

中华人民共和国医药行业标准

YY 0862—2011

眼科光学 眼内填充物

Ophthalmic optics—Ocular endotamponades

(ISO 16672:2003, Ophthalmic implants—Ocular
endotamponades, MOD)

2011-12-31 发布

2013-06-01 实施



国家食品药品监督管理总局 发布

目 次

前言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 预期性能	2
5 设计特性	2
6 设计评价	4
7 灭菌	5
8 产品稳定性	5
9 输送系统的完整性及性能	5
10 包装	6
11 制造商提供的信息	6
附录 A (规范性附录) 眼内植入试验	8
附录 B (资料性附录) 临床调查	9
附录 C (资料性附录) 本标准章节编号与 ISO 16672:2003 章节编号的对照一览表	11
附录 D (资料性附录) 本标准与 ISO 16672:2003 技术差异及其原因	12

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准修改采用 ISO 16672:2003《眼科光学 眼内填充物》(英文版)。

本标准与 ISO 16672:2003 的主要差异如下:

- 术语和定义中增加贮存包装、无菌屏障、原包装的定义;
- 规范性引用文件采用由相应的 ISO 标准转化的我国国家标准和行业标准;
- 增加了附录 C、附录 D。

本标准根据 ISO 16672:2003 重新起草,在附录 C(资料性附录)中列出了本标准章节编号与 ISO 16672:2003 章节编号的对照一览表。

考虑我国国情及本标准需要,在采用 ISO 16672:2003 时,本标准作了一些修改,有关技术差异已编入正文,并在它们所涉及条款的页边空白处用垂直单线(|)标识。附录 D 中给出了这些技术差异及其原因的一览表以供参考。

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。

本标准由国家食品药品监督管理局提出。

本标准由全国医用光学和仪器标准化技术委员会(SAC/TC 103/SC 1)归口。

本标准主要起草单位:国家食品药品监督管理局杭州医疗器械质量监督检验中心、浙江省医疗器械检验所。

本标准主要起草人:陈献花、方丽、张莉、赵金川、李雪来。



眼科光学 眼内填充物

1 范围

本标准规定了有关眼内填充物的预期性能、设计特性、临床前及临床评估、灭菌、产品包装、产品标签、制造商提供的信息等要求。

本标准适用于眼内填充物，眼内填充物是一类用于眼科的非固体物质，利用它通过眼科手术将脱离的视网膜压平并复位。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件；凡是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 16886.1—2011 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 (ISO 10993-1:2009, IDT)

GB/T 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求 (GB/T 16886.2—2011, ISO 10993-2:2009, IDT)

GB/T 16886.6 医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验 (GB/T 16886.6—1997, ISO 10993-6:1994, IDT)

GB/T 19633 最终灭菌医疗器械的包装 (GB/T 19633—2005, ISO 11607:2003, IDT)

YY/T 0297 医疗器械临床调查 (YY/T 0297—1997, ISO 14155:1996, IDT)

YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用 (YY/T 0316—2008, ISO 14971, IDT)

YY/T 0466.1 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求 (YY/T 0466.1—2009, ISO 15223:2007, IDT)

YY/T 0567.1 医疗产品的无菌加工 第1部分：通用要求 (YY/T 0567.1—2005, ISO 13408-1:1998, IDT)

YY/T 0640 无源外科植入物通用要求 (YY/T 0640—2008, ISO 14630:2005, IDT)

中华人民共和国药典 2010年版·二部

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

输送系统 delivery system

装有产品的密封容器及附加组件，以便将产品注入到眼内。

3.2

动力粘度 dynamic viscosity

应变速率同相位的应力除以正弦条件下的应变速率的商。稳态流中的剪切应力与剪切速率之比值。

注：动力粘度可用帕斯卡秒 (Pa·s) 表示。

3.3

界面张力 interfacial tension

相对于液体的张力。

注：界面张力用 N/m 表示。

3.4

运动粘度 kinematic viscosity

动力粘度与密度的商。

注：运动粘度用 m^2/s 表示。

3.5

非固体物质 non-solid implants

填充介质如气体、液体或胶体。

3.6

表面张力 surface tension

相对于空气的张力。

注：表面张力用 N/m 表示。

3.7

蒸气压 vapour pressure

液体眼内填充物的蒸气压，用来确定其挥发性。

注：蒸气压通常用在 $(35 \pm 2)^\circ\text{C}$ 下的 Pa 表示。

3.8

原包装 primary container

装有眼内填充物的密封容器。

注：一般有玻璃瓶、注射器、气罐等形式。

3.9

无菌屏障 sterile barrier

密封包装，包括产品和输送系统，使产品在运输和贮存期间保持无菌。

3.10

贮存包装 storage container

用于在运输和贮存期间对产品进行保护的包装部分，包括无菌屏障。

4 预期性能

YY/T 0640 中的预期性能通用要求适用于本标准。

本标准描述了与眼内环境相容的非固体物质，用于固定和/或复位脱离的视网膜，主要为机械作用。既可在眼科手术时使用并在手术后去除，如重水（全氟化碳物质），也可将其留置在玻璃体腔内直到视网膜复位。

制造商应描述并记录眼内填充物的化学成分及在物理特性方面的功能特性、预期的手术应用、使用条件和最长的接触时间，以及对眼组织安全性的影响。

参考已出版的标准、已出版的临床及科学文献、临床前和临床评价及临床调查，应确定眼内填充物的预期性能。

5 设计特性

5.1 总则

YY/T 0640 中的通用要求适用于本标准。

下述试验要求使用已灭菌的准备投放市场的成品。

所使用的分析方法应已得到验证。

注：这里所述的试验适用于材料是否符合要求，并非常规的质量保证/控制方案。

5.2 化学及生物污染物

应识别所有的化学或生物污染物并应通过风险分析确认其对眼部的潜在危害。对于来源于生物体的原材料，污染物可能包括蛋白质、核酸或其他生物物质，同时应尽可能查明从原材料或生产过程中产生的污染物，如交联剂和抗氧化剂，并给出这些污染物在成品中的浓度。

采用标准的分析方法测定污染物，应记录所采用的方法，并设定和记录已确定污染物的限度。如果风险分析认为必要，则应在进行生物安全性评价时对这些污染物的生物效应进行试验。

5.3 化学描述

制造商应提供成品中各化学成份的描述和质量规范。如果成分材料来源于生物，应说明获得该成分材料的生物源。对于合成聚合物，应确定其主链和端基。如可能，还要对残留单体和副产物进行量化和确认。

5.4 组成成分的浓度

应说明成品中各组成成分的浓度。由于试验方法可能会影响报告中反映的真实浓度，因此还应描述所使用的物理或化学技术。

5.5 密度

液体形式眼内填充物的密度应以 kg/m^3 表示

5.6 气体膨胀

对于气体形式的眼内填充物，眼内气体膨胀应以 $(35 \pm 2)^\circ\text{C}$ 时对应于大气压表示。

5.7 界面张力

如适用，界面张力应在 $(35 \pm 2)^\circ\text{C}$ 条件下用 N/m 表示。

5.8 运动粘度

如适用，运动粘度应用 mm^2/s 表示。

5.9 分子量分布

如果眼内填充物是聚合物，应报告其平均分子量和分子量分布。

制造商应在必要时增加试验，以给出成品组成成分的分子量分布的详细描述。如可能，应使用和确定标准方法。

5.10 微粒

应对生产过程中微粒的潜在污染或微粒的形成，产品运输、存贮时的预期条件，及产品的使用和和相关危害进行风险评估。

制造商应标明临床研究所用成品的微粒类型、大小范围和级别的特征并设定限度，对于每一种类型的微粒应设定已在临床研究中得到验证的限度，并记录设定其限度的充分依据。

5.11 折射率

如适用,应测量眼内填充物在空气中的折射率。用折射仪进行测量,测量温度为 $(35\pm 2)^{\circ}\text{C}$,波长为 $(546\pm 10)\text{nm}$ 。

5.12 光谱透过率

用波长范围为 $300\text{ nm}\sim 1\ 100\text{ nm}$ 的分光光度计测量眼内填充物的光谱透过率。结果用透过百分比对应波长的图表形式表示。

5.13 表面张力

如适用,表面张力应在 $(35\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 条件下用 N/m 表示。

5.14 蒸气压

如适用,蒸气压应在 $(35\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 条件下用 Pa 表示。

6 设计评价

6.1 总则

根据 YY 0316 的要求对眼内填充物进行的安全性评价,风险评估的结果用于确定评价眼内填充物安全性试验的要求。

风险评估应考虑以下几个方面:

- a) 产品类型和眼内接触时间;
- b) 眼内填充物与眼科手术中可能用到的其他材料相互作用的潜在风险;
- c) 对于眼内用气体,罐中气体排尽时杂质分布的变化。

注:气罐排空时由于蒸气压不同造成化学成分浓度的改变从而产生杂质分布的变化。

应对眼内填充物进行评价,表明其已达到预期性能。YY/T 0640 中规定的评价要求适用。

6.2 生物学安全评价

6.2.1 总则

在选择评价眼内填充物生物安全性的试验时,应考虑到 GB/T 16886.1 中规定的相关生物相容性和风险分析所确定的试验项目。

注:根据眼内填充物在眼后房的常规临床应用,属于“植入器械,组织/骨”,该器械和其他类型的器械在 GB/T 16886.1—2011 表 1 中确定的试验仅作为指导,并不代表最高或最低试验要求。

6.2.2 细菌内毒素试验

如适用,按照《中华人民共和国药典》二部中的细菌内毒素检查法进行检测,每毫升产品中的细菌内毒素含量不得超过 0.5 个内毒素单位(EU)。

6.2.3 眼植入试验

根据 GB/T 16886.2 中所规定的动物福利要求或地方法规,对于眼内填充物的眼刺激性、炎症反应、眼压(IOP)及其他局部反应,应在适合的动物中进行试验。

有关眼植入试验的具体要求见附录 A。

研究设计应尽可能接近临床预期用途。

研究设计通过受试眼内填充物与已在临床使用中得到认可的对照眼内填充物的比较,评估眼科手术时及手术后的眼刺激性、炎性反应和局部反应。所用眼内填充物的量应模拟预期使用,同时考虑人与动物的眼体积的差异。

根据预期使用的时间间隔观察手术后的眼刺激性、炎性反应和局部反应并评价其程度。应记录所有不良反应。

眼内填充物显示的眼刺激性、炎性反应和局部反应的结果应与相同使用的对照眼内填充物差不多或更低。如果通过风险受益分析确认,眼刺激性、炎性反应和局部反应大于对照眼内填充物也是可以接受的。

注:可以将生物相容性试验结合起来,从而减少需要进行试验的动物数量。可以在单只动物身上同时进行两个试验,但要保证进行试验的动物不会遭受过分的疼痛或痛苦。

6.2.4 环氧乙烷

如果在配料生产或灭菌中使用了环氧乙烷(EO),产品中环氧乙烷的残留量应不超过 20 $\mu\text{g/g}$,氯乙醇(ECH)残留不超过 100 $\mu\text{g/g}$ 。

如果环氧乙烷或氯乙醇在液体眼内填充物中的溶解度低于在已上市的眼内灌注液中的溶解度,则不能用环氧乙烷灭菌。

6.3 临床调查

应进行临床前评估及风险评估以确定是否需要进行临床调查。如果需要,则参考附录 B。此外,YY/T 0297 中规定的与人体接触医疗器械的相关通用要求适用。

7 灭菌

在可能的情况下,应在最终包装内对产品进行灭菌。YY/T 0640 规定的灭菌要求适用,合适的标准灭菌方法也适用。

除非有文件确认,一般不使用环氧乙烷灭菌。

如产品不能进行最终灭菌,可参考 YY/T 0567.1 采用无菌加工技术。

8 产品稳定性

制造商应确定和规定眼内填充物和输送系统的有效期。应进行实时或加速的有效期试验,来论证在预期的运输及贮存条件下,成品及输送系统的安全有效性能,在所标示的有效期内符合产品的主要特性。加速试验中所使用的温度不得超过 45℃。有效期研究的参数是风险分析时确定产品安全使用的关键因素。

产品组分、原材料、材料供应商、生产条件,包括灭菌过程、包装设计或包装材料的改变可能会影响产品的有效期。如果风险评估确定生产过程中出现可能影响产品稳定性的任何变化,则必须对产品的有效期进行重新验证。

9 输送系统的完整性及性能

评价并记录眼内填充物和输送系统的化学及物理相容性。

10 包装

10.1 贮存及运输过程中的防损保护

GB/T 19633 及 YY/T 0640 有关医疗器械包装的规定均适用,GB/T 19633 还适用于不能最终灭菌的眼内填充物。

10.2 运输中保持无菌性

眼内填充物的包装应能使其在规定的运输、贮存及搬运条件下保持无菌性。GB/T 19633 中有关无菌包装的要求适用。

11 制造商提供的信息

YY/T 0466.1 中规定的有关由医疗器械制造商提供的信息的一般要求以及以下的特殊要求适用。适当的地方可用图样、符号代替文本。

如果产品易受到环境因素的损害,则应在运输包装上有明显的警告标志。

使用说明书应随产品放在贮存包装中,并能在不损坏无菌屏障的情况下阅读说明书。

如适用,应提供基于临床研究结果的再吸收和膨胀率资料,以及有关高度变化及空中装运的警告。

如果是气体,应提供有关眼内注射前无菌过滤的资料。

表 1 中列出了在贮存包装、随附资料、无菌屏障及原包装中应包含的信息。

如果无菌屏障是透明的且无需撕破封条就可以从原包装中直接读取所需要的信息,则无需在无菌屏障上提供批号、有效期及灭菌日期(如有)。

注:可在不干胶标签上注明批号及有效期。

表 1 制造商提供的信息

信息点	贮存包装	随附资料	无菌屏障	原包装
制造商或代理商的名称	×	×		×
制造商地址	×	×		
产品的商品名	×	×		×
产品化学成分简述和体积	×	×		
可能影响产品安全性及性能的相关设计特性的描述		×		
光谱透过率曲线		×		
折射率		×		
贮存条件		×		
使用说明	×	×		
使用禁忌症		×		
使用说明书		×		
警告及预防措施		×		
“一次性使用”的声明	×	×	×	
有关如何制备产品及容器来减少微生物污染的描述。如灭菌,则声明灭菌方法	×	×		

表 1 (续)

信息点	贮存包装	随附资料	无菌屏障	原包装
无菌声明(如适用)	×	×	×	
“无菌屏障破损不得使用”(如适用)		×	×	
批号前加上:“批号”或“LOT”字样	×		×	×
有效期或失效期	×		×	×
注: ×表示制造商在相应的包装或资料上应提供的信息。				



附 录 A
(规范性附录)
眼内植入试验

A.1 总则

植入试验用于评估生物组织的局部反应,包括按照所适用的预期用途、方法及接触时间进行手术植入产品部位组织的大体观察和显微镜观察。GB/T 16886.6中规定的植入试验通用要求提供了指南。

将适用的实验动物的玻璃体腔作为植入部位。动物的选择应合理。试验应使用合适的对照样品。根据 GB/T 16886.2,动物试验应减少到合理的最低限度。

A.2 试验步骤

根据预期用途,将适量的眼内填充物注入到已去除玻璃体的眼球的玻璃体腔中,植入时应尽可能将眼球的损伤降至最低,从而使眼组织的物理损伤不至于掩盖试验或对照样品所造成的损伤。

对照样品应使用具有良好反应的眼内填充物。

注:首选双眼植入,如地方性法规有规定,也可用单眼植入。

A.3 试验评价

注射后反应的观察内容应有眼压测量,以及在适当的间隔期进行观察和分级,包括定期组织学评价,肉眼和显微镜观察以及眼部评价(如刺激性、乳化、白内障、材料迁移、视网膜状况等进行眼底及裂隙灯检查)。根据风险评估的结果及植入研究的持续时间增加其他参数及/或评价次数。根据 GB/T 16886.6中的规定记录并报告所有的试验结果。

附 录 B
(资料性附录)
临 床 调 查

B.1 适用性

本附录适用于目前所使用的三类眼内填充物:眼内气体、硅油及全氟化碳液体。

B.2 临床调查设计

B.2.1 总则

需进行一种与对照物比较的临床调查。调查的目的是通过与对照物比较来确定新眼内填充物的安全性及性能。依据风险分析进行设计,并使用标准生物统计学公式计算每个治疗组所需的患者人数。

可以使用随机对照、同时对照或历史对照。在后一种情况下,对照治疗所用的眼内填充物与被调查的眼内填充物应是同一类型,具有良好记录,并且用途相同,至少在市场中广泛销售五年。使用眼内填充物所声明的适当的安全性终点来确定适当的临床调查样本量。B.3中给出了依据眼压所确定的一种眼内填充物的适当的样本量范例。

调查提供的患者人数不得少于20例或超过所调查病人总数的25%。各治疗组中失去随访的患者人数不得超过总登记人数的10%。

如果制造商希望有附加的性能要求,例如产品在眼内手术中的性能,应增加支持这些性能的安全性终点,用适当的公式计算来确定患者人数。

应记录眼内填充物的使用时间以及各患者使用的量。也应记录在手术中及手术后的任何不良反应。

B.2.2 临床变量

以同一方式进行调查评估研究终点。如使用历史对照,用于评估眼内填充物的方法应与评估历史对照物的方法一致。

评估以下几方面:

- 晶状体有无变化,如有,分析其透明度;
- 视力;
- 视网膜复位程度;
- 晶状体状况(有晶状体眼,无晶状体眼,假晶状体眼,白内障)。

根据眼内填充物的类型,评估以下安全终点:

- a) 眼内填充用气体(≤ 30 d)
 - 1) 眼压;
 - 2) 角膜异常;
 - 3) 视网膜下积气。
- b) 硅油(> 30 d)
 - 1) 眼压;
 - 2) 角膜异常;

- 3) 乳化。
- c) 全氟化碳液体(<1 d)
- 1) 移动到视网膜下腔；
 - 2) 留存的全氟化碳液体。

还要评价风险评估所确认的附加变量。

在所有情况下，应记录晶体的类型及状况。

B.2.3 术后评价

以下的术后随访时间适用于所有类型的眼内填充物：

- a) 1 d±4 h；
- b) 7 d±2 d；
- c) 30 d±7 d；
- d) 90 d±14 d；
- e) 180 d±14 d。

以下的术后附加随访时间适用于留置在眼中超过 30 d 的产品：

- 1 a±30 d。

B.3 临床调查患者人数

以眼压异常作为主要指标进行调查的样本量的举例。作为这些调查的目的，在调查期间任何时候，眼压低于 0.667 kPa(5 mmHg)或大于 3.333 kPa(25 mmHg)均被认为是异常眼压。异常眼压是当前使用眼内填充物所应考虑的主要安全指标。临床调查目的是要表明，试验产品在调查期间异常眼压发生情况并不明显劣于对照物。

零假设(H_0)是指异常眼压的试验发生率(μ_t)减去异常眼压的对照发生率大于两个发生率之间的最低可检测差异(δ)。选择性假设(H_1)是指异常眼压的试验发生率(μ_t)减去异常眼压的对照发生率(μ_c)少于或等于两个发生率之间的最低可检测差异。

$$H_0: \mu_t - \mu_c > \delta$$

$$H_1: \mu_t - \mu_c \leq \delta$$

各治疗组所要评价患者人数的最低值由下式决定：

$$N = \frac{(z_{1-\beta} + z_{1-\alpha})^2 [\mu_t(1 - \mu_t) + \mu_c(1 - \mu_c)]}{\delta^2}$$

式中：

$z_{1-\alpha}$ ——信心级别的标准常态位数；

$z_{1-\beta}$ ——覆盖概率的标准常态位数。

假设对照发生率(μ_c)为 0.2，最低可检出差异(δ)为 0.11，覆盖概率($1-\beta$)为 0.80， α 为 0.10，则每治疗组所需评价的患者人数最低值为：

$$N = \frac{(1.28 + 1.64)^2 \times [0.2 \times 0.8 + 0.2 \times 0.8]}{0.11^2} \approx 296$$

B.4 数据管理

各种类型的眼内填充物，安全性指标是通过有晶状体或无晶状体来区分的。

附 录 C

(资料性附录)

本标准章条编号与 ISO 16672:2003 章条编号的对照一览表

表 C.1 本标准章条编号与 ISO 16672:2003 章条编号的对照一览表

本标准章条编号	ISO 16672:2003 章条编号
1	1
2	2
3	3
3.8	—
3.9	—
3.10	—
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11

附 录 D
(资料性附录)

本标准与 ISO 16672:2003 技术差异及其原因

表 D.1 本标准与 ISO 16672:2003 技术差异及其原因

本标准章节编号	技术差异	原因
2	相关的规范性引用文件	按照我国标准的要求
3	增加了原包装、无菌屏障、贮存包装的术语和定义	提高制造商提供产品信息的确切性
6.3	按照 YY/T 0297 的有关规定	根据我国标准的要求
7	删去了部分内容	根据对 ISO 标准的理解,对原文内容进行了删减
10.1	按照 GB/T 19633 和 YY/T 0640 的规定	根据我国标准的要求
10.2	按照 GB/T 19633 的规定	根据我国标准的要求
附录 C	增加资料性附录内容	根据 GB/T 20000.2—2009 的修改采用国际标准重新起草的要求
附录 D	增加资料性附录内容	根据 GB/T 20000.2—2009 的修改采用国际标准重新起草的要求

中华人民共和国医药
行业标准
眼科光学 眼内填充物
YY 0862—2011

*

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(100013)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)64275323 发行中心:(010)51780235
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 1.25 字数 26 千字
2013年2月第一版 2013年2月第一次印刷

*

书号: 155066·2-24448 定价 26.00 元



YY 0862-2011

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