



中华人民共和国医药行业标准

YY 0290.6—2009/ISO 11979-6:2007
代替 YY 0290.6—1997

眼科光学 人工晶状体 第 6 部分:有效期和运输稳定性

Intraocular lenses—
Part 6: Shelf-life and transport stability

(ISO 11979-6:2007, IDT)

2009-06-16 发布

2010-12-01 实施



国家食品药品监督管理局 发布

中华人民共和国医药
行 业 标 准
眼科光学 人工晶状体
第 6 部分:有效期和运输稳定性
YY 0290.6—2009/ISO 11979-6:2007

*

中国标准出版社出版发行
北京复兴门外三里河北街 16 号
邮政编码:100045

网址 www.spc.net.cn

电话:68523946 68517548

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 19 千字
2009 年 11 月第一版 2009 年 11 月第一次印刷

*

书号: 155066·2-19985 定价 16.00 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)68533533

前 言

YY 0290《眼科光学 人工晶状体》分为 9 个部分：

- 第 1 部分：术语；
- 第 2 部分：光学性能及其测试方法；
- 第 3 部分：机械性能及其测试方法；
- 第 4 部分：标签和资料；
- 第 5 部分：生物相容性；
- 第 6 部分：有效期和运输稳定性；
- 第 8 部分：基本要求；
- 第 9 部分：多焦人工晶状体；
- 第 10 部分：有晶体眼人工晶状体。

本部分为 YY 0290 的第 6 部分。

本部分等同采用 ISO 11979-6:2007《眼科植入物 人工晶状体 第 6 部分：有效期和运输稳定性》。

本部分代替 YY 0290.6—1997《人工晶体 第 6 部分：有效期和运输试验》。

本部分与 YY 0290.6—1997 相比的主要变化如下：

- 按照国际标准对名称进行了修改；
- 明确实时试验和加速试验关系；
- 对试样进行了简化；
- 给出推荐的试验方法并对其他选用的试验方法要求进行细化记录；
- 对产品稳定性内容进行细化分类；
- 对有效期给出具有实际意义的范例。

本部分的附录 A、附录 B 为资料性附录。

本部分由全国医用光学和仪器标准化分技术委员会(SAC/TC 103/SC 1)提出并归口。

本部分起草单位：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。

本部分主要起草人：冯勤、贾晓航、何涛、王敬涛、马莉、齐伟明。

引 言

稳定性研究的目的是确定在指定的一系列环境条件影响下,经过足够长的时间之后,人工晶状体是否仍能保持原有的特性。

在对新的晶体材料,晶体材料的新的化合物,新的包装材料或者新的制造过程的整体调查研究中,晶体材料的存贮稳定性是一个重要的因素。对在贮存容器内的晶体进行老化实验研究可用于评估晶状体的存贮稳定性。

材料成分、材料供应商、制造环境(包括灭菌过程)、包装设计或材料的变化都可能影响人工晶状体有效期的长短,从而需要对晶状体进行新的试验以确定其有效期。对产品稳定性、包装完整性和运输稳定性的研究的必要性可根据 YY 0316 进行评估。

稳定性实验的设计应当基于已知晶体材料特性以及晶体使用建议进行。贮存或加速老化试验之后所得到的萃取物质的量和特性鉴别对于评估新的晶体材料有重要的作用。

可根据获得信息推荐相应的运输和贮存条件,从而在建议的有效期内能确保人工晶状体的安全性、有效性和可接受性。获得的结果也适用于确定人工晶状体的失效期。

由于稳定性试验是针对人工晶状体的材料及完整性包装所进行的实验。因此人工晶状体的稳定性研究的是材料的特性,在晶状体材料、包装材料及生产工艺不变的情况下,只需对一个型号的人工晶状体进行实验。

人工晶状体稳定性试验应对有效期和包装适宜性进行确定,同时对运输和贮存条件给出适当建议。

眼科光学 人工晶状体

第 6 部分:有效期和运输稳定性

1 范围

YY 0290 的本部分规定了确定完整包装下的无菌人工晶状体有效期的试验。这些试验包括了建立人工晶状体在经销和贮存期间稳定性的程序。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过 YY 0290 的本部分的引用而成为本部分的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本部分,然而,鼓励根据本部分达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本部分。

GB/T 16886.5—2003 医疗器械生物学评价 第 5 部分:体外细胞毒性试验(ISO 10993-5:1999, IDT)

GB/T 16886.12—2005 医疗器械生物学评价 第 12 部分:样品制备和参照样品(ISO 10993-12:2002, IDT)

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

YY 0290.1 眼科光学 人工晶状体 第 1 部分:术语(YY 0290.1—2008, ISO 11979-1:2006, MOD)

YY 0290.5 眼科光学 人工晶状体 第 5 部分:生物相容性(YY 0290.5—2008, ISO 11979-5:2006, MOD)

YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(YY/T 0316—2008, ISO 14971:2007, IDT)

ISO/TR 22979—2006 眼科植入物 人工晶状体 人工晶状体设计修正所需临床研究的评估指南

3 术语和定义

YY 0290.1 确立的术语和定义适用于 YY 0290 的本部分。

4 要求

4.1 一般要求

根据 YY/T 0316 的风险分析,如果发现有必要进行产品稳定性试验、包装完整性试验和/或运输稳定性试验,应依据本部分来制订计划并指导试验。

试验前应给出研究方案。

在试验的结论中应表明,产品的性能、安全性和产品可接受性的评估参数是在初始生产规定范围之内。

考虑到人工晶状体投放市场之前尚未达到足够的存贮时间,为了初始标识的目的,可以接受加速试验的结果(见 4.3.2),如:在产品的资料中给出一个有效期。

在不考虑人工晶状体所用的材料的情况下,通过实时试验或加速试验,可声明的最长有效期为 5 年。然而,加速试验都应通过实时试验来证实。

在实时试验中应选用同样的产品或该产品的 A 级修正品。实时试验应在人工晶状体投放市场之前开始。实时试验结果总是优先于加速试验结果。

如果制造商希望保持对人工晶状体成品批再灭菌的可能性,用于稳定性试验的人工晶状体成品批次应在制造的过程中已经过允许的最多次数灭菌。

4.2 材料和方法

4.2.1 试验样本

试验用人工晶状体应为成品批次(见 YY 0290.1),建议的样本大小可见附录 A(资料性附录)。

4.2.2 方法

在研究方案中包含的所有试验都应选择适用的方法,所选方法应加以记录,试验项目可参考附录 B(资料性附录)。由于产品、包装材料以及设计上存在多样性,其他的试验可能更适合,例如对于存贮在溶液中的人工晶状体,其存贮溶液可能有变化。所选方法应被记录,同时每个试验方法确认、方法能力证实的细节也应文件化。

在某些情形下,附录 B 中列出的多个试验项目可以在单个人工晶状体上进行(例如光焦度、成像质量和光谱透过率可利用同一个人工晶状体测量),因此可减少所需的人工晶状体总量。

4.3 产品稳定性

4.3.1 一般要求

如果按照 YY/T 0316 的风险分析显示需要进行有效期试验,应采用下列方法。在风险管理计划中应对所选试验的原理说明文件化。

对于实时试验和加速试验,一个人工晶状体的有效期都应建立在至少三批成品人工晶状体(低、中和高光焦度范围,每个范围应包括一个或多个光焦度)的数据基础上。

基于制造商对人工晶状体材料,包装材料,灭菌过程和包装过程的经验,制造商的风险分析也能充分支持,可仅选用一批产品进行试验。

4.3.2 实时有效期试验

4.3.2.1 试验参数

计划实时有效期试验时,应考虑下列参数:

- a) 尺寸;
- b) 光焦度;
- c) 像质;
- d) 外科植入;
- e) 模拟外科植入后的特性恢复(针对可折叠人工晶状体);
- f) 表面和体积均匀性;
- g) 压缩力(一个或多个光焦度批的样品);
- h) 动态疲劳实验(一个或多个光焦度批的样品);
- i) 光谱透过特性;
- j) 萃取(一个或多个光焦度批的样品);
- k) 细胞毒性(如果在萃取物质中发现有增加和/或存在新的物质);只需对一个光焦度批人工晶状体样本进行细胞毒性试验。除对人工晶状体本身试验之外,还需要对人工晶状体的萃取液进行试验,两个试验都应根据 YY 0290.5 进行;对于水萃取,GB/T 16886.12 中定义的萃取溶剂体积的比率可按比例调整以适应人工晶状体的小尺寸;
- l) 特殊表面测试(如果有要求)。

可参见附录 B(资料性附录)中推荐的试验方法。

应考虑人工晶状体和包装材料相互作用而发生变化的试验,也应对表面处理的变化以及人工晶状体中添加剂或者人工晶状体存贮溶液中添加剂的浓度变化进行试验。

附录 A 中给出了关于新型人工晶状体材料在有效期试验和运输稳定性试验中所需人工晶状体数量计算的范例。

4.3.2.2 试验程序

以下为实时稳定性试验程序。条件允许的情况下,试验人工晶状体应平均分配为不同的光焦度组:

- a) 整个样品组中的每个人工晶状体指定一个唯一标识,并将此标识附在产品包装上;
- b) 收集初始检测的人工晶状体并按照试验方案进行试验,记录唯一标识、结果和测量条件;
- c) 将剩余的包装转移到受控环境下存贮($25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $60\% \pm 20\%$)。记录实际的温度、相对湿度和日期;
- d) 试验过程中有规律的监测温度和湿度的变化,记录它们的波动过程;
- e) 根据试验方案的要求,定期抽取足够数量的人工晶状体进行试验。记录唯一标识、结果和测量条件;
- f) 收集已到试验日期的人工晶状体,进行试验方案中的试验。记录唯一标识、结果和测量条件。

测量参数应保持在 YY 0290 相应部分的特定允差范围内,如果在 YY 0290 中没有特定的限制,测量参数应保持在制造商成品内控允差要求范围内。

如果发现试验中的某个参数通过试验确认为不符合要求,则所检人工晶状体的最大有效期由最后一次的符合测量点所决定。

4.3.3 加速有效期试验

加速条件下的试验虽然有可能会加速晶状体材料分解促进老化,但可以由加速条件下试验的时间间隔推断出正常存贮条件下的时间间隔。

当计划进行一项加速有效期试验时,应参考实时试验的试验参数[4.3.2.1a)~1)]和试验程序[4.3.2.2a)~f)](除温度和湿度外)。附录 B 中给出了推荐的试验方法。

对于微生物阻断实验,加速条件应给出特定温度和至少 40% 相对湿度的存贮要求。如果制造商要求以灭菌实验代替微生物阻断实验,存贮温度应不高于 $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

实时有效期可用试验时间周期乘以因子 $2^{(T_a - T_0)/10}$ 计算所得, T_a 为加速老化温度, T_0 为试验的人工晶状体推荐的存贮温度。

待测人工晶状体实验前应平衡到与初始测量的环境条件相同。

4.4 包装完整性

如果根据 YY/T 0316 的风险分析表明需要执行包装完整性试验,采用下列方法。所选试验的基本原理应在风险管理计划中以文件形式记录。

包装完整性试验需要三批灭菌包装(有或无人工晶状体)。

包装完整性试验也可采用加速老化试验,利用 4.3.3 中加速试验相同的条件和间隔,并加以限制型条款,要求在投入市场之前开始实时试验。

包装完整性试验应至少包括下列试验:

- a) 标签的易辨别性;
- b) 封条完整性;
- c) 微生物阻断或整体包装物理完整性。

附录 B(资料性附录)中给出了推荐的试验方法。在微生物阻断试验的相关标准建立之前,所用的方法可根据 GB/T 19633 来评估。

4.5 运输稳定性

若根据 YY/T 0316 的风险分析表明需要执行运输稳定性试验,应考虑以下方法,试验选择的基本原理应在风险管理计划中以文件形式记录。

装有人工晶状体的完整的包装(以正常运输包装形式)应能承受温度和湿度(假设海上运输),振动和坠落的最不利条件。先前的试验过程完成后应立即检查包装和产品。若人工晶状体产品在放大镜下

视觉检查没有受到物理损坏,应认为人工晶状体较满意的通过试验。包装也必须仍能提供人工晶状体的功能保护。

运输稳定性试验应至少进行下列试验:

- a) 标签的易辨别性(可利用空包装);
- b) 人工晶状体表面和体积均匀性(应利用密封包装);
- c) 封条完整性(可利用空包装);
- d) 微生物阻断或整体包装物理完整性(可利用空包装)。

附录 B 中给出了推荐的试验方法。

对于需要完整包装的人工晶状体运输稳定性试验,所有试验仅需要一批中光焦度完整包装人工晶状体。

4.6 结论

结果报告应包含以下内容,并以文件形式记录:

- a) 结果摘要;
- b) 人工晶状体标签复印件;
- c) 生产批号、批量大小、生产日期和制造商名称;
- d) 包装细节,包括所用材料和容器及密封的描述;
- e) 产品可能的变化的描述,所用材料及产品机械的和光学的特性;
- f) 有效期、存贮和运输要求的结果说明;
- g) 检验实验室的名称、检验日期和批准签字。

对于每一批检验完成的人工晶状体,其初始检验结果、存贮期检验结果和建议的有效期截止时的检验结果应以表格的形式简单阐述。

5 测试方法和抽样

附录 B(资料性附录)中给出了推荐的试验方法。

如果方法描述中没有指明样品的数量,每次试验时应最少使用 10 个人工晶状体。

附 录 A
(资料性附录)
有效期试验范例

A.1 假设

某制造商有新材料可折叠人工晶状体(无表面修饰)需进行有效期实验,采用新型容器包装。由于制造商希望允许再次灭菌,因此所有测试样品在有效期试验初期经过两次灭菌。制造商希望人工晶状体的最终有效期确认为5年,但是打算进入市场时先用1年的有效期,然后根据有效期试验的有效数据,每年增加其有效期。

制造商打算加速有效期试验,因此需要包括三批加速条件和三批实时条件的待测人工晶状体来证实测试材料的加速条件有效。

A.2 样品要求**A.2.1 一般要求**

试验样品有5个时间点(1、2、3、4、5年)。

制造商的人工晶状体光焦度范围为6D~30D。指定为以下三批:

低光焦度——6D

中光焦度——18D

高光焦度——30D

在每个时间点做实时和加速产品稳定性试验需要三批人工晶状体成品(一批为低光焦度,一批为中光焦度,一批为高光焦度)。

在每个时间点进行实时和加速包装完整性实验的评估需三批灭菌批。

进行运输稳定性实验单次评估需一批人工晶状体(中光焦度)。运输稳定性试验的某些试验可用无人工晶状体的完整包装。

单片人工晶状体样本可以用于多个试验。

A.2.2 产品稳定性和包装完整性试验(对于每一个时间点)**A.2.2.1 产品稳定性**

- a) 带人工晶状体的30个包装,低、中、高光焦度各10枚,用于成像质量、光谱透过率、尺寸、外科植入和表面和体积均匀性试验;
- b) 10枚带包装的中光焦度人工晶状体,用于压缩力实验;
- c) 10枚带包装的中光焦度人工晶状体,用于动态疲劳耐久性实验;
- d) 带人工晶状体的30个包装,低、中、高光焦度各10枚,用于模拟手术操作之后的性能恢复试验;
- e) 10枚带包装的中光焦度人工晶状体,用于完全萃取试验;
- f) 30枚带包装的中光焦度人工晶状体,用于细胞毒性实验(在本例中如果被萃取成分发现有增加同时在萃取液中有新的物质)。

A.2.2.2 包装完整性

- a) 30枚包装(每个灭菌批各10枚)可包含人工晶状体,也可没有人工晶状体,用于微生物阻断实验或者全包装物理整体性实验;
- b) 30枚包装(每个灭菌批各10枚)可包含人工晶状体,也可没有人工晶状体,用于标签的易辨别性和封条完整性实验。

A.2.3 运输稳定性(一次试验)

根据人工晶状体可能的运输过程,制造商应确定最不利环境条件和需要的处理。

总共 60 枚样品(20 个带人工晶状体包装和 40 个有或无人工晶状体包装)需要在一个时间点上限定并评估:

- a) 20 枚任何光焦度含人工晶状体的包装,用于物理破坏性评估和人工晶状体表面和体积均匀性实验;
- b) 30 个有或无人工晶状体包装用于微生物阻断或全包装物理整体性实验;
- c) 10 个有或无人工晶状体包装用于标签的易辨别性和封条完整性实验。

A.3 总样本大小

本例中制造商已经选择执行细胞毒性试验。从表 A.1 中可以看出加速试验程序要求 600 个带人工晶状体包装和 300 个有或无人工晶状体包装。另外 600 个带人工晶状体包装和 300 个有或无人工晶状体包装将用于随后的实时试验程序。运输稳定性试验(表 A.2)要求 20 个带人工晶状体包装和 40 个有或无人工晶状体包装。因此,整个试验中总共需要 1 220 个带人工晶状体包装和 620 个有或无人工晶状体包装。

A.4 结果

制造商在加速条件下进行试验并在一年所需的试验时间段中没有发现异常,因此人工晶状体被标识为 1 年的有效期。在模拟二年所需的时间段内,制造商没有发现异常因此将人工晶状体的有效期延长为 2 年。在模拟的三年时间段内,发现测试样品的密封完整性不符合并通过调查被证实,因此最终的有效期为 2 年。

制造商利用实时试验的结果来证实加速试验的试验结果。如果实时试验继续超过 2 年并且在随后的年间无不符合发生,则有效期时间可根据实时结果延长。

表 A.1 人工晶状体及其包装的实时或加速有效期试验
(所需的人工晶状体和包装的数量)

研究项目	试验项目	参考标准号	光焦度和年份 ^a														
			低光焦度					中光焦度					高光焦度				
			1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
产品 稳定性	光焦度	A.2.2.1,a)															
	成像质量																
	光谱透过率		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	尺寸																
	外科植入																
	表面体积																
	压缩力	A.2.2.1,b)	—	—	—	—	—	10	10	10	10	10	—	—	—	—	—
	动态疲劳	A.2.2.1,c)	—	—	—	—	—	10	10	10	10	10	—	—	—	—	—
	性能恢复	A.2.2.1,d)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	极限萃取	A.2.2.1,e)	—	—	—	—	—	10	10	10	10	10	—	—	—	—	—
	细胞毒性	A.2.2.1,f)	—	—	—	—	—	30	30	30	30	30	—	—	—	—	—

表 A.1 (续)

研究项目	试验项目	参考标准号	光焦度和年份 ^a														
			低光焦度					中光焦度					高光焦度				
			1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
每次试验带人工晶状体包装总量:600			20	20	20	20	20	80	80	80	80	80	20	20	20	20	20
包装完整性 ^b	标签可辨性	A. 2. 2. 2, g)	—	—	—	—	—	30*	30*	30*	30*	30*	—	—	—	—	—
	封条完整		—	—	—	—	—	30*	30*	30*	30*	30*	—	—	—	—	—
	微生物阻断	A2. 2. 2, h)	—	—	—	—	—	30*	30*	30*	30*	30*	—	—	—	—	—
有或无人工晶状体包装总量:300			—	—	—	—	—	60*	60*	60*	60*	60*	—	—	—	—	—
^a 带星数字表示可以为带人工晶状体或无人工晶状体包装。																	
^b 30 个样品中每 10 个样品为一个灭菌批。																	

表 A.2 人工晶状体及其包装的运输稳定性实验
(所需的人工晶状体和包装的数量)

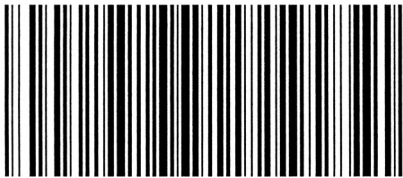
实验前条件	人工晶状体实验	包装实验(可带或不带人工晶状体)
选定的温度和湿度 振动实验 跌落实验	物理破坏评估	微生物阻断或整体包装物理完整性 需要 30 个样品(见 A. 2. 3, j)
	表面和体积均匀性	标签可辨别性
	需要 20 枚样品(见 A. 2. 3, i)	封条完整性 需要 10 个样品(见 A. 2. 3, k)
带人工晶状体包装总量:20。 可带或不带人工晶状体的包装总量:40。		

附 录 B
(资料性附录)
有效期试验所需的试验项目

表 B.1 可用于有效期试验的试验项目

试验类型	标 准	试验项目
光学特性	YY 0290.2	光焦度
		成像质量
		光谱透过特性
机械特性	YY 0290.3	尺寸
		压缩力
		动态疲劳强度耐久性
		外科植入
		表面和体积均匀性
		模拟外科植入后特性恢复（折叠人工晶状体）
生物相容性	YY 0290.5	萃取实验
	GB/T 16886.5	体外细胞毒性实验
	GB/T 16886.12	样品制备和参考材料
表面特性	无:由制造商确认的实验方法和规范。	特殊表面特性实验（表面修饰人工晶状体）
包装完整性	ASTM F 1929-98	封条完整性
	GB/T 19633—2005 ^a	微生物阻断实验
	ASTM F 1585-95	全包装物理实验
	YY 0290-4	标签易辨别性
运输特性	GB/T 4857.5	跌落实验
	GB/T 4857.10	振动实验

^a 更多帮助可参见 AAMI TIR No. 22,1998。



YY 0290.6-2009

版权专有 侵权必究

*

书号:155066·2-19985

定价: 16.00 元