



中华人民共和国医药行业标准

YY 0861—2024

代替 YY 0861—2011

眼科光学 眼用粘弹剂

Ophthalmic optics—Ophthalmic viscosurgical devices

(ISO 15798:2022, Ophthalmic implants—Ophthalmic viscosurgical devices, MOD)

2024-07-08 发布

2027-07-20 实施

国家药品监督管理局 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 2

4 预期性能 3

5 设计属性 3

 5.1 通用要求 3

 5.2 成分特性 4

 5.3 成品特性 4

 5.4 可用性 6

6 设计评价 6

 6.1 通用要求 6

 6.2 生物学安全评价 6

7 灭菌 7

8 产品稳定性 8

9 输送系统的完整性及性能 8

10 包装 8

 10.1 贮存及运输过程中的防损保护 8

 10.2 运送中保持无菌性 8

11 制造商提供的信息 8

附录 A（规范性） 眼内植入试验 10

参考文献 13

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。

本文件代替 YY 0861—2011《眼科光学 眼用粘弹剂》，与 YY 0861—2011 相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- 删除了“失访病例”的定义(见 2011 年版的 3.5)；
- 更改了“初级包装”的定义(见 3.6, 2011 年版的 3.7)；
- 增加了“外科植入物”的定义(见 3.11)；
- 更改了“预期性能”(见第 4 章, 2011 年版的第 4 章)；
- 更改了设计属性的“通用要求”(见 5.1, 2011 年版的 5.1)；
- 更改了“成分特性”(见 5.2, 2011 年版的 5.2)；
- 更改了“化学及生物污染物”(见 5.3.3, 2011 年版的 5.3.3)；
- 更改了“浓度/含量”(见 5.3.4, 2011 年版的 5.3.4)；
- 更改了“微粒”(见 5.3.8, 2011 年版的 5.3.8)；
- 增加了“可见异物”(见 5.3.13)；
- 增加了“装量”(见 5.3.14)；
- 增加了“可用性”(见 5.4)；
- 更改了设计评价的“通用要求”(见 6.1, 2011 年版的 6.1)；
- 更改了“细菌内毒素试验”(见 6.2.2, 2011 年版的 6.2.2)；
- 删除了“细胞毒性试验”(见 2011 年版的 6.2.6)；
- 删除了“皮肤致敏试验”(见 2011 年版的 6.2.7)；
- 删除了“临床评价”(见 2011 年版的 6.3)；
- 更改了“灭菌”(见第 7 章, 2011 年版的第 7 章)；
- 更改了“产品稳定性”(见第 8 章, 2011 年版的第 8 章)；
- 更改了“制造商提供的信息”(见第 11 章, 2011 年版的第 11 章)；
- 更改了“眼内植入试验”(见附录 A, 2011 年版的附录 A)。

本文件修改采用 ISO 15798:2022《眼科植入物 眼科黏性装置》。

本文件与 ISO 15798:2022 的技术差异及其原因如下：

- 删除了“失访病例”(见 ISO 15798:2022 的 3.5)，以适应我国技术条件；
- 更改了“浓度/含量”(见 5.3.4, ISO 15798:2022 的 5.3.4)，增加了含量的描述，补充产品性能指标，增加可操作性；
- 更改了“渗透压”(见 5.3.7, ISO 15798:2022 的 5.3.7)，以适应我国的技术条件，增加可操作性；
- 增加了规范性引用的《中华人民共和国药典》(四部)(见 5.3.7)，以适应我国的技术条件，增加可操作性；
- 更改了“微粒”(见 5.3.8, ISO 15798:2022 的 5.3.8)，增加了产品的微粒限度值，明确产品具体的性能指标，增加可操作性；
- 增加了“可见异物”(见 5.3.13)，增加了产品应无可见异物的要求，补充产品性能指标，确保产品的安全有效；
- 增加了“装量”(见 5.3.14)，增加了产品最低装量和平均装量的要求，补充产品性能指标，确保

产品的安全有效；

- 更改了“细菌内毒素试验”(见 6.2.2, ISO 15798:2022 的 6.2.2), 以适应我国的技术条件, 增加可操作性；
- 删除了“临床评价”(见 ISO 15798:2022 的 6.3), 以适应我国的技术条件；
- 删除了规范性引用的 ISO 14155、EN1041(见 ISO 15798:2022 的 6.3.1、第 11 章), 以适应我国的技术条件。

本文件做了下列编辑性改动：

- 更改了标准名称；
- 删除了“附录 B(资料性) 眼压临床调查的患者人数”(见 ISO 15798:2022 的附录 B)；
- 删除了“附录 C(资料性) 眼用粘弹剂临床资料分析”(见 ISO 15798:2022 的附录 C)。

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。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

- 2011 年首次发布为 YY 0861—2011；
- 本次为第一次修订。

眼科光学 眼用粘弹剂

1 范围

本文件规定了眼用粘弹剂的预期性能、设计属性、设计评价、灭菌、产品稳定性、输送系统的完整性及性能、包装和制造商提供的信息。

本文件适用于眼用粘弹剂(以下简称“粘弹剂”)。

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 16886.1 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 16886.6 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—2022,ISO 10993-6:2016,IDT)

GB/T 16886.7 医疗器械生物学评价 第7部分:环氧乙烷灭菌残留量(GB/T 16886.7—2015,ISO 10993-7:2008,IDT)

GB/T 16886.9 医疗器械生物学评价 第9部分:潜在降解产物的定性和定量框架(GB/T 16886.9—2022,ISO 10993-9:2019,IDT)

GB/T 16886.16 医疗器械生物学评价 第16部分:降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计(GB/T 16886.16—2021,ISO 10993-16:2017,IDT)

GB 18278.1 医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求(GB 18278.1—2015,ISO 17665-1:2006,IDT)

GB 18279 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求(GB 18279—2023,ISO 11135:2014,MOD)

GB 18280.1 医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分:医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求(GB 18280.1—2015,ISO 11137-1:2006,IDT)

GB 18280.2 医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分:建立灭菌剂量(GB 18280.2—2015,ISO 11137-2:2006,IDT)

GB/T 18280.3 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分:剂量测量指南(GB/T 18280.3—2015,ISO 11137-3:2006,IDT)

GB/T 19633.1 最终灭菌医疗器械包装 第1部分:材料、无菌屏障系统和包装系统的要求(GB/T 19633.1—2015,ISO 11607-1:2006,IDT)

GB/T 42062 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(GB/T 42062—2022,ISO 14971:2019,IDT)

YY/T 0567.1 医疗保健产品的无菌加工 第1部分:通用要求(YY/T 0567.1—2013,ISO 13408-1:2008,IDT)

YY/T 0771.1 动物源医疗器械 第1部分:风险管理应用(YY/T 0771.1—2020,ISO 22442-1:2015,MOD)

YY/T 0771.2 动物源医疗器械 第2部分：来源、收集与处置的控制(YY/T 0771.2—2020, ISO 22442-2:2015, MOD)

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 0771.3—2009, ISO 22442-3:2007, IDT)

中华人民共和国药典 四部

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

复数黏度 **complex viscosity**

$$\eta^* = \eta' - i \times \eta''$$

式中：

η^* ——复数黏度；

η' ——黏性分量；

η'' ——弹性分量；

i ——虚数单位, $i = \sqrt{-1}$ 。

3.2

绝对复数黏度 **absolute complex viscosity**

复数黏度(3.1)的绝对值。

$$|\eta^*| = \sqrt{(\eta')^2 + (\eta'')^2}$$

注：绝对复数黏度用 Pa·s 表示。

3.3

输送系统 **delivery system**

装有产品的初级包装及附加组件,用于将产品注入眼内。

3.4

弹性 **elasticity**

材料受外力变形后,去掉外力能恢复其原来形状的性质。

$$G' = \sigma_0 / \epsilon_0 \cdot \cos\delta$$

式中：

G' ——弹性,单位为帕斯卡(Pa)；

σ_0 ——应力(单位面积受力)；

ϵ_0 ——应变(物体尺寸的相对变化)；

$\cos\delta$ ——应力和应变之间相位滞后的余弦。

3.5

眼用粘弹剂 **ophthalmic viscosurgical device; OVD**

具有黏性和(或)黏弹性特性,用于人眼前房手术,旨在产生和维持空间,以保护眼内组织和便于手术操作的一类物质。

3.6

初级包装 **primary container**

装有粘弹剂的试管或注射器。

注：本包装属于输送系统的组成部件。

3.7

流变活性成分 rheologically active component

粘弹剂成品中使产品具有黏性和(或)黏弹性特性的一种化合物或几种化合物的混合物。

3.8

剪切黏度 shear viscosity

受剪切力时流体反抗变形速率的能力。

注 1: 剪切黏度是在恒定剪切速率条件下,用剪切应力除以剪切速率的商来定量。

注 2: 剪切黏度用 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ 表示,也用 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 表示。

注 3: 剪切速率是流体中的速度梯度,用 s^{-1} (每秒)表示。

注 4: 剪切黏度除以流体的密度为运动黏度,是对受惯性影响(如地心引力)的流体黏度的测量。

3.9

无菌屏障 sterile barrier

密封包装,包括产品和输送系统(3.3),以便在运输和贮存期间保持产品无菌。

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(3.9)。

3.11

外科植入物 surgical invasive medical device

外科手术时借用或用于穿透体表进入人体内的植入物。

3.12

黏弹性 viscoelasticity

同时具有黏性和弹性的流体特性。

注: 黏性模量 G'' 通常被称为损耗模量,弹性模量 G' 通常被称为贮存模量,两个模量都用 Pa 表示。两个模量组合表示粘弹剂的弹性(见 5.3.5)。

3.13

零剪切黏度 zero shear viscosity

黏度与剪切速率的对数-对数坐标图中剪切速率消失时的恒定剪切黏度。

注: 零剪切黏度用 $\text{Pa} \cdot \text{s}$ 表示,通常也用 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 表示,或用零剪切黏度对数表达。

4 预期性能

粘弹剂是应与眼内环境相容的外科植入物。预期性能主要由其黏性和(或)黏弹性提供,旨在产生和维持空间,在眼前房手术中起到保护眼内组织和便于手术操作的作用。粘弹剂在手术中使用并在手术结束时清除。制造商应描述粘弹剂的性能特征。此外,制造商应特别描述预期的应用方式,保护角膜内皮的性能,粘弹剂在眼前房停留的预期时间,以及去除方法。该方法宜能够尽可能完全地去除粘弹剂。

除此之外,制造商应从以下几方面描述和记录粘弹剂的功能特征:

- a) 化学成分;
- b) 流变学特征。

5 设计属性

5.1 通用要求

以下条列出了达到预期性能要满足的特定设计属性。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。

按照 GB/T 42062 进行风险评估,记录粘弹剂的设计属性。当任何设计属性被认为不相关时,记录原因并证明。

5.2 成分特性

制造商应提供产品中流变活性成分的说明。

制造商应提供属于流变活性成分的每种化合物的说明。

定性列出产品生产中的原材料及其质量清单,尽可能符合公认的标准。

如果流变活性成分或其中一种化合物为动物源性,YY/T 0771.1、YY/T 0771.2 和 YY/T 0771.3 中的要求应适用。

如果流变活性成分是一种高分子聚合物,描述组成这种聚合物的重复单体的化学成分以及它们之间的聚合方式。任何交联都应有说明。

生产所用的水应为注射用水。

5.3 成品特性

5.3.1 通用要求

无菌成品应执行 5.3.2~5.3.14 中描述的所有测试要求。

粘弹剂的流变及光学性能决定了其在眼科手术中的性能。因此,应对以下确定的粘弹剂的物理特性进行详细准确地描述。流变特性应在预期和相关使用条件下进行测量并报告。

5.3.2 绝对复数黏度

绝对复数黏度对数与振动频率对数的坐标图应同时显示粘弹剂剂型的流动及变形的阻力。在很低的频率下,绝对复数黏度接近于零剪切黏度。

注:复数黏度通常在频率 0.01 Hz~100 Hz 之间确定。对于黏度非常高的产品($>2 \times 10^3 \text{ Pa} \cdot \text{s}$),频率低于 0.01 Hz 将显示零剪切黏度。

5.3.3 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、病毒或其他可传播性因子(未分类致病菌、朊病毒和类似物或其他生物材料)。宜尽可能识别原材料或生产过程(包括灭菌)中产生的污染物,如交联剂和抗氧化剂,并应给出这些污染物在成品中的最高浓度。污染物的评估应考虑活性成分的降解特性,包括与激光、超声能量或其他可能在手术期间与粘弹剂一起使用的高能量源的相互作用,以及初级包装中的可沥滤物/可浸提物。

应采用标准分析方法(如可行)测定污染物,并应描述所有采用的方法。应设置并包含已确定污染物的限值。如果风险分析认为必要,则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。

注射器中的含硅润滑剂的液滴为常见的污染物,但常被误认为是气泡或微粒。风险评估中宜考虑由此产生的产品污染。

5.3.4 浓度/含量

应检测流变活性成分的各种物质的浓度,即每单位体积溶液中物质的质量。含量为浓度与标示质量浓度的百分比。由于试验方法可能会影响所报告的实际浓度,还应描述所用标准的物理或化学方法。

5.3.5 弹性

粘弹剂的弹性应按测定复数黏度所用的频率来表示,至少扫描至 100 Hz。测量应在 $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下进行。应记录测试仪器及其他测试条件。应用黏性对数 G'' 和弹性对数 G' 两个模量与频率对数绘制坐标图。数据也可用弹性百分率与频率对数的坐标图表示,例如, $100 \times [G'/(G' + G'')](\%)$ 与频率对数。

5.3.6 相对分子质量分布

如果粘弹剂的流变活性成分是一种聚合物,应给出其平均相对分子质量、相对分子质量分布。

许多粘弹剂被认为由相对分子质量分布较复杂和呈高分散性的高分子量聚合物所组成。在这种情况下,制造商应在必要时增加试验,以给出成品组成成分的相对分子质量分布的详细描述。宜尽可能使用标准方法。

5.3.7 渗透压

制造商应确定并记录粘弹剂的渗透压范围。按照《中华人民共和国药典》(四部)中的渗透压摩尔浓度测定法进行检测,成品的渗透压范围应为 $200\text{ mOsmol/kg} \sim 400\text{ mOsmol/kg}$ 。

5.3.8 微粒

风险评估应评估产品在生产过程中、运输、贮存以及使用过程中被微粒污染或形成微粒的可能性。尤其应考虑微粒聚集、聚合和黏附在眼组织上的可能性。

注:含有合成聚合物的粘弹剂具有非常高的形成凝胶微粒的风险,凝胶微粒很难确定和量化,会导致眼内压(IOP)显著升高。

制造商应确定风险评估所确认的各类微粒的潜在危险。

制造商应使用经过验证的方法来确定微粒的类型、大小范围及水平。如不溶性微粒,采用光阻法检测时,每毫升成品中含 $10\text{ }\mu\text{m}$ 及以上的微粒不应超过 3 000 粒,含 $25\text{ }\mu\text{m}$ 及以上的微粒不应超过 300 粒。

5.3.9 pH

应用校准过的 pH 计在 $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下测定成品的 pH。成品的 pH 应为 $6.8 \sim 7.6$ 。

pH 计宜装有适用于高黏度溶液的电极。成品的 pH 宜与房水的 pH(7.38)接近,以防对角膜内皮细胞造成损伤。体外研究表明随着接触时间增加,内皮细胞所耐受的 pH 范围将减小。

5.3.10 折射率

应在 $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下用折射计测量粘弹剂在空气中的折射率,同时说明测量折射率所用的波长。

5.3.11 剪切黏度

成品的剪切黏度应在常规使用时可能出现的剪切速率范围内进行测量。测量温度为 $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。应对测试结果、测量设备和条件作记录。

注:建议剪切速率范围从黏弹性流体稳定情况下(例如在眼前房内)的一个极点 0.001 s^{-1} (近似零剪切)到另一个极点约 $1\text{ }000\text{ s}^{-1}$ 的剪切速率(近似黏弹性流体通过套管注入眼球时的情况)。对于低黏度产品,在极低的剪切速率下测量剪切黏度是有困难的。在这种情况下,从 $1\text{ }000\text{ s}^{-1}$ 到能实际测定黏度的最低剪切速率之间的剪切速率下测量黏度。对于黏度非常高($>2 \times 10^3\text{ Pa} \cdot \text{s}$)的产品,可能需要使用低于 0.001 s^{-1} 的剪切速率来测量零剪切黏度。

黏度与剪切速率的关系应以黏度对数与剪切速率对数的坐标图表示。零剪切黏度是指剪切速率消失时的恒定剪切黏度。对于高黏度的产品,优先选用带有压力控制的流变仪进行测量。

5.3.12 光谱透射比

应记录 300 nm~1 100 nm 范围内的光谱透射比。结果应以图形显示,绘制光透过百分比对波长的坐标图。

5.3.13 可见异物

按照《中华人民共和国药典》(四部)可见异物检查法,应无可见异物。

5.3.14 装量

按照《中华人民共和国药典》(四部)最低装量检查法,每个容器装量应不少于标示装量的 93%,平均装量应不少于标示装量。

5.4 可用性

粘弹剂的设计应适合其预期用途。

粘弹剂的黏弹性应能支持外科手术。在风险评估中评估黏弹性对眼环境的可能影响。粘弹剂应能在手术后清除,并且制造商在使用说明书中提供推荐的清除方法。风险评估应考虑粘弹剂在受到与外科手术中的各个步骤相关的剪切力时物理化学性质的潜在变化。

输送系统应适用于将粘弹剂注射到眼睛的前房。制造过程(包括灭菌)对输送系统的潜在影响应在风险评估中进行评定。

如果没有提供完整的输送系统,则设计开发应包括对其他相关设备的评估,例如推荐的套管类型。

设计开发应包括评定由于与手术期间可能与粘弹剂一起使用的其他材料和物质的相互作用对粘弹剂及其功能的潜在影响。在手术期间可能与粘弹剂一起使用的高能量源(例如激光或超声能量)的相互作用不应损害粘弹剂的功能。

6 设计评价

6.1 通用要求

应对粘弹剂进行评价,以证明达到了预期的性能(见第 4 章)。应确定并记录已达到预期性能的程度。安全性和预期性应能通过临床前评价、临床评价和上市后监督来证明,包括根据 GB/T 42062 在产品生命周期的所有阶段进行适当的风险管理。

设计评价应包括在眼内植入试验和临床研究中使用对照粘弹剂。两项研究中的对照粘弹剂应相同。对照应是具有与外科手术相关的物理特性的粘弹剂,并被批准用于与研究粘弹剂相同的适应证。如可行,选择一种已至少广泛使用 5 年且不涉及明显的与材料有关的不良反应事件记录的粘弹剂作为对照粘弹剂。应给出选择该对照粘弹剂的理由。

6.2 生物学安全评价

6.2.1 通用要求

评价粘弹剂生物安全性的程序应从风险评估开始,风险评估应按照 GB/T 42062 的要求执行并记录。风险评估的结果应用于确定评价粘弹剂生物安全性所需的试验。

对于含动物源性材料的粘弹剂,YY/T 0771.1、YY/T 0771.2 及 YY/T 0771.3 规定的风险分析和管理要求应适用。

GB/T 16886.1 中规定的生物学安全评价的要求及以下特殊要求对所有的粘弹剂应适用。

除了 GB/T 16886.1 中规定的生物相容性试验和风险分析之外,在选择粘弹剂生物安全性评价的试验时,应考虑以下所有试验。

目前,与粘弹剂相关的一个重大风险是与手术后残留在眼睛中的物质有关。应评估该风险的严重度。

注 1: 根据粘弹剂在眼前房的常规临床应用,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—2022 表 A.1 中确定的试验仅用于指导,并不代表最高或最低试验要求。

注 2: 能结合生物相容性试验,从而减少试验所需的动物数量。如果受试动物未遭受过度疼痛或痛苦,则在一只动物身上同时进行 2 次试验。

6.2.2 细菌内毒素试验

按照《中华人民共和国药典》(四部)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应不超过 0.2 个内毒素单位(EU)。

6.2.3 前房中残留粘弹剂的清除

若缺乏充分的文献资料,应采用适当的试验方法,如荧光或放射性同位素标记,来确定残留产品通过小梁网从前房清除的速率,并形成报告。试验方法不应影响器械的理化特性。

6.2.4 降解和毒代动力学

若缺乏充分的文献资料涉及粘弹剂的去向,制造商应提供产品成分的消除、生物转化及代谢途径的证明资料。有关降解和毒代动力学,GB/T 16886.9 和 GB/T 16886.16 中的要求应适用。

6.2.5 眼内植入试验(眼压和炎性反应评价)

应根据附录 A 中规定的程序比较粘弹剂试验样品及对照样品,进行炎性反应和眼压反应试验。GB/T 16886.6 中规定的植入试验的一般要求应适用。眼内植入试验的要求见附录 A。

与对照样品比较,如果粘弹剂试验样品引起明显较高或较长久的炎性反应或眼压升高,则应进行风险/受益评价。

试验结果应用来确定手术后炎性反应及眼压升高的可能程度或持续时间。

动物试验应减少到合理的最低限度(见 GB/T 16886.2)。

7 灭菌

在可能的情况下,产品应进行终端灭菌。

对于通过湿热灭菌的粘弹剂或其组件,GB 18278.1 中的要求应适用。

对于通过辐射灭菌的粘弹剂或其组件,GB 18280.1、GB 18280.2 和 GB/T 18280.3 中的要求应适用。

注 1: 很多粘弹剂含有不稳定的高分子量聚合物,湿热或辐射灭菌将对产品的流变特性产生不良的影响。当产品不能通过湿热或辐射进行灭菌时,无菌加工是可以接受的选择。

对于无菌加工的粘弹剂,YY/T 0567.1 中的要求应适用。

对于使用环氧乙烷灭菌的粘弹剂组件,GB 18279 中的要求应适用。在风险分析中应考虑粘弹剂中产品中环氧乙烷衍生反应的可能性。考虑到粘弹剂的注射量通常为 0.5mL,环氧乙烷和 2-氯乙醇的可接受残留水平应使用 GB/T 16886.7 的“特殊情况”条款确定。GB/T 16886.7 中提供了测定环氧乙烷和 2-氯乙醇的适用方法。

注 2: 粘弹剂是一种水溶液,不能用环氧乙烷进行灭菌,但是如果用环氧乙烷对粘弹剂的包装进行灭菌,环氧乙烷会扩散到粘弹剂中。这时,环氧乙烷将立即与水反应形成衍生物(如乙二醇、2-氯乙醇)。

8 产品稳定性

制造商应确定和规定粘弹剂和输送系统的有效期。应进行实时或加速(温度不超过 45℃时)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。有效期研究的参数应为流变特征、pH、包装完整性、无菌以及任何其他根据 GB/T 42062 进行风险分析时确定产品安全使用的关键因素。

9 输送系统的完整性及性能

输送系统由装有粘弹剂的初级包装和将产品注入眼球的套管两部分组成。应进行适当的测试,以证明输送系统不会因预期使用而出现机械故障。应评价并记录粘弹剂和输送系统的化学及物理相容性以及输送系统部件的生物相容性。

10 包装

10.1 贮存及运输过程中的防损保护

GB/T 19633.1 有关医疗器械包装的要求应适用。

10.2 运送中保持无菌性

粘弹剂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 19633.1 中有关无菌包装的要求应适用。

11 制造商提供的信息

YY/T 0466.1 及 YY/T 0466.2 给出了有关由医疗器械制造商提供的信息的一般要求及以下特殊要求适用。适当的地方可用符号代替文本。

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。

可在自粘标签上注明批号和有效期。

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。

关于贮存包装、使用说明书、无菌屏障及初级包装的最低要求信息如表 1 所示。

表 1 制造商提供的信息

信息点	贮存包装	使用说明书	无菌屏障	初级包装
生产企业名称,和代理人名称(若适用)	×	×	× ^a	×
生产企业或代理人的住所	×	×		
产品的商品名	×	×	× ^a	×
输送系统的描述和便于正确使用的说明		×		
产品的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,包括但不限于以下:浓度、pH、渗透压		×		
流变特性的图示,绘制 5.3.11 规定范围内黏度对数(Pa·s)对剪切速率对数(s ⁻¹)的坐标图		×		
贮存条件	×	×		
适用范围		×		
使用禁忌证		×		
使用说明书,包括必要时清除产品的方法建议		×		
注意事项、警告及预防措施		×		
“一次性使用”说明	×	×	× ^a	
说明“无菌”以及产品和初级包装的灭菌方法	×	×	× ^a	
“包装破损不得使用”说明			× ^a	
有效期	×		× ^a	×
批号前加上:“批号”或“LOT”字样	×		× ^a	×
使用说明书的发布日期或最后修订日期		×		
^a 本信息或部分信息可在初级包装或无菌屏障上给出,所要求的信息应可从初级包装中直接读取而无需破坏密封。无论做何选择,在任何情况下产品有效期和批号应在初级包装中给出。				

附 录 A
(规范性)
眼内植入试验

A.1 概述

使用粘弹剂进行眼前房手术可能会产生眼压(IOP)的瞬间增高及炎症反应。眼压的瞬间增高和炎症反应是粘弹剂使用时可接受的结果,但不应对眼部功能或眼组织的修复造成明显的损伤。眼压的明显或持续升高可能会造成眼球疼痛或不适并造成眼球的永久性损伤。本试验是检测在适宜的试验动物的眼房水被同等体积的粘弹剂代替后的眼压升高情况及任何炎症反应。粘弹剂留在眼球中,因此本试验并非模拟临床使用,临床使用中,医生在切口闭合之前尽可能除去粘弹剂。因此,临床前试验中眼压变化的持续时间及幅度比临床使用过程中产生的变化要大。本试验只用于与同样用途的对照材料的粘弹剂进行比较。

A.2 试验材料

研究中的无菌粘弹剂作为试验材料。

A.3 对照材料

选择一种已至少广泛使用 5 年且没有涉及明显的与材料有关的不良反应事件记录的粘弹剂作为对照粘弹剂。在动物和临床研究中应使用相同的对照粘弹剂。给出选择该对照粘弹剂的理由。应与上市产品使用方法相同。

A.4 试验程序

试验至少使用 6 只动物。如果使用兔子,宜为新西兰白兔,体重约 2.5 kg。

在手术前用压平眼压计、裂隙灯显微镜及角膜测厚仪先对眼球进行评估并记录。记录评估的顺序并说明理由。使用局部药物(麻醉剂、散瞳剂)可能会干扰随后的眼部评估。因此,应说明在眼科评估期间使用药物的理由,并确保它们不会干扰评估。淘汰眼球有异常的动物。

委托有眼前房手术经验的专业人员进行植入。

用试验粘弹剂等量替换试验动物一只眼球约 25% 的前房液,另一侧使用对照粘弹剂以同样的方法操作。进行试验时,随机选择动物的一侧眼球为试验眼,另一侧眼球为对照眼。记录术中出现的并发症(如有)。

首选双眼植入,如地方性法规有规定,也可用单眼植入。在这种情况下,至少使用 12 只动物。

植入尽可能减少对眼球造成的创伤,以避免造成眼组织的物理损伤,从而掩盖试验材料或对照材料造成的眼内变化。

A.5 试验评价

A.5.1 眼压评价

在手术后下述时间用压平眼压计测量眼压:

a) $2\text{ h} \pm 0.5\text{ h}$;

- b) $4\text{ h} \pm 1\text{ h}$;
- c) $6\text{ h} \pm 1\text{ h}$;
- d) $8\text{ h} \pm 1\text{ h}$;
- e) $12\text{ h} \pm 1\text{ h}$;
- f) $24\text{ h} \pm 2\text{ h}$;
- g) $7\text{ d} \pm 1\text{ d}$;
- h) $30\text{ d} \pm 7\text{ d}$;
- i) $90\text{ d} \pm 14\text{ d}$ 。

眼压的变化率和持续时间随着粘弹剂的特性,特别是黏度的不同而发生较大的变化。一旦某种规律形成,则可以改变眼压测量的时间点以便更精确的跟踪其变化。如果眼压在植入后持续升高超过 24 h,则需要增加评价时间。眼压在一天之中有所波动。因此,仔细考虑测量眼压的时间并记录。由于镇静可能会降低眼压,应谨慎使用麻醉剂。此外,还应确定角膜上测量 IOP 的位置以及所进行的测量次数及测试眼的数量。记录所有测试结果并比较研究眼和对照眼之间从基线(植入前)开始的眼压变化。

应记录在任何时候对能使眼压降低的药物或其他干预措施的管理,并应单独提供来自这些眼睛/动物的数据。

A.5.2 炎症反应评价

根据裂隙灯生物显微镜检查和厚度测定的标准化眼部评分系统,如葡萄膜炎命名标准化(SUN)工作组(用于光斑和前房细胞)和 McDonald-Shadduck 量表(用于角膜、虹膜观察),在术后以下时间对炎症反应进行监测和评分:

- a) $6\text{ h} \pm 1\text{ h}$;
- b) $24\text{ h} \pm 2\text{ h}$;
- c) $48\text{ h} \pm 2\text{ h}$;
- d) $72\text{ h} \pm 2\text{ h}$;
- e) $7\text{ d} \pm 1\text{ d}$;
- f) $30\text{ d} \pm 7\text{ d}$;
- g) $90\text{ d} \pm 14\text{ d}$ 。

如果有炎性反应则需要增加评价时间。

裂隙灯观察至少包括以下几项内容:

- a) 角膜透明度;
- b) 细胞;
- c) 纤维蛋白;
- d) 光斑;
- e) 虹膜炎;
- f) 晶体透明度。

记录所有试验结果。

A.6 试验报告

报告至少包含以下内容:

- a) 引用本文件；
- b) 确认试验样本所有的必要信息；
- c) 试验结果,包括单个测定值及其平均值(如适用)；
- d) 确定程序的任何偏离；
- e) 试验期间观察到的任何不正常的情况(异常)；
- f) 手术、试验及随后分析的日期。

参 考 文 献

- [1] GB/T 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分:动物福利要求
- [2] YY/T 0466.1 医疗器械 用于制造商提供信息的符号 第1部分:通用要求
- [3] YY/T 0466.2 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第2部分:符号的制订、选择和确认
- [4] AUFFARTH G.U., HOLZER M.P., VISSESOON N., APPLE D.J., VOLCKER H. E. Removal times and techniques of a viscoadaptive ophthalmic viscosurgical device. *J Cataract Refract Surg* 2004 April; 30: pp. 879-883.
- [5] ARSHINOFF S.A., WONG E. Understanding, retaining, and removing dispersive and pseudodispersive ophthalmic viscosurgical devices. *J Cataract Refract Surg* 2003 December; 29: pp. 2318-2323.
- [6] Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T., Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group, Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol.* 2005 Sep, 140 (3) pp. 509-516
- [7] McDonald T.O., Shadduck J.A., Eye irritation. In: Marzulli F.N., Maibach H.I., eds. *Advances in Modern Toxicology, Volume IV: Dermatotoxicology and Pharmacology*. Washington, D.C.: Hemisphere Publishing Corp; 1977; p. 139-191.
-