



中华人民共和国国家标准

GB/T 28538—2023

代替 GB/T 28538—2012

眼科光学 接触镜和接触镜护理产品 兔眼相容性研究试验

Ophthalmic optics—Contact lenses and contact lenses care products—
Determination of biocompatibility by ocular study with rabbit eyes

(ISO 9394:2012, MOD)

2023-09-07 发布

2024-10-01 实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

目 次

前言	I
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 总体要求	1
5 试验动物和饲养管理	1
6 试剂和材料	2
7 仪器	2
8 试验样品	2
9 试验步骤	3
10 结果评价	4
11 试验报告	4
附录 A (规范性) McDonald-Shadduck 评分系统——裂隙灯	6
附录 B (规范性) Draize 眼损伤评分表	9
参考文献	11

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。

GB(T) 11417《眼科光学 接触镜》、GB/T 28538《眼科光学 接触镜和接触镜护理产品 兔眼相容性研究试验》和 GB/T 28539《眼科光学 接触镜和接触镜护理产品 防腐剂的摄入和释放的测定指南》共同构成接触镜系列国家标准。

本文件代替 GB/T 28538—2012《眼科光学 接触镜和接触镜护理产品 兔眼相容性研究试验》，与 GB/T 28538—2012 相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 增加了“术语和定义”(见第3章)；
- 更改了“总体要求”(见第4章,2012年版的第3章)；
- 更改了“试验动物和饲养管理”(见第5章,2012年版的第4章)；
- 更改了“准备和存放”(见8.2,2012年版的7.2)；
- 更改了“试验步骤”(见第9章,2012年版的第8章)；
- 更改了“试验报告”(见第11章,2012年版的第10章)；
- 更改了“McDonald-Shadduck 评分系统——裂隙灯”(见附录A,2012年版的附录A)。

本文件修改采用 ISO 9394:2012《眼科光学 接触镜和接触镜护理产品 兔眼相容性研究试验》。

本文件与 ISO 9394:2012 的技术差异及其原因如下：

- 删除了规范性引用的 ISO 18369-1、OECD 1997,增加了规范性引用的 GB/T 11417.1(见第3章),以适应我国的技术条件；
- 用规范性引用的 GB/T 16886.1 代替了 ISO 10993-1(见第4章),以适应我国的技术条件；
- 用规范性引用的 GB/T 16886.10 代替了 ISO 10993-10(见第4章),以适应我国的技术条件；
- 用规范性引用的 GB/T 27025 代替了 ISO/IEC 17025(见第4章),以适应我国的技术条件；
- 用规范性引用的 GB/T 16886.2 代替了 ISO 10993-2(见5.2),以适应我国的技术条件。

本文件做了下列编辑性改动：

- 更改了参考文献。

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专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出并归口。

本文件起草单位：浙江省医疗器械检验研究院。

本文件主要起草人：陈献花、方丽、奚晓青、李婧、周森婷、周绮梦。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

- 2012年首次发布为 GB/T 28538—2012；
- 本次为第一次修订。

眼科光学 接触镜和接触镜护理产品 兔眼相容性研究试验

1 范围

本文件描述了评价接触镜和接触镜护理产品眼内安全性的体内试验方法。本试验是评价产品在试验条件下对眼组织产生刺激的程度。

本文件适用于兔眼试验。

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 11417.1 眼科光学 接触镜 第1部分:词汇、分类和推荐的标识规范(GB/T 11417.1—2012,ISO 18369-1:2006,MOD)

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)

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 10993-2:2006,IDT)

GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价 第10部分:刺激与皮肤致敏试验(GB/T 16886.10—2017,ISO 10993-10:2010,IDT)

GB/T 27025 检测和校准实验室能力的通用要求(GB/T 27025—2019,ISO/IEC 17025:2017,IDT)

3 术语和定义

GB/T 11417.1 界定的术语和定义适用于本文件。

4 总体要求

按照 GB/T 16886.1 对医疗器械进行生物学评价和分类,应遵循 GB/T 27025 的要求进行试验。

接触镜和接触镜护理产品的刺激试验和致敏试验应按 GB/T 16886.10 进行。

结果评价应由有经验的专业人员进行。

5 试验动物和饲养管理

5.1 应使用新西兰白化兔(雌雄不限)或等同的白化兔,对每种类型的接触镜或接触镜护理产品进行试验。应使用同一来源同一品系的成年健康兔,体重大于 2.5 kg。兔眼应无明显的眼刺激或角膜荧光素染色等临床症状。

至少应使用 3 只兔子,推荐使用 6 只兔子,以确保试验结果的精确度达到可接受的水平。如使用少于 6 只兔子,应给出合理性的说明。

如评价中需要对照物,可选择另一侧眼球或用与试验组等量的另一组动物作为对照。对于接触镜护理产品,对照组宜使用同类未用试验样品处理过的接触镜。

不应使用阳性对照。

注:对照物采用安全和性能特征已确定的产品。

5.2 试验应符合 GB/T 16886.2 的动物福利要求。

5.3 每只动物应分笼饲养,使用专用饲料和水。本试验不适宜群养,因为试验时从兔眼中滑落的镜片应重新佩戴回同一只兔子的同一只眼球。

5.4 兔子的标记可采用下面任一种方法:

- a) 打耳号;
- b) 花纹;
- c) 微型芯片;
- d) 持久性墨水标记。

试验前应使动物适应实验室环境至少 5 d。

5.5 不宜切除兔眼的瞬膜,在佩戴镜片期间不宜缝合眼睑。任何偏差都应经过确认,并记录在试验报告中。

注:白化兔的眼球缺乏色素,便于检查,常用于眼刺激性试验。

动物的管理和使用应按照正确、适宜的规范要求进行。

5.6 试验期间应不限制动物行为。

6 试剂和材料

6.1 符合药典标准的荧光素钠。

注:注意染色程度和用于眼部的荧光素浓度(如 3 μL 1% 荧光素生理盐水溶液)。

6.2 接触镜护理产品,由制造商推荐。

6.3 接触镜,由制造商推荐。

7 仪器

7.1 配有合适的滤光片的裂隙灯显微镜。

7.2 放大镜:放大倍数至少 6 倍。

7.3 天平或称量仪器:最大称量不小于 5 kg,精度为 100 g。

8 试验样品

8.1 接触镜参数

接触镜应有足够的厚度以表征:

- a) 人眼使用的合理的最大厚度;或
- b) 制造商生产的最大厚度。

所选择的接触镜片应和兔眼适配状况良好。

注:尽量减少物理刺激和掉落次数。如果镜片厚度与兔眼的适配性不好,选用具有良好适配性的最大厚度的镜片。最终报告中应记录接触镜的相关参数。

8.2 准备和存放

如果评价中使用到接触镜护理产品,接触镜应按照接触镜制造商说明书中的说明使用接触镜护理产品(6.2)来进行准备、清洁、消毒、存放和冲洗。在试验期间如果接触镜脱落,应使用接触镜护理产品(6.2)进行冲洗,再重新戴回脱落的兔眼中。

注1:为防止接触镜丢失或损坏,多准备一些接触镜,并用接触镜护理产品进行处理。

注2:水凝胶接触镜掉落后,由于失水不能立刻戴回,用按照说明书处理过的同类的接触镜替换。失水的水凝胶接触镜经清洗和再水合后方可再用。

佩戴前,宜注意检查接触镜的状态,如有无颗粒物、物理损坏和含水镜片的正反面。在佩戴接触镜的过程中,应观察兔子与佩戴对照镜片时的不同反应并记录。

在同一试验组内的兔子,接触镜不应混淆使用。

在条件允许的情况下,存放接触镜时,不同试验组之间不应混淆。

评价接触镜护理产品,例如多用途溶液,宜使用具有材料代表性的常规镜片和硅水凝胶镜片对接触镜护理产品进行测试。宜对接触镜的选择给出合理性说明。

9 试验步骤

9.1 动物的初步检查

9.1.1 开始试验前 24 h 内,进行动物的初步检查。

9.1.2 用天平(7.3)称量兔子并记录。

9.1.3 试验前用裂隙灯显微镜(7.1)和荧光素钠(6.1)染色检查每只兔子双眼,按附录 A 的 McDonald-Shadduck 评分系统记录兔眼的评分。如果发现眼球有任何异常,则替换该兔子。

9.2 试验镜片的佩戴和摘取

9.2.1 根据 8.2 处理试验镜片。

9.2.2 把试验镜片戴入一只兔眼内,在戴入镜片时,兔眼应无荧光素染色。一般试验可以在任一侧眼球上进行,但最好在同侧眼球进行,另一侧的眼球作为对照。

注:对于水凝胶接触镜,可以宽松地粘贴外眦部眼睑以防止接触镜掉出。

9.2.3 从第 1 d 至第 21 d,佩戴 7 h 至 8 h 后,取出镜片。取出的镜片按 8.2 进行护理。

注:佩戴镜片的当天为第 1 d。

9.2.4 如果戴入的镜片需要重戴或更换,应记录下来。建议定时检查兔眼中镜片的佩戴情况,如每小时检查一次。

注:适当的接触镜润滑液能用于使接触镜通过水合的方式,在镜片佩戴期间保持接触镜湿润。需记录这种溶液的使用方法。

9.2.5 当接触镜润滑液是测试样品时,应在试验方案中明确该溶液是在佩戴过程中使用。

9.2.6 及时记录镜片外观的任何改变。

9.2.7 每天按 9.2.1~9.2.6 进行试验。

9.2.8 在第 22 d,4 h 至 8 h 后从兔眼中取出镜片。

注:镜片保留,由制造商做进一步检查。

9.3 兔眼的检查

9.3.1 在第 1 d 至第 7 d、第 9 d 至第 14 d 和第 16 d 至第 21 d,摘取镜片之前检查每只兔眼,按附录 B 的 Draize 评分系统记分。

此外,每天两次检查兔眼,以便发现异常,并终止试验。建议记录兔子的行为,抓挠或用爪子抓镜片的行为是眼刺激性的早期表现。

9.3.2 在第 8 h、第 15 h 和第 22 h,摘下镜片后,用裂隙灯显微镜(7.1)和荧光素钠(6.1)染色检查每只兔眼,按附录 A 的 McDonald-Shadduck 评分系统记录眼球的情况。

注:允许临时改变裂隙灯检查的具体天数以适应研究活动的安排,但裂隙灯检查以 $7\text{ d}\pm 1\text{ d}$ 的间隔进行。

9.4 动物称量

在第 22 d,用天平(7.3)称量兔子并记录。

9.5 组织学检查

9.5.1 在第 22 d,取下镜片和临床检查结束后,人道法处死动物。

9.5.2 摘除眼球和附件,保存于适宜的固定液中(如 10% 福尔马林溶液、Zenker's 固定液、Davidson's 溶液)。

9.5.3 用石蜡包埋眼球及其附件。

9.5.4 将每只眼球的角膜、结膜、虹膜、晶状体切片并染色便于显微评价。

应由有经验的专业人员来进行兔眼的评价和组织学切片检查。

9.5.5 组织学切片检查并记录结果。

9.6 角膜变形

若适宜,用适当的化学或物理方法来检测对角膜变形的影响,并考虑当前技术能力的状况。

注:如果要评估角膜变形,分别为试验组和对照组提供至少 3 只兔子的数据。

10 结果评价

10.1 依据试验报告的所有内容,应由经验丰富的专业人员对试验结果做出总体评价。

10.2 如经验丰富的专业人员认为结果无法确定或无效,应进行重新试验。

10.3 试验报告中应记录评价的结果。

11 试验报告

应至少包括以下信息:

- a) 机构的名称和地址;
- b) 负责试验的人员姓名;
- c) 遵守适用的实验室资质或规范的声明;
- d) 试验品和对照品的名称和完整描述;
- e) 试验动物的描述(种类、来源、年龄、性别、体重和动物数量);
- f) 试验方法的合理性和描述;
- g) 试验结果,应该包括统计方法(如果适用):
 - 体重,
 - 临床观察,
 - 镜片固位(适用时),
 - 大体观察,
 - 显微观察,

- 所有组织病理学发现的详细描述，
 - 角膜变形(如果适用)，
 - 评价试验结果所需的任何其他相关数据；
- h) 评价结果；
- i) 试验总结和结论。

附录 A

(规范性)

McDonald-Shadduck 评分系统——裂隙灯

A.1 结膜充血

- 0= 正常。角巩膜缘无充血,睑结膜、球结膜的血管清晰,可呈微红色轻微充血(时钟 12 点和 6 点方位除外)。
- +1= 睑结膜呈潮红色轻度充血,伴有角巩膜缘充血,但主要局限在眼睛的下部及上部 4 点至 7 点和 11 点至 1 点方向范围内。
- +2= 睑结膜呈鲜红色明显充血,角巩膜缘有 75% 以上的区域充血。
- +3= 睑结膜和球结膜均有大片暗红色重度充血区,角巩膜缘明显充血,结膜上出现瘀点,瞬膜处斑点明显。

A.2 结膜水肿

- 0= 正常,无结膜组织的水肿。
- +1= 轻微水肿,无眼睑外翻(注意上下眼睑位置与正常眼睛相同,就可以很容易确定),在裂隙灯检查时,水肿开始于结膜穹窿下方近内眦处。
- +2= 中度水肿,以致上、下眼睑闭合不全;水肿局限于上眼睑,上眼睑有部分外翻。在这个阶段,水肿一般局限于上眼睑,尽管它存在于下睑囊的末端(最好使用裂隙灯检查)。
- +3= 明显水肿,伴有上、下眼睑部分外翻。这很容易通过观察动物的头部和注意其眼睑的位置来确定;如果眼边缘不闭合,则发生外翻。
- +4= 上眼睑明显外翻,下眼睑较不明显。很难将眼睑缩回并观察边缘区域。

A.3 结膜分泌物

分泌物为类白色或灰白色的沉积物,避免与在某些兔眼内眦处的少量清晰、黏液样的正常分泌物混淆。

- 0= 正常,无分泌物。
- +1= 高于正常水平的分泌物,出现在眼睛的内部,不是在眼睑或眼睫毛上。
- +2= 分泌物较多,很容易观察到,黏附在眼睑和眼睫毛上。
- +3= 分泌物黏附在整个眼睑上,并湿润了眼睛周围皮肤上的毛发。

A.4 房水闪辉

用裂隙灯检查兔眼前房,通过与正常 Tyndall 现象的比较对观察到的 Tyndall 现象的强度进行记分。房水闪辉的出现可作为血-房水屏障损坏的判断依据。

- 0= 前房透明,无 Tyndall 现象。
- +1= 勉强可以看到 Tyndall 现象,前房光线的强度弱于通过晶状体的裂隙光线的强度。
- +2= 前房的 Tyndall 光线可见,与通过晶状体的光线强度相同。
- +3= 前房的 Tyndall 光线可见,光线强度强于通过晶状体的裂隙光线的强度。

A.5 虹膜

应用初级、二级和三级血管确定虹膜的记分。假定血管充血越严重和二级、三级血管受累越多,那

么虹膜受累的程度就越严重。

- 0= 正常,无血管充血。通常在瞳孔周围 12 点至 1 点和 6 点至 7 点的位置,直径 1 mm 至 3 mm 的范围内,可见轻微的二级和三级血管充血。
- +1= 二级血管轻度充血,三级血管正常。总的来说,是一致性的,但是在 1 点或 6 点的位置可能较严重。如果受限于 1 点或 6 点的位置,三级血管会大量充血。
- +2= 三级血管轻度充血,二级血管轻、中度充血。
- +3= 二级和三级血管中度充血,并伴有虹膜基质轻度水肿(虹膜表面有轻微的皱褶,通常在 3 点和 9 点位置较明显)。
- +4= 二级、三级血管明显充血,虹膜基质明显水肿。虹膜出现皱褶;可能伴随前房出血。

A.6 角膜

记分包括角膜混浊严重程度和角膜受累面积。角膜混浊的严重程度评分如下:

- 0= 正常角膜。裂隙灯显示上皮表面和内皮表面有灰色亮线,基质呈大理石样灰色外观。
- +1= 透明度降低。在裂隙灯视野中仅可见累及的基质的前半部。在散射照明下,内部结构清晰可见,但有些部分明显混浊。
- +2= 角膜半透明。混浊延伸至内皮层,基质呈现灰白色浑浊。在散射照明下,内部结构清晰可见。
- +3= 整个基质完全累及。在裂隙灯视野中,内皮表面仍然可见。在散射照明下,内部结构很难分辨(可参照闪辉、虹膜炎级别,观察瞳孔反应,注意晶状体变化)。
- +4= 整个基质完全累及,内皮不再清晰可见。在视野中,内部结构不可见。角膜高度混浊,无法对房水闪辉、虹膜炎、晶状体变化和瞳孔反应进行判断和分级。

角膜表面混浊面积分级:

- 0= 正常,无混浊。
- +1= 混浊面积达 1%~25%。
- +2= 混浊面积达 26%~50%。
- +3= 混浊面积达 51%~75%。
- +4= 混浊面积达 76%~100%。

角膜血管翳是由于角膜基质中新血管的形成和穿透,分为三个级别:

- 0= 无角膜血管翳。
- +1= 有血管形成,但血管未侵入整个角膜周围,血管侵入不超过 2 mm。
- +2= 在整个角膜周围,血管侵入大于或等于 2 mm。

荧光素染色用于评价上皮损害程度。使用与角膜混浊相同的术语,染色区域在 0 到 +4 级别下进行评分:

- 0= 无荧光素染色
- +1= 在聚光点上轻微染色。在观察视野中内部结构清晰可见(瞳孔边缘的轮廓似乎没有荧光素染色)。
- +2= 在聚光点上中度染色。在观察视野中内部结构可见,但不太清晰。
- +3= 荧光素染色明显,角膜大部分均有染色。在观察视野中内部结构较难分辨。
- +4= 荧光素染色显著,在观察视野中内部结构完全不可见。

在进行眼部评估时,应对接触镜进行例行评估,并将接触镜等级分为 N(正常)或 A(异常)。观察有无晶状体混浊现象,并记录混浊位置:

前囊膜
前囊膜下
前皮质
核
后皮质
后囊膜下
后囊膜

附 录 B
(规范性)
Draize 眼损伤评分表

B.1 角膜

(A) 混浊程度(观察最致密混浊区)

- 0= 透明。
- +1= 云翳或弥散混浊区,虹膜清晰可见。
- +2= 易识别的半透明区,虹膜清晰可见。
- +3= 乳白色区,看不见虹膜,勉强可见瞳孔。
- +4= 混浊,看不见虹膜。

(B) 角膜受累面积

- +1= 大于 0,小于或等于 1/4。
- +2= 大于 1/4,小于或等于 1/2。
- +3= 大于 1/2,小于或等于 3/4。
- +4= 大于 3/4 至整个角膜区域。

注:记分为 $A \times B \times 5$,最大值=80。

B.2 虹膜

(A) 分值

- 0= 正常。
- +1= 超出正常皱襞,充血水肿,角膜缘充血(其中一种或全部),仍有对光反应(反应迟钝为阳性)。
- +2= 无对光反应,出血,严重破坏(其中一种或全部)。

注:记分为 $A \times 5$,最大值=10。

B.3 结膜

(A) 充血(指睑结膜和球结膜,不包括角膜和虹膜)

- 0= 血管正常。
- +1= 血管明显充血。
- +2= 弥散性充血,呈深红色,血管纹理不清。
- +3= 弥散性充血,呈紫红色。

(B) 水肿

- 0= 无水肿。
- +1= 轻微水肿(包括瞬膜)。
- +2= 明显水肿伴有部分眼睑外翻。
- +3= 眼睑水肿使眼呈半闭合状。
- +4= 眼睑水肿使眼呈半闭合乃至全闭合状。

(C) 分泌物

- 0= 无分泌物。
- +1= 超过正常分泌量(不包括正常动物眼内眦少量分泌物)。

+2= 分泌物浸湿眼睑及眼睑邻近睫毛。

+3= 分泌物浸湿眼睑、睫毛和眼周围区域。

注：记分为 $(A+B+C) \times 2$ ，最大值=20。

B.4 最大总记分

最大总记分为角膜、虹膜和结膜的记分值之和，每只眼的最大总分可能为 110。

参 考 文 献

[1] HACKETT,R.B. and MCDONALD,T.O.,Eye irritation. In:Advance in Modern Toxicology: Dermatotoxicology. 4thed. (F. Marzulli and H. Maibach, eds.) Hemisphere Publishing Corporation. Washington,D.C.,1991. 749-815.

[2] DRAIZE,I. H.,WOODWARD,G. and CALVERY,H. O. Method for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes. I. Pharmacol. Exp. Ther.,82,1944. 377-390.
