



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1477.5—2020

接触性创面敷料性能评价用标准试验模型 第 5 部分：评价止血性能的体外模型

Standard test models for primary wound dressing performance evaluation—
Part 5: Invitro model for hemostatic performance evaluation

2020-03-31 发布

2021-04-01 实施

国家药品监督管理局 发布



前 言

YY/T 1477《接触性创面敷料性能评价用标准试验模型》，由以下部分组成：

- 第 1 部分：评价抗菌活性的体外创面模型；
- 第 2 部分：评价促创面愈合性能的动物烫伤模型；
- 第 3 部分：评价液体控制性能的体外模型；
- 第 4 部分：评价创面敷料潜在粘连性的体外模型；
- 第 5 部分：评价止血性能的体外模型；
- 第 6 部分：评价促创面愈合性能的动物Ⅱ型糖尿病难愈创面模型；
- ……

本部分为 YY/T 1477 的第 5 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

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这些专利的责任。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由山东省医疗器械产品质量检验中心归口。

本部分起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心、赛克赛斯生物科技股份有限公司、强生（上海）医疗器材有限公司。

本部分主要起草人：乔春霞、高冉冉、赵增琳、张春霞、张林林、万翔。

引 言

传统上评价材料的止血性能是利用动物模型。动物模型有以下局限性：

- 选择动物与人体的差异；
- 耗用实验动物，不利于动物保护；
- 实验设计相对复杂；
- 实验成本高。

本部分给出的体外模型，是一种采用人体血液进行试验，以最大程度地模拟渗血类型的出血，并在专门开发的试验仪器上进行试验的模型。本模型可作为评价材料止血性能的一种补充评价模型。

如同所有创面敷料的评价模型一样，本部分给出的试验模型有其局限性，与体内模型的评价结果的相关性还有待进一步确认。

接触性创面敷料性能评价用标准试验模型

第 5 部分:评价止血性能的体外模型

1 范围

YY/T 1477 的本部分规定了评价接触性创面敷料止血性能的体外模型。

本部分适用于对声称有止血性能的片状接触性创面敷料的止血性能进行评价。

注 1: 本部分推荐使用人血,如使用动物血需经过确认。

注 2: 鉴于体内止血敷料的形态及止血机制不同,以及体内使用的复杂性,经过确认后,方可使用本模型进行筛选评价。

注 3: 其他未按照医疗器械管理的接触性创面止血敷料经验证后,也可参考本标准。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1

止血性能 hemostatic performance

材料或材料中通过各种止血机理如促进血小板聚集、激活凝血级联通路等促进血液凝固,缩短凝血时间,达到止血效果,从而减少失血。

3 模型构成

构建止血性能的体外模型的试验装置主要由分析天平(精度 0.000 1 g)、试样夹持装置、负压系统、数据采集、处理和输出系统及连接管路等组成,示意图见图 1。

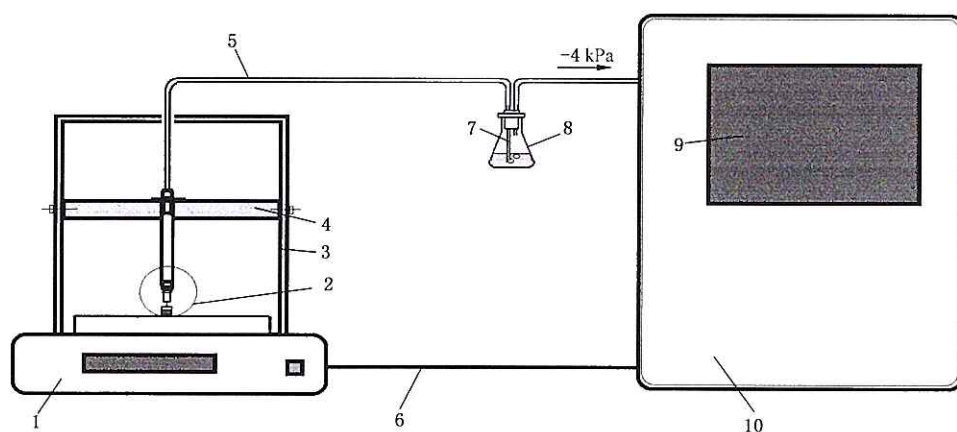


图 1 试验装置示意图

说明:

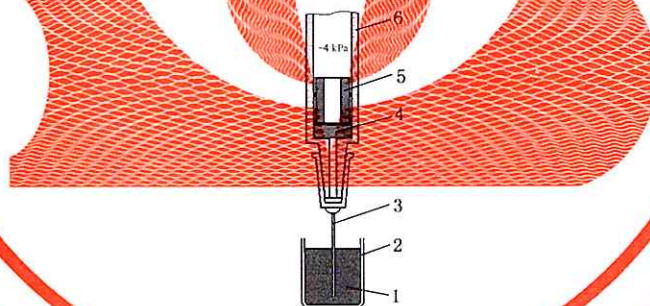
- 1——分析天平;
- 2——试样夹持装置(图 2);
- 3——天平罩;
- 4——可上下调节的固定装置;
- 5——负压管路;
- 6——数据采集线;
- 7——插入水下的插管;
- 8——气流监视瓶(血液捕获瓶);
- 9——显示器;
- 10——恒压吸引系统和数据处理系统集成。

图 1 (续)

分析天平的玻璃罩上安装一个可以上下调节的固定架(图 1 中未示出详细结构),用于固定试验用 1 mL 注射器(试样夹持装置)(详见图 2),其结构宜满足以下要求:

- 便于注射器装上取下,并有足够的生物安全性;
- 便于注射器进行上下调节;
- 能使注射器在整个试验过程中保持稳定,而不影响分析天平的使用;
- 能够对试验过程进行有效观察,以便于在血液接触样品的瞬间开启天平读数记录。

注射器下面接 0.2 mm 或 0.3 mm 注射针(针尖为平针),针管“悬插”于装有试验用血的小腔容器内。注射器通过管路与试验操作主机中的负压吸引系统连接。试验过程中分析天平将采集的数据通过数据采集线传输到数据处理系统。



说明:

- 1——人体全血;
- 2——血液容器;
- 3——注射针(0.2 mm 或 0.3 mm);
- 4——供试样品或对照样品;
- 5——橡胶固定件(将注射器的橡胶活塞的盲端切去制得一个带有通孔的固定件,未切割的平滑端与供试样品接触);
- 6——1 mL 聚丙烯注射器套筒。

图 2 试样夹持装置示意图

4 血液制备

4.1 试验用血液从健康成人供血者采集,不包括已知使用了影响血凝药物的病人。每个供血者献

30 mL的血液,用含肝素钠或肝素锂的采血管采集。然后将血液分装到30个小型离心管中,每管1 mL并室温保存。这样从每个供血者采集的血液可供开展30个试验。采血后宜在2 h内完成所有试验,最长用时不超过4 h。

4.2 每毫升血液中加入终浓度为5 pmol/L的重组组织因子(rTF),以模拟人体创面情况。

注:其原理是,在健康供血者的血液中未检测到有活性的TF(组织因子),而在创面情况下,血管外TF与血液接触,与血浆中活化的第七凝血因子(血浆VIIa因子)结合形成复合物,激活外源性凝血级联通路。凝血通路的激活会促进血小板的聚集,从而加速凝血过程,达到止血目的。

5 供试样品制备

5.1 对于片状止血材料,用直径为5 mm的切样器从供试止血材料成品上裁切成直径为5 mm的圆片状样品,如果裁切后样品的厚度不到2 mm,可裁多个样品的圆片叠加,使总厚度为2 mm。

注:对于泡沫状材料,孔隙有一定的不均匀性,如果供试样品过薄,会增加试验数据的离散性。

5.2 宜平行进行无止血材料的空白对照试验,用以消除试验方法引入系统误差和评价试验系统的稳定性。

注:如没有同基材止血敷料,可以用同基材的非止血敷料作为对照组。

6 模型试验程序

6.1 试验针筛选

将试样夹持装置按图1安装,但注射针不插入血液中,开启负压吸引系统,使试样夹持装置受到-4 kPa压力,观察并用秒表记录气流监视瓶中的气泡冒出速率。如果气泡冒出速率明显低于畅通针的速率,说明试验用注射针内腔有堵塞物。堵塞针不能用于评价试验。

关闭负压吸引源。

注:这一筛选过程能有效防止堵针对最终试验评价的影响,提高试验数据的重复性。

6.2 试验程序

6.2.1 通过筛选试验后,将试样夹持装置向下调节,使针尖插入血液液面以下,并尽量靠近血液容器底部,但不能与之接触。

6.2.2 开启负压吸引系统,使血液在-4 kPa的恒定的压力作用下通过注射针流向固定于注射器内的供试材料。

6.2.3 观察注射针座和注射器中血液液面的上升,在血液开始接触供试材料的瞬间,启动试验记录系统,使采集系统开始记录持续90 s内天平的质量随时间降低的数据,采集系统计算并显示出初始流速 V_i (0 s~30 s内的血液质量降低量除以30 s)和最终流速 V_f (60 s~90 s内的血液质量降低量除以30 s),并按式(1)计算并显示流量降:

$$d = (V_i - V_f) / t \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中:

d ——流量降,单位为微克每二次方秒($\mu\text{g}/\text{s}^2$);

V_i ——初始流速,单位为微克每秒($\mu\text{g}/\text{s}$);

V_f ——最终流速,单位为微克每秒($\mu\text{g}/\text{s}$);

t ——初始流速与最终流速之间的时间间隔(30s),单位为秒(s)。

6.3 结果计算和评价

计算供试样品组、对照样品组和空白对照组的平均值和标准差,并画出箱线图,比较各组之间的

差异。

7 模型应用

7.1 采用本试验模型测量得到的“流量降(d)”，表征了材料的止血性能，在相同试验条件下，流量降越大，表明材料止血性能越好。

7.2 受人体血液的个体差异、实验设计与临床相关性的差异、操作人员熟练程度和试验装置的可得性等因素的影响，使用本模型仅对被评价的材料试验得出的流量降不足以表明供试材料的止血性能。只有在相同评价模型(包括相同的试验用血和试验参数)将被评价样品与公认的已上市的止血样品同时进行试验，试验结果才具有可比性。只有采用这样一种横向比对的评价方式，才能得出材料间止血性能差异性评价结论。为使用者结合被评价止血材料的各项性能并按风险管理的要求对新材料的止血性能进行科学评价是开发本试验模型的主要目的。本模型特别适用于止血机理相同或相近的止血材料间的横向比较。

注：该模型不能完全模拟产品的实际使用状况，使用具有一定的局限性。该体外模型与体内模型的相关性未经过验证，在没有充分数据支持下不能替代体内模型。

7.3 可根据具体情况对本试验模型进行调整和偏离。但建议在最终评价报告中对偏离予以阐述。

一种适合于该模型的应用方法举例参见附录 A。

注：本模型的应用需要用到可能携有病原微生物的人体血液和锐器，需由经过培训的专业人员在生物安全实验室条件下按照规范的操作程序进行，并按相关法规对试验后的血液、样品和耗材进行无害化处置。

附 录 A
(资料性附录)
模型应用举例

A.1 主要仪器设备

A.1.1 本试验模型(注射针为 0.3 mm)。

A.1.2 样品冲切器。

A.1.3 样品推送器。

A.2 试验分组

A.2.1 供试样品组

被评价止血材料[PU(50%PEG)](记为 PU 止血材料 B)。

A.2.2 对照样品组

对照 1 组——市售胶原蛋白海绵；

对照 2 组——市售明胶海绵；

对照 3 组——同基材止血敷料[PU(40%PEG)](记为 PU 止血材料 A)。

A.2.3 空白对照组

无材料的血液。

A.2.4 样品制备

将供试样品组样品和各对照组材料同法加工成直径 5 mm、厚度为 2 mm 的圆片,每组至少制备 15 个有效试验样品,借助注射器的芯杆将各试样置入一次性使用的 1 mL 注射器的底部,并对各组样品进行编号。

A.3 血液制备

试验前按第 4 章准备甲、乙、丙三人份共 90 mL(各 30 mL)全血,并标示为“甲血”“乙血”和“丙血”。

A.4 试验程序

A.4.1 将各试验组平分成“甲组”“乙组”和“丙组”三个组。

A.4.2 按第 6 章规定,分别对“甲组”“乙组”和“丙组”供试样品用“甲血”“乙血”和“丙血”进行试验。甲、乙、丙三组,每组至少获得 5 个有效试验数据,则每个试验组至少获得 15 个有效试验数据。

A.5 结果表示

A.5.1 报告空白对照组、对照样品组和供试样品组流量降的平均值和标准差(见表 A.1)。

表 A.1 空白对照组、对照样品组和供试样品组流量降的平均值和标准差

材料	平均流量降/($\mu\text{g}/\text{s}^2$)	标准差
无材料	-0.001	0.009
胶原	0.036	0.022
明胶	0.021	0.016
PU 止血材料 A	0.002	0.010
PU 止血材料 B	0.015	0.007

A.5.2 用箱线图(图 A.1)报告空白对照组、对照样品组和供试样品组流量降。

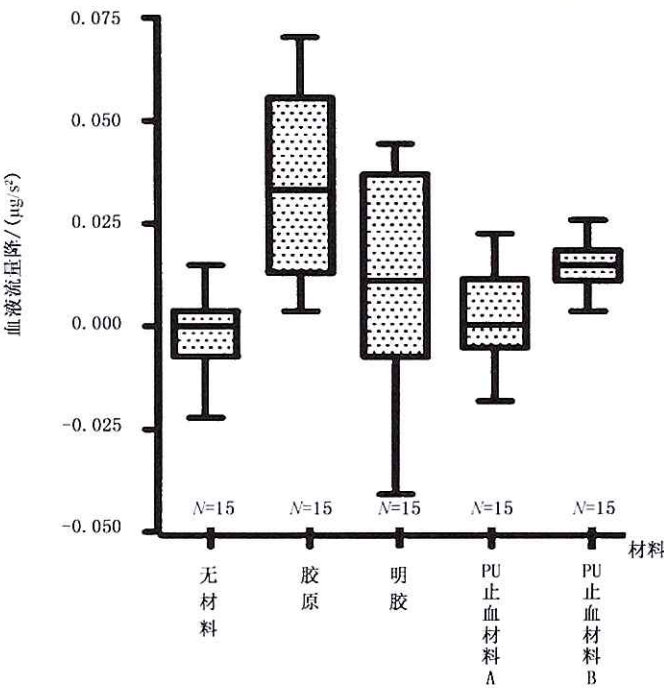


图 A.1 各材料流量降试验结果

A.6 评价结论

对供试样品组的止血性能给出相对于市售商品的总体结论。

参 考 文 献

- [1] Broekema, et al, In vitro analysis of polyurethane foam as a topical hemostatic agent, J Mater Sci: Mater Med (2011) 22:1081-1086DOI 10.1007/s10856-011-4276-9
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
接触性创面敷料性能评价用标准试验模型
第 5 部分:评价止血性能的体外模型
YY/T 1477.5—2020

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100029)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 16 千字
2020 年 4 月第一版 2020 年 4 月第一次印刷

*

书号: 155066·2-34532 定价 18.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 1477.5-2020