临床试验和（或）上市后的临床应用中进一步关注与免疫反应相关的不良事件。

10 标志、包装、运输、贮存

10.1 标志

产品的包装物上应有牢固清晰的标志，内容包括产品名称、型号、规格、生产企业名称、注册地址、生产地址、联系方式、注册证编号、批号、生产日期和有效日期等。

10.2 包装

10.2.1 初包装应密封，在有效期内形成产品的无菌屏障系统。

10.2.2 初包装材料 and 产品的相容性应得到评价，以确认在有效期内对产品的性能无负面影响。

10.2.3 包装应能保证产品在规定的运输和贮存条件下免受自然和机械性损坏。

10.3 运输

按照制造商规定的运输条件进行运输。

10.4 贮存

按照制造商规定的储存条件进行贮存。

参 考 文 献

- [1] 杨成民, 刘进, 赵桐茂. 中华输血学 (第二版). 北京: 人民卫生出版社, 2022.
-