



中华人民共和国医药行业标准

YY 0290.5—2008
代替 YY 0290.5—1997

眼科光学 人工晶状体 第 5 部分：生物相容性

**Ophthalmic implants—Intraocular lenses—
Part 5: Biocompatibility**

(ISO 11979-5:2006, MOD)

2008-10-17 发布

2010-06-01 实施

国家食品药品监督管理局 发布

目 次

| | |
|--|----|
| 前言 | I |
| 引言 | II |
| 1 范围 | 1 |
| 2 规范性引用文件 | 1 |
| 3 术语和定义 | 1 |
| 4 人工晶状体的生物相容性评价通用要求 | 1 |
| 5 物理化学试验 | 2 |
| 6 生物学试验 | 4 |
| 附录 A (规范性附录) 完全萃取试验 | 5 |
| 附录 B (规范性附录) 溶出物试验 | 7 |
| 附录 C (规范性附录) 水解稳定性试验 | 9 |
| 附录 D (规范性附录) 光照稳定性试验 | 11 |
| 附录 E (规范性附录) Nd-YAG 激光照射试验 | 13 |
| 附录 F (资料性附录) 植入后局部反应试验的附加条件 | 14 |
| 附录 G (规范性附录) 眼内植入试验 | 15 |
| 附录 NA (资料性附录) 本标准与 ISO 11979-5:2006 的技术性差异及其原因 | 18 |
| 参考文献 | 19 |

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：光学性能及测试方法；
- 第 3 部分：机械性能及测试方法；
- 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 标准的第 5 部分。

本部分修改采用 ISO 11979-5:2006《眼科植入物 人工晶状体 第 5 部分：生物相容性》。

本部分与 ISO 11979-5:2006 的主要差异如下：

- 本部分中以注的形式建议考虑对浸泡介质中的降解产物进行定性和定量分析；
- 本部分中水解稳定性试验中添加了像质检测，删除电子显微镜(SEM)观察检测；
- 本部分中不溶无机物评价条款改为建议性条款；
- 本部分中 Nd-YAG 激光照射试验中删除物理化学分析。

本部分根据 ISO 11979-5:2006 修改后重新起草，所作的修改和技术差异已编入正文并在它们所涉及的条款的页边空白处用垂直单线(|)标识。附录 NA(资料性附录)中给出了这些技术差异及其原因的一览表以供参考。

本部分代替 YY 0290.5—1997《人工晶体 第 4 部分：生物相容性》。

本部分与 YY 0290.5—1997 相比主要变化如下：

- 对适用范围进行了适当调整；
- 引用标准中 YY 0290.1、YY 0290.2、YY 0290.3 采用 2008 版，取消 YY/T 0287、YY/T 0288、GB/T 14233.2 标准，增加 GB/T 16886、YY 0316、ISO 10339 标准；
- 取消原标准具体的定义内容；
- 调整原标准的浸提试验，采用了完全萃取试验和溶出物试验；
- 对生物学试验提出引用 GB/T 16886.1 标准的应用；
- 附录的内容作以下调整：取消了原标准附录 A 中浸提物试验、附录 D 遗传毒性试验、附录 E 致敏试验和附录 F 动物植入试验，增加了附录 A 完全萃取试验、附录 B 溶出物试验、附录 F 植入后局部反应试验的附加条件、附录 G 眼内植入试验；
- 增加了参考文献。

本部分的附录 A、附录 B、附录 C、附录 D、附录 E、附录 G 为规范性附录，附录 F、附录 NA 为资料性附录。

本部分由全国光学和光学仪器标准化技术委员会医用光学和光学仪器分技术委员会(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：何涛、陈献花、贾晓航、郑建、张莉、姜晓路。

引 言

本部分遵循了 GB/T 16886.1 中给出的基本要求。GB/T 16886.1 给出了指导医疗器械生物学评价的基本原则,分类的定义是根据与人体接触的性质和持续时间来决定,选择合适的试验方法。GB/T 16886.1 的其他部分介绍了生物学试验方法、环氧乙烷残留量试验方法、降解试验方法和样品制备原则。

眼科光学 人工晶状体

第 5 部分:生物相容性

1 范围

YY 0290 的本部分规定了人工晶状体(IOL)材料的生物相容性评价专用要求,也包括其在生产过程中条件下材料的生物相容性评价要求。这些要求包括与生物相容性相关的物理化学特性的评价。本部分也给出了指导眼内植入试验的指南。

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,其随后的修改单(不包括勘误的内容)或修订版本均不适用于本部分,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 16886.1 医疗器械生物学评价 第 1 部分:评价和试验(GB/T 16886.1—2001, idt ISO 10993-1:1997)

GB/T 16886.2 医疗器械生物学评价 第 2 部分:动物保护要求(GB/T 16886.2—2000, idt ISO 10993-2:1992)

GB/T 16886.3 医疗器械生物学评价 第 3 部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验(GB/T 16886.3—2003, ISO 10993-3:2003, 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, idt ISO 10993-6:1994)

GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价 第 10 部分:刺激与迟发性型超敏反应试验(GB/T 16886.10—2005, ISO 10993-10:2002, IDT)

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

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 0290.2 眼科光学 人工晶状体 第 2 部分:光学性能和试验方法

YY 0290.3 眼科光学 人工晶状体 第 3 部分:机械性能和测试方法(YY 0290.3—2008, ISO 11979-3:2006, IDT)

YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(YY/T 0316—2003, ISO 14971:2000, IDT)

ISO 10339 眼科光学 接触镜 亲水镜片的含水量测定

3 术语和定义

YY 0290.1 中确立的术语和定义适用于 YY 0290 的本部分。

4 人工晶状体的生物相容性评价通用要求

试验材料的生物相容性评价,应按照 YY/T 0316 的要求进行初始风险评定。应首先考虑本部分第 5 章中所给出的物理化学试验。接着,应根据 GB/T 16886.1 和 GB/T 16886.2 中的原则和要求,对试验材料进行生物安全性评价,并考虑分析物理化学试验结果。

此外,在风险评定中应包括材料改变的潜在性评估,例如钙化。该风险评定应考虑材料临床使用史和通过动物模型试验材料的长期稳定性。

根据 GB/T 16886.1、GB/T 16886.3、GB/T 16886.5、GB/T 16886.6、GB/T 16886.10 以及本标准的要求进行生物相容性试验。

对于材料的现有信息和评价过程中获得的所有信息,都应根据 YY/T 0316 的要求将这些信息汇集到总的风险收益评价中。

5 物理化学试验

5.1 概述

5.1.1 应考虑如下的物理化学试验:

- a) 完全萃取;
- b) 溶出物;
- c) 水解稳定性;
- d) 光照稳定性;
- e) Nd-Y AG 激光照射稳定性;
- f) 不溶无机物。

5.1.2 该试验的目标:

- a) 量化来自合成过程和添加剂的可能的残留物及来自生产或包装过程可能的杂质;
- b) 量化因水解作用可能产生的降解产物;
- c) 量化溶出的化学组分;
- d) 便于指导对试验材料在生产、使用中的处理或老化过程中产生的毒性物质的任何风险分析。

5.1.3 对 5.1.1 和 5.1.2 中给出的试验结果应记录,并应包含在按 YY/T 0316 所进行的风险评定中。如上述试验中的某项试验没有进行,应给出相应的理由并记录。

5.2 完全萃取试验

试验材料应按附录 A 中的方法,在完全萃取条件下进行萃取试验。附录 A 中不但给出了方法,还给出了若干种萃取条件,包括萃取介质、温度和持续时间。其他的替代方法如被证明有效也适用。

应考虑如下内容:

- a) 对选取的每种溶剂的理由应进行论证和记录;
- b) 进行充分的萃取后,应对萃取介质中材料的可能的萃取成分进行定量和定性分析,如加工可能产生的杂质、残留单体或添加剂以及其他的可萃取成分。萃取物的检测限度应基于风险评定中患者可接受的总量来确定,以材料的 $\mu\text{g/g}$ 为单位表示;
- c) 试验前后都应对试验材料进行称重,并计算其质量变化。

萃取物成分分析结果应记录,并应包含在所进行的风险评定中。

5.3 溶出物试验

试验材料应按附录 B 的方法,在模拟生理环境中进行溶出试验,该附录中规定了若干种的浸提条件,包括浸提介质、温度和持续时间。

应考虑如下的内容:

- a) 对所选取每种溶剂的理由都应经过论证并记录;
- b) 进行充分的浸提后,应对浸提介质中材料的提取物成分进行定量和定性分析,如加工可能产生的杂质、残留单体或添加剂以及其他的溶出成分。提取物的检测限应基于风险评定中患者可接受的总量来确定,以材料的 $\mu\text{g/g}$ 为单位表示。

提取物成分分析结果应记录,并应包含在所进行的风险评定中。

5.4 水解稳定性试验

水解稳定性试验应按附录 C 中给出的方法进行,考虑如下的内容:

- a) 本试验应设计为在温度为 $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至少 5 a 的时间,或者在更高的温度条件下模拟浸泡至少 5 a 的水环境条件下来评价试验材料的稳定性;
- b) 模拟浸泡时间为实际研究时间乘以系数 F :

$$F = 2.0^{(T_a - T_o)/10}$$

式中:

T_a ——加速老化温度;

T_o ——眼内温度($35\text{ }^{\circ}\text{C}$)。

- c) 在试验前后,试验材料应在不低于 10 倍的光学显微镜下检查。与未作处理的材料进行对比,外表面上应无明显区别,例如气泡、树枝晶、裂纹等;
- d) 在试验前后,试验材料应进行紫外和可见光波段的光谱透过率试验并记录。通过比较光谱透过率图,试验前后试验材料的光谱透过率没有明显改变。如采用成品的人工晶状体(IOL)进行试验,试验前后应对其光焦度、像质进行测量。试验前后的试验材料光焦度、像质应无明显的改变(对于 20 D 的人工晶状体, $\pm 0.25\text{ D}$)。

根据上述结果,应对试验材料在水环境中不稳定性所产生潜在危害进行风险评价,并做记录。

注:若需要,可对浸泡介质中的降解产物进行定性和定量分析。

5.5 光照稳定性试验

光照稳定性试验应按附录 D 的要求进行。

对于前房人工晶状体,经照射和未经照射的试验材料,其机械性能无明显改变。

在照射前后,试验材料的紫外光/可见光透过率应无明显变化。

注 1:植入后前房人工晶状体的囊也受到辐射,因此,需要在照射后进行机械性能试验。

注 2:以下参数与模拟体外的人工晶状体(IOL)受到紫外辐射相关:

- a) 模拟眼内波长 $300\text{ nm} \sim 400\text{ nm}$ 紫外辐射波段辐射强度时,在人工晶状体处为漫射光条件下(I_1): 0.3 mW/cm^2 。

国际上公认在北回归线附近的太阳辐射区域,太阳光的整个强度估计值平均为 $1\text{ kW/m}^2 = 100\text{ mW/cm}^2$ 。 $300\text{ nm} \sim 400\text{ nm}$ 的近紫外波长部分约为全部强度的 6.5%,即为 6.5 mW/cm^2 。人工晶状体暴露在直达角膜和房水后部的太阳光中时,在太阳光谱范围内,部分的近紫外辐射不能被角膜和房水吸收,会因化学降解而对人工晶状体造成潜在的危害,大概为 UV-A 辐射总量的 40%~50%。假设角膜和房水吸收 UV-A 的 50% 的辐射,IOL 暴露在阳光最大强度时,人工晶状体所处的 $300\text{ nm} \sim 400\text{ nm}$ 的强度为 3.25 mW/cm^2 。对于漫射情形,反射光强度估计为上述值的 1/10。眼内状态下人工晶状体的辐射因此大约 0.3 mW/cm^2 。

- b) 日照时间(太阳光)(t): 3 h;
- c) 模拟眼内照射时间(T_1): 20 a;
- d) 强度因子(n): 1(例如:在阳光照耀区域,最大强度);

体外试验周期(T_2 , d),由公式计算获得,且与光源在 $300\text{ nm} \sim 400\text{ nm}$ 光谱范围体外辐射强度 I_2 有关。

$$T_2 = 365 \times T_1 \times \left[\left(\frac{I_2}{I_1} \right)^n \times \left(\frac{24}{t} \right) \right]^{-1}$$

例如:若 $I_2 = 10\text{ mW/cm}^2$,则 $T_2 = 27.4\text{ d}$ 。

根据在光照稳定性试验中产生的降解产物,对其潜在的危害进行风险评定,并做记录。

5.6 Nd-YAG 激光照射试验

Nd-YAG 激光照射效应按附录 E 的要求进行评价。

Nd-YAG 激光照射后,应无产生细胞毒性的物质释放出来。

5.7 建议考虑不溶无机物评价

人工晶状体(IOL)应对人工晶状体上无机盐残留物及生产过程使用的辅料进行评价。当某些残留

物被检出时,应对这些残留物进行评价,试验的方法应进行确认。在能溶解试验材料的溶剂中,给出方法的检测限应达到 $0.2 \mu\text{g}/\text{片}$ 或 $10 \mu\text{g}/\text{g}$ 。人工晶状体表面和内部的残留物,根据试验结果,应对潜在危害进行风险评价。

6 生物学试验

6.1 概述

生物安全性评价应根据 GB/T 16886.1 中的原则和要求进行,并考虑物理化学试验的结果。应考虑下列的生物学结果:

- 细胞生长和细胞损伤效应;
- 遗传毒性;
- 植入后局部反应;
- 潜在的致敏反应。

在试验认为有必要的情况下,GB/T 16886 的相关标准应采用。本标准 6.2 和 6.3 是这些标准的补充。样品的制备应按 GB/T 16886.12 的要求进行同时考虑到这些补充。另外,眼内植入试验也应考虑按 6.4 的要求。

如果风险评定已发现在体外环境下的试验材料具有改变的可能性,还应进行试验材料和局部组织之间的相容性试验。该试验的一个例子是按 GB/T 16886.6 和本附录 F 所给出的植入试验后的局部反应试验。

6.2 遗传毒性试验

遗传毒性试验应按 GB/T 16886.3 的要求进行试验,并补充了下列要求:

- 应对材料进行两种溶剂的萃取,一种为生理盐水,另一种为脂溶性或偶极性溶剂。脂溶性或偶极性溶剂不能溶解或降解试验材料;
- 萃取应按每 1 g 材料 10 mL 萃取介质的比例,在萃取温度为 $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$,时间为 $72 \text{ h} \pm 2 \text{ h}$ 的条件下完成。

6.3 致敏试验

致敏试验应按 GB/T 16886.10 的要求进行试验,并补充下列要求:

- 可以选用最大剂量致敏试验或局部淋巴结分析试验(LLNA);
- 试验材料应采用两种不同的溶剂进行萃取,一种为生理盐水,另一种为脂溶性或偶极性溶剂。脂溶性或偶极性溶剂不能溶解或降解试验材料。

溶剂本身不是已知的刺激物、直接或间接的致敏物。

6.4 眼内植入试验

若制造商不能提供人工晶状体在眼内环境下材料的安全性的文件证明,应进行眼内植入试验。该试验应按 GB/T 16886.6 中的要求进行,并补充附录 G 试验。当认为该试验不需要时,其风险评定应提供合理的保证,根据以前的临床试验和相关文献的信息,确保试验材料的新用途所产生的风险是可接受的。

附 录 A
(规范性附录)
完全萃取试验

A.1 目的

本试验目的是通过完全萃取方法,定性和定量分析人工晶状体材料中的萃取物和其他可滤物。

A.2 总则

选择一种已建立并得到确认的满足浓度测定检测限的分析方法。

A.3 原理

萃取方法按本附录所述使用常规索氏提取器(Soxhlet apparatus)。本附录给出了在处理人工晶状体时特别的注意事项;也规定了可采用溶剂的范围。溶剂的选择应考虑在使试验材料充分溶胀,在提取过程中不破坏聚合物结构或不溶解材料,同时能够溶解残留单体,从而达到完全。使用水或其他合适的有机溶剂进行萃取。对于如亲水性人工晶状体(IOL)的某些材料,采用水溶性溶剂和有机溶剂,以保证把亲水性人工晶状体(IOL)中的亲水性(盐)和疏水性组分(单体、紫外吸收物等)萃取出来。

人工晶状体中萃取的物质:残留单体、交联物、催化剂,应通过色谱法、分光光度法及湿法分析方法进行检测。

当溶剂能充分溶胀试验材料,使得完全萃取情况下,可采用下列方法。

A.4 试验样品

经过灭菌的人工晶状体(IOL)成品,重量不小于 200 mg。

A.5 试剂

A.5.1 水:蒸馏水或去离子水。

A.5.2 有机溶剂:分析纯或优级纯。

A.5.3 沸石或防爆剂。

A.5.4 有效干燥剂。

A.6 仪器

下列仪器为推荐的,也可使用其他合适的器具。

A.6.1 索氏提取器(Soxhlet extraction),包括冷凝器、圆底长颈瓶、加热套、标准硼硅酸盐玻璃器皿。

A.6.2 萃取套管,由打孔不锈钢制成,烧杯,纸或其等同物,适合的玻璃纤维塞子或其他合适的密封物。

A.6.3 干燥器,真空干燥箱或其他适用的干燥器具。

A.6.4 分析天平,具有 0.1 mg 精度及以上的分析天平。

A.6.5 高效液相色谱仪(HPLC)。

A.6.6 气相色谱仪(GC)。

A.6.7 气相色谱分析/质谱分析(GC/MS)。

A.7 试验步骤

警告:当使用易燃、易爆溶剂时,应在通风柜中进行试验。

将人工晶状体在 $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 干燥箱中干燥至衡重。在称重前(冷却至室温),如果人工晶状体是亲水性的,应将其从干燥箱中转移到干燥器中冷却至室温,且干燥器中放入有效干燥剂。

称量干燥过的人工晶状体,精确到 0.1 mg 。

将人工晶状体放入萃取套管中。如需要,在烧瓶中放入沸石,在烧瓶中放入大约 70% 体积的合适溶剂。将萃取套管放入索氏提取装置中,装配烧瓶、索氏提取器和冷凝器,将其放入加热套中。

将萃取速率设置为每小时 4~6 次冲刷套管,对人工晶状体萃取至少 4 h。在使用如水的某些萃取剂,萃取装置需要用铝箔纸包装使其绝热,以达到预期的萃取率。

允许溶剂冷却至室温。

A.8 试验材料的分析

将人工晶状体从萃取套管中取出。按第 A.7 章的要求,将人工晶状体从萃取套管中取出,并干燥至衡重。萃取后称量人工晶状体的总重,计算萃取前、后重量的改变量。

人工晶状体以水合态销售时,要将水合溶液中的含盐量加到萃取介质中,以修正水合介质的含盐量。通常,亲水性人工晶状体是处于水合态和在含无机盐的水溶液中供给客户。为准确计算含盐量,含水量应为已知或可以根据 ISO 10339 规定的方法进行测量。另一方法是,在室温环境中,人工晶状体在试验前,24 h 至少换两次水进行水合平衡。

A.9 萃取物的分析

将萃取介质从索氏提取器中取出,使其冷却至室温。使用旋转蒸发器或等同仪器,将其浓缩到大约 10 mL 体积。借助液相色谱仪(HPLC),气相色谱仪(GC),气相色谱仪/质谱联用仪(GC/MS)或其他合适的方法,定量和定性分析溶出物质,例如紫外吸收剂、添加剂、降解物和其他生产过程的杂质。

定性和定量分析经过相同萃取程序的空白溶剂。

比较分析定量和定性试验材料和空白试剂萃取后的实验结果,并指出可能的材料变化。

A.10 试验报告

试验报告应至少包括如下的内容:

- a) 试验材料的所有必需识别信息;
- b) 本标准号;
- c) 萃取介质;
- d) 试验结果,包括各自单一测定的结果和所采用的方法;
- e) 与规定程序的偏离;
- f) 试验过程中观察到的异常现象;
- g) 萃取的日期和随后分析的日期。

附录 B
(规范性附录)
溶出物试验

B.1 目的

本试验目的是在生理条件下,定性和定量分析人工晶状体材料中可萃取物和其他的溶出物。

B.2 总则

选择一种已建立并得到确认的满足浓度测定检测限的分析方法。

B.3 试验材料

经灭菌的人工晶状体成品(IOL)或者具代表性的等同样品,取样量大约为 4 g。

B.4 对照材料

按 B.6.1 进行处理的空白溶剂,与试验材料的萃取溶液进行对照实验。

B.5 仪器

下列仪器为推荐的,也可使用其他合适的器具。

B.5.1 玻璃瓶,符合欧洲药典和美国药典规定的水解性 I 级(如硼硅酸盐玻璃)。

B.5.2 实验室用玻璃器皿。

B.5.3 注射器。

B.5.4 分析天平。

B.5.5 搅拌器。

B.5.6 培养箱。

B.5.7 离心机。

B.5.8 高压液相色谱仪(HPLC)。

B.5.9 气相色谱仪(GC)。

B.5.10 紫外/可见分光光度仪。

B.6 试验步骤**B.6.1 浸提**

采用两种不同的浸提介质,水溶性和脂溶性,根据试验材料而定。

将试验材料等分,分别置于两种浸提介质中在培养箱中培养。预先对两部分材料进行称量。

按 10 g 试验材料 100 mL 介质比例,将试验材料放置于玻璃瓶中。每种介质至少使用两个玻璃瓶。搅拌确保试验材料的各个表面在整个浸提过程中能够被浸提。

在 $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下,浸提 $72\text{ h} \pm 1\text{ h}$ 。

B.6.2 提取物分析

将玻璃瓶从培养箱中取出,冷却至室温。将试验材料从玻璃瓶中取出,根据 B.6.3 的规定,对每个实验瓶中提取出的 UV 吸收剂、添加剂和降解物等溶出物,利用高效液相色谱、气相色谱、紫外光/可见光光度计进行定性和定量分析。

同样处理空白样品,并进行相应的定性和定量分析。

定性和定量分析试验材料的萃取液和空白溶剂,并指出可能的材料改变。

B.6.3 试验材料的分析

对每一种浸提条件,随机抽取 5 片经试验的人工晶状体,用 YY 0290.2 规定的方法测量其光谱透过率。比较经过处理的试验材料与未处理材料的透过率,记录其变化。

B.7 试验报告

试验报告应至少包括如下的内容:

- a) 试验材料的所有必需识别信息;
- b) 本标准号;
- c) 浸提介质;
- d) 试验结果,包括各自单一测定的结果和所采用的方法;
- e) 与规定程序的偏离;
- f) 试验过程中观察到的异常现象;
- g) 浸提的日期和随后分析的日期。

附录 C
(规范性附录)
水解稳定性试验

C.1 目的

本试验的目的是通过定性和定量分析人工晶状体(IOL)试验材料在水环境中物理、光学和光谱特性的变化,从而测定其稳定性。

C.2 试验材料

经过灭菌的人工晶状体(IOL)成品或具代表性的等同样品。每一温度和时间实验分析至少需要15片试验材料。

C.3 对照材料

按 B.6.1 进行处理的空白溶剂,与试验材料的溶剂进行对照。

C.4 仪器和材料

下列仪器为推荐的,也可使用其他合适的仪器和材料。

- C.4.1 介质(一种水溶剂)。
- C.4.2 玻璃瓶,符合欧洲药典和美国药典规定的水解性 I 级(如硼硅酸盐玻璃)。
- C.4.3 实验室用玻璃器皿。
- C.4.4 注射器。
- C.4.5 分析天平。
- C.4.6 搅拌器。
- C.4.7 培养箱。
- C.4.8 离心机。
- C.4.9 紫外/可见分光光度计。
- C.4.10 光学显微镜。

C.5 试验步骤

C.5.1 预处理

按 10 g 试验材料 100 mL 介质的比例,将试验材料放入含有水溶性介质的玻璃瓶中,并在适宜的温度下进行培养。每一温度和时间实验分析,至少使用两个玻璃瓶。充分地摇晃玻璃瓶,确保试验材料的各个表面都在整个浸提过程中能够被浸提。

C.5.2 试验材料的分析

经过培养后,漂洗材料并干燥。

每一种浸提条件下,随机抽取 5 片人工晶状体,用 YY 0290.2 中规定方法测量其光谱透过率。比较经过处理的试验材料与未处理材料的透过率,记录其变化。

按 YY 0290.2 中的规定随机抽取 5 片人工晶状体,并测量其光焦度和像质。与对照材料比较光焦度和像质,记录其中的变化。

用光学显微镜在 10 倍放大率下,检查试验材料和对照材料并照相。如有必要,水解前的材料和处理后的材料在显微镜下进行比较。观察两者显微镜照片,分析材料表面上的差别,例如气泡、树枝晶、裂

纹等。

如果萃取是在升温下进行的,有必要附加分析评价温度影响。

注:若需要,可对浸泡介质中的降解产物进行定性定量分析。分析方法如下:

将玻璃瓶从培养箱中取出,冷却至室温。将试验材料从溶剂中取出,并按 C.6.2 的规定进行试验。根据试验设计要求,采用高压液相色谱仪、气相色谱仪、紫外光/可见光光度计对每种萃取溶剂表层进行定量分析。

按 B.6.1 进行处理的空白溶剂,与试验材料的溶剂进行对照分析。

定性和定量分析试验材料的浸提液和空白溶剂,并指出可能的材料变化。

如果萃取是在升温下进行的,有必要附加分析评价温度影响。

C.6 试验报告

试验报告应至少包括如下的内容:

- a) 试验材料的所有必需识别信息;
- b) 本标准号;
- c) 水解温度和持续时间;
- d) 水解介质;
- e) 试验结果,包括各自单一测定的结果和所采用的方法;
- f) 与规定程序的偏离;
- g) 试验过程中观察到的异常现象;
- h) 水解介质中浸泡的日期和随后分析的日期。

附 录 D
(规范性附录)
光照稳定性试验

D.1 目的

本试验目的是为确定人工晶状体(IOL)材料经过光波长为 300 nm~400 nm 光辐射下的光学稳定性。

D.2 试验材料

取 10 片人工晶状体成品,或 10 片厚度与成品一致的试验材料。

D.3 对照材料

取 10 片未受紫外照射的人工晶状体成品,或 10 片厚度与成品一致的试验材料。

D.4 试剂

生理盐水,作为浸泡介质。

D.5 仪器

D.5.1 试管,5 mL,对 300 nm~800 nm 光波段透光,化学性质惰性且稳定[符合欧洲药典和美国药典规定的水解性为 I 级(如硼硅酸盐玻璃)]。

D.5.2 氙弧灯,带有可滤除波长 300 nm 以下波段的滤光片。

D.6 试验步骤

将试验材料浸泡在装有 2 mL 生理盐水的试管内,用氙弧灯照射试管若干时间(具体时间见 5.5),并在照射过程中,试管内的试验材料应保持在 $35\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

照射的强度应不大于 $30\text{ mW}/\text{cm}^2$,且不应造成试验材料的快速光降解。

注:氙弧灯仅在 300 nm~400 nm 波长范围内的能量用于紫外强度的计算。

应避免照射过程中试管内有微生物生长,防止微生物污染。

对照材料也按相同的方法进行处理,但防止其受到光照射。

D.7 照射后评价

在经过所计算的照射时间后,分析盐溶液中被迁移的成分。

按 YY 0290.2 中的方法,对 5 片经照射和 5 片未经照射的样品进行紫外/可见光光谱特性测定,分析其差异。并测量其光焦度和分辨率。

对于前房人工晶状体,按 YY 0290.3 的方法,测定至少 5 片经紫外光照射后的人工晶状体的机械性能。与没有经过照射的人工晶状体进行比较,无明显的变化发生。

D.8 试验报告

试验报告至少应包括如下的内容:

- a) 试验材料的所有必需识别信息;
- b) 本标准号;

- c) 照射所用的光强；
- d) 光照射持续时间；
- e) 试验结果,包括各自的结果和所采用的方法；
- f) 与规定程序的偏离；
- g) 试验过程中观察到的异常现象；
- h) 光照射的日期及随后分析的日期。

附录 E
(规范性附录)
Nd-YAG 激光照射试验

E.1 目的

本试验目的是为确保患者体内植入人工晶状体后的经 Nd-YAG 激光照射治疗时,不会引起有毒物质的析出。

E.2 试验材料

经灭菌的 5 片人工晶状体成品。

E.3 试剂

E.3.1 生理盐水,作为浸泡介质。

E.4 仪器

E.4.1 光学器皿,容量为 2 mL。

E.4.2 Nd-YAG 激光器。

可采用临床上激光后囊膜切开术的 Nd-YAG 激光器。

E.5 试验步骤

将人工晶状体材料成品浸入在盛有 2 mL 生理盐水的光学透明器皿中。用 Nd-YAG 激光 50 个能量为 5 mJ 单脉冲照射。激光束聚焦在人工晶状体(IOL)的后表面。每一脉冲均对人工晶状体在不同位置重新聚焦,使其平均地分布在人工晶状体光学区中央的 3 mm 范围内。将人工晶状体(IOL)从玻璃器皿中取出,收集浸泡介质,对其余样品重复此过程。

E.6 试验后评价

将人工晶状体(IOL)浸泡介质收集在一起,进行细胞毒性试验。
同时生理盐水溶液在经激光照射后,进行细胞毒性试验。

E.7 试验报告

试验报告应至少包括如下的内容:

- a) 试验材料的所有必需识别信息;
- b) 本标准号;
- c) 激光能量水平;
- d) 试验结果,包括各自的结果和所采用的方法;
- e) 与规定程序的偏离;
- f) 试验过程中观察到的任何的异常;
- g) 激光照射的日期及随后分析的日期。

附录 F

(资料性附录)

植入后局部反应试验的附加条件

F.1 按 GB/T 16886.6 进行试验的附加条件

F.1.1 植入后的人工晶状体(IOL)的局部反应的试验,应按 GB 16886.6 以及 F.1.2~F.1.5 的附加要求进行。

F.1.2 试验材料植入到皮下或肌肉内。

F.1.3 试验材料采用中心厚度为 0.8 mm~1.0 mm 的人工晶状体成品,或者具代表性的测试材料,材料的大小应满足后续(实验)评价的要求。

F.1.4 植入期为 4 周。

F.1.5 人工晶状体(IOL)样品在植入结束后应回收,对其改变和完整性进行评价。通过合适倍率的光学显微镜对模糊和表面异常进行评价。一半的样品通过扫描电镜/能量色散 X 射线荧光光谱分析(SEM/EDX),在合适的放大率下对表面变化进行随后的评估和通过 EDX 进行表面沉积物的分析评价。如试验材料不适宜使用扫描电镜,可使用光学显微镜。另一半的样品用于可见光和紫外光(UV/Vis)透过率的评价。

F.2 试验报告

试验报告应至少包括如下的内容:

- a) 试验材料的所有必需识别信息;
- b) 本标准号;
- c) 动物模型;
- d) 植入方式(皮下或肌肉);
- e) 试验结果,包括各自的结果和所采用的方法;
- f) 与规定程序的偏离;
- g) 试验过程中观察到的任何的异常;
- h) 活体试验的日期及随后分析的日期。

附录 G
(规范性附录)
眼内植入试验

G.1 目的

本试验的目的是把人工晶状体材料以外科手术的方法植入到合适的动物眼内,一定时期内,评价其生物相容性,即评价植入后试验材料和眼内组织的相容性。

G.2 试验材料

试验材料应尽量使用经过灭菌的人工晶状体(IOL)成品。已被证明合适的代表性样品,应遵循和销售产品相同的植入方式。代表性样品的重量应等于或大于人工晶状体成品,其形状和大小应能够满足后续评价的要求。

注:考虑到人眼和动物眼的空间差异,要求人工晶状体设计与试验动物的解剖结构相适应。

G.3 对照材料

对照材料应为类似设计结构的人工晶状体成品,应至少广泛销售了 5 a,并且没有与此材料相关的重大不良反应事件。被证明合适时,也可以使用具有代表性的样品。代表性样品的重量应等于或大于人工晶状体成品。其形状和大小应满足后续评价的需求。对于有晶体眼的人工晶状体(IOL)的评价,由于此类人工晶状体的临床使用历史较短,不能提供合适的人工晶状体(IOL)对照材料。因此对照材料的使用要求是在个案基础上确定和证明。

G.4 试剂和材料

下列的试剂和材料为推荐性的,其他合适的也可采用。

G.4.1 生理盐水或平衡盐溶液。

G.4.2 麻醉剂。

G.4.3 手术前后使用的药物。

G.5 仪器

下列仪器为推荐性的,其他合适的也可采用。

G.5.1 手术显微镜。

G.5.2 裂隙灯显微镜。

G.5.3 间接检眼镜。

G.5.4 晶状体乳化仪。

G.5.5 眼睑扩张器。

G.5.6 缝合线。

G.5.7 手术器械。

G.6 实验动物

兔子可作为首选动物。

G.7 试验步骤

应按 GB/T 16886.2 中规定的动物福利要求,使用最小的动物数量。

根据选用物种的可能淘汰率,以及考虑其他的健康和动物福利,确定足够数量的动物。试验结束后,保证有 6 只对照眼和 6 只试验眼。接受试验材料的动物一只眼睛植入试验材料,另一只眼睛植入人工晶状体对照材料。

最好是双眼植入,但如果法规要求单眼植入也是允许的。由于统计学方面的原因,单眼植入需要更多数量的动物。

植入操作应由人工晶状体植入技术方面有丰富经验的专业人员进行。

可能情况下,植入过程应尽量与预期临床使用步骤一致。由于人眼和实验动物眼的解剖学差异,人工晶状体(IOL)代表性样品的植入可能改变其在眼内位置。如 IOL 材料没有在预期植入位置进行评价,应给出相关的说明,当人工晶状体(IOL)植入在预期使用的位置时,应对相关区域的潜在风险进行分析。

试验期间,使用裂隙灯显微镜观察实验眼。

G.8 术中观察

眼内手术观察至少应包括如下的几个方面:

- a) 试验材料和角膜内皮的接触;
- b) 前房变浅;
- c) 前房出血;
- d) 虹膜损伤;
- e) 晶体的置放和光学部分的位置及居中情况;
- f) 不正常的手术问题;
- g) 所有的观察结果都应做记录。

G.9 植入周期

如将兔子选为试验动物,试验周期为 6 个月。由于兔子的纤维蛋白易于成形和兔子晶状体快速再生,给长期生物相容性评价带来困难。通常认为,兔眼具有较好的适应性,为此,6 个月的持续时间是合适的。

如选用兔子以外的其他动物,试验周期应为 1 a。因为试验动物的原因而没有满足 1 a 的试验周期要求,都应给出理由。

G.10 试验评价

G.10.1 术后评价

观察并记录下述内容:

- a) 植入 1 d 后进行肉眼观察;
- b) 在 7 d、4 周及 3 个月和 6 个月后,用裂隙灯显微镜进行观察;

观察应至少包括如下几个方面:

- 纤维蛋白;
- 前房闪辉;
- 前房细胞;
- 粘连;
- 新生血管形成;
- 角膜水肿;
- 材料透明度;
- 支撑部分的位置;

——人工晶状体居中情况。

对于每种情况,若需要,在裂隙灯显微镜检查时照相。

G. 10.2 组织学评价

在试验观察期结束后,用人道的方法处死动物并摘出眼球。同样摘出在研究期间非因手术创伤或手术并发症死去的动物眼球。

对于摘出眼球的评价,有两种选择:

- a) 立刻将摘出眼球保存于合适的固定剂中,可随后进行眼球解剖和 b) 中描述的后续评价;
- b) 摘出眼球后,立刻对其进行半剖开和完成其内部检查,要注意所有可见的不正常现象和植入的位置以及居中情况。特别检查人工晶状体和组织间的支撑和接触区。同时进行拍照,以支持所观察到的不正常现象。小心地移开人工晶状体或人工晶状体材料样品,检查眼球的前节和后节,进行组织病理学评价。

注:取出的眼球应保存在带有防腐剂(固定剂)的容器中,以免人工晶状体的材料发生改变。

G. 10.3 植入人工晶状体的评价

对取出的人工晶状体(IOL)或从 G. 10.2 得到的人工晶状体(IOL)样品,用显微镜检查细胞残留(巨细胞、巨噬细胞等)和纤维蛋白沉积,裸的固定点和任何定位孔内的纤维蛋白沉积。一半的样品进行彻底清洗,在没有损害的情况下将光学表面进行深度清洁,按 YY 0290.2 要求评价人工晶状体的光学性能。在可行的情况下,另一半样品通过电子显微镜(SEM)观察表面沉积物和变化。通过 SEM/EDS 对 Ca 和 P 的观察,确定分类等级。

如果某些数据丢失或无法获得,应给出原因。

G. 11 试验报告

试验报告应至少包括如下的内容:

- a) 试验材料的所有必需识别信息;
- b) 本标准号;
- c) 眼内人工晶状体的植入位置;
- d) 试验结果,包括各自的结果和所采用的方法;
- e) 试验过程中观察到的任何的异常;
- f) 与规定程序的偏离;
- g) 活体试验的日期及随后分析的日期。

附 录 NA

(资料性附录)

本标准与 ISO 11979-5:2006 的技术性差异及其原因

本标准与 ISO 11979-5:2006 的技术性差异及其原因见表 NA.1

表 NA.1 本标准与 ISO 11979-5:2006 的技术性差异及其原因

| 本标准的章条编号 | 技术性差异 | 原 因 |
|----------|--|---|
| 5.4 | ISO 11979-5:2006 5.4c) 在本标准中以注的形式建议性给出 | 由于考虑到在本标准中 5.2(完全萃取试验)、5.3(溶出试验)中的试验结果已进行物理化学定量定性分析,同时对于实验材料的水解稳定性完全可根据实验前后,实验材料的光焦度及像质进行分析确认。因此把 ISO 11979-5:2006 5.4c) 内容以注的形式建议性提出 |
| 5.4c) | ISO 11979-5:2006 5.4d) 在本标准中调整为 5.4c),以下序号顺延;同时删除 ISO 11979-5:2006 5.4d) 中 SEM 的 500 倍或更大放大率下进行检查,添加像质检查 | 考虑到实际情况及试验研究,可通过光焦度及像质检测确认实验材料的外表面变化情况 |
| 5.6 | ISO 11979-5:2006 5.6 在本标准中删除物理化学分析 | ISO 11979-5:2006 中尚无 Nd-YAG 激光照射试验后物理化学分析的具体实验方法。同时考虑到本标准中已经要求了实验材料的稳定性试验 |
| 5.7 | ISO 11979-5:2006 5.7 在本标准中修改为建议考虑不溶无机物评价 | 目前 ISO 11979-5:2006 中尚无不溶无机物评价的实验方法,同时从以往的历史来看,人工晶状体中的不溶无机物危害尚未发现,从标准的发展来看,存在一个研究、发展完善的过程。因此把 5.7 中“不溶无机物评价”改为“建议考虑不溶无机物评价” |

参 考 文 献

- [1] SLINEY, D. H. Estimating the solar ultraviolet radiation exposure to an intraocular lens implant. *J Cataract Refract Surg*, 13, 1987, pp. 297-301.
-

中华人民共和国医药
行业标准
眼科光学 人工晶状体
第5部分:生物相容性
YY 0290.5—2008

*

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

*

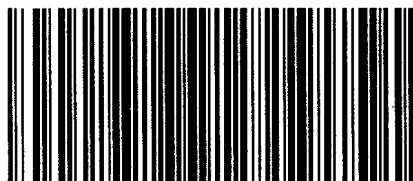
开本 880×1230 1/16 印张 1.5 字数 38 千字
2009年1月第一版 2009年1月第一次印刷

*

书号:155066·2-19343 定价 20.00 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



YY 0290.5—2008