

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY0861—XXXX

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)

(征求意见稿)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX-XX-XX 发布

XXXX-XX-XX 实施

国家药品监督管理局 发布

# 目 次

前言.....	II
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 总则.....	3
5.2 成分特性.....	3
5.3 成品特性.....	3
5.4 可用性.....	5
6 设计评价.....	5
6.1 总则.....	5
6.2 生物学安全评价.....	5
7 灭菌.....	6
8 产品稳定性.....	6
9 输送系统的完整性及性能.....	7
10 包装.....	7
10.1 贮存及运输过程中的防损保护.....	7
10.2 运送中保持无菌性.....	7
11 制造商提供的信息.....	7
附录 A（规范性）眼内植入试验.....	9

## 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YY0861-2011相比，除编辑性修改外主要技术变化如下：

- 更改了规范性引用文件（见2，2011年版的2）；
- 更改了“弹性”的定义（见3.4，2011年版的3.4）；
- 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3.7，2011年版的3.7）；
- 增加了“外科植入物”的定义（见3.12）；
- 更改了“预期性能”（见4，2011年版的4）；
- 更改了“总则”（见5.1）；
- 更改了“成分特性”（见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“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“总则”（见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7,2011年版的7）；
- 更改了“产品稳定性”（见8）；
- 更改了“制造商提供的信息”（见11）；
- 更改了“附录A”（见附录A）；
- 删除了“附录B、附录C、附录D”（见2011年版的附录B、附录C、附录D）。

本文件采用修改采用国际标准ISO15798: 2022《眼科光学 眼用粘弹剂》（英文版）。

本文件与ISO 15798: 2022的技术性差异及其原因如下：

- 用规范性引用的YY/T 0771.1替换了ISO 22442-1（见5.2、6.2.1），两个文件之间的一致性程度为修改采用，以适应我国的技术条件，增加可操作性；
  - 用规范性引用的YY/T 0771.2替换了ISO 22442-2（见5.2、6.2.1），两个文件之间的一致性程度为修改采用，以适应我国的技术条件，增加可操作性；
  - 删除了ISO14155、EN1041，以适应我国的技术条件；
  - 增加了《中华人民共和国药典》四部，以适应我国的技术条件，增加可操作性；
  - 更改了5.3.7 “渗透压”，以适应我国的技术条件，增加可操作性；
  - 更改了5.3.8 “微粒”，增加了产品的微粒类型与限度值，明确产品具体的性能指标，增加可操作性；
  - 增加了5.3.13 “可见异物”，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5.3.14 “装量”，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6.2.2 “细菌内毒素试验”，提高了产品性能指标的要求，确保产品安全有效；
- 本文件做了下列编辑性修改：
- 更改了标准名称；
  - 删除了参考文献；

——删除了“附录B、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这些专利的责任。

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、杭州协合医疗用品有限公司、上海其胜生物制剂有限公司。

本文件主要起草人：

本文件所代替标准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术语和定义、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 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求（GB/T16886.2-2011,ISO 10993-2:2006, 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/T16886.7 医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量。（GB/T16886.7-2015,ISO10993-7:2008, 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 16886.9-2017,ISO 10993-9:2009, 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 18279.1 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求（GB 18279.1-2015,ISO11135-1:2007, IDT）

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 最终灭菌医疗器械的包装 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）

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,ISO13408-1:2008, IDT）

YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用（YY/T 0316-2016,ISO 14971:2007更正版, 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,ISO17665-1:2006, 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,ISO 15223-1:2012, IDT）

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（YY/T 0466.2-2015,ISO 15223-2:2010, IDT）

YY/T 0640 无源外科植入物通用要求（YY/T 0640-2016,ISO 14630:2012, 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

**绝对复数粘度** absolute complex viscosity

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

即复数粘度(3.2)的绝对值。

注：绝对复数粘度用Pa s表示。

#### 3.2

**复数粘度** complex viscosity

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

复数粘度包括粘性分量 $\eta'$ 及弹性分量 $\eta''$ ，其中 $i$ 是虚数单位， $i = \sqrt{-1}$ 。

#### 3.3

**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。

#### 3.4

**弹性** elasticity

$$G' = \sigma_0 / \varepsilon_0 \cdot \cos \delta$$

材料受外力变形后，去掉外力能恢复其原来形状的性质。

注1：弹性可定量表示为应力（单位面积受力）除以应变（物体尺寸的相对变化）乘以应力和应变之间相位滞后的余弦。

注2：弹性以帕斯卡 (Pa) 表示。

#### 3.5

**眼用粘弹剂** Ophthalmic viscosurgical device

OVD

具有粘性和/或粘弹性特性，用于人眼前房手术，起到产生和维持空间，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粘性和 / 或粘弹性特性的一种化合物或几种化合物的混合物。

#### 3.8

**剪切粘度** shear viscosity

受剪切力时流体反抗变形速率的能力。

注1：剪切粘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：剪切粘度用Pa·s表示，也可用mPa·s表示。

注3：剪切速率就是流体中的速度梯度，用  $s^{-1}$ （每秒）表示。

注4：剪切粘度除以流体的密度为运动粘度，是对受惯性影响（如地心引力）的流体粘度的一项测量。

#### 3.9

**无菌屏障** sterile barrier

密封包装，包括产品和输送系统，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。

## 3.11

**外科植入物 surgically invasive medical device**

一种外科手术时借助或用于穿透体表进入人体内的植入物。

## 3.12

**粘弹性 viscoelasticity**

同时具有粘性和弹性的流体特性。

注：粘性模量 $G''$ 通常被称为损耗模量，弹性模量 $G'$ 通常被称为存储模量，两个模量都用Pa表示。两个模量一起可以表示粘弹剂的弹性（见5.3.5）。

## 3.13

**零剪切粘度 zero shear viscosity**

用粘度与剪切速率的对数-对数坐标图表示的在近似零剪切速率下的恒定粘度。

注：零剪切粘度以Pa·s表示，通常也用mPa·s表示，或用零剪切粘度对数表达。

## 4 预期性能

眼用粘弹剂是应与眼内环境相容的外科植入物。预期性能主要由它们的粘性和/或粘弹性提供，这些特性旨在产生和维持空间，在眼前房手术中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提供的任何性能特征。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。该方法应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 总则

以下子条款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。

应按照YY/T 0316进行风险评定。应记录眼用粘弹剂设计属性。如果任何设计属性被认为不相关，其原因应被记录并予以证明。

## 5.2 成分特性

制造商应提供产品中每种流变活性成分的描述。

制造商应提供属于流变活性成分的每种化合物的描述。

产品生产中的原材料应有质量清单及特性描述，应符合公认的标准。

如果流变活性成分或其组成成分来源于动物，应符合YY/T 0771.1、YY/T 0771.2和YY/T 0771.3中的要求。

如果流变活性成分是一种高分子合成聚合物，则应有组成这种聚合物的重复单体的化学成分以及它们之间联系的描述。任何交联也应有说明。

生产所用的水应为注射用水。

## 5.3 成品特性

## 5.3.1 总则

无菌成品应执行5.3.2至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。流变特性应按预期的和使用时相关的条件下进行测量并报告。

## 5.3.2 绝对复数粘度

绝对复数粘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，绝对复数粘度接近于零剪切粘度。

注：如可能，复数粘度在频率（0.01到100）Hz ( $s^{-1}$ )之间确定。对于高粘度的产品( $>2 \times 10^3 Pa \cdot s$ )，频率低于0.01Hz提示为零剪切粘度。

### 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）。应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浓度。污染物的评估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眼用粘弹剂一起使用的高能量源的相互作用，以及主要容器中的可沥滤物/可浸提物。

应采用标准的分析方法（如可行）测定污染物，并应记录所有采用的方法。应设置并包含确定污染物的限度。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。

注射器中的硅润滑剂的液滴为污染物，但常被误认为是气泡或微粒。风险评定中宜考虑由此产生的产品污染。

### 5.3.4 浓度

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。由于试验方法可能会影响检测结果，还应描述所用的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粘度所用的频率来表现，至少扫描至100Hz。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它测试条件。粘性对数 $G''$ 和弹性对数 $G'$ 两个模量应与频率对数绘制坐标图。数据也可用弹性百分率对频率对数的坐标图表示，例如， $100 \times [G''/(G'+G'')]$ 对频率对数。

### 5.3.6 分子量分布

如果粘弹剂的流变活性成分是一种聚合物，应给出其平均分子量、分子量分布。

许多粘弹剂被认为由分子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分子量分布的详细描述。如可能，应使用和确定标准方法。

### 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200mOsm/kg~400 mOsm/kg。

### 5.3.8 微粒

应对生产过程中微粒的潜在污染性或在产品中形成微粒的可能性以及产品运输、存贮及使用时的预期条件作风险评定。特别考虑微粒的集合、聚合及粘附对眼组织的潜在影响。

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，会导致显著的眼内压（IOP）峰值。

制造商应确定风险评定所确认的各类微粒的潜在危险。

制造商应用有效的方法表征微粒的类型、大小及存在的颗粒物级别。

通过风险分析眼损伤所允许的所有规格微粒的水平，每支成品中含 $10 \mu\text{m}$ 及 $10 \mu\text{m}$ 以上的微粒不得超过3000粒，含 $25 \mu\text{m}$ 及 $25 \mu\text{m}$ 以上的微粒不得超过300粒。

### 5.3.9 pH值

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值。成品的pH值应为6.8~7.6。

pH计宜装有适用于高粘度溶液的电极。成品的pH值宜与房水的pH值（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值范围将减小。

### 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 剪切粘度

成品的剪切粘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 $0.001\text{ s}^{-1}$ 作为一个极点，接近于零剪切，粘弹性流体稳定情况下，如在眼前房内，到接近 $1000\text{ s}^{-1}$ 剪切速率作为另一个极点，与粘弹性流体通过针管注入眼球的情况相似。通常，对于低粘度的产品，在低剪切速率下测量剪切粘度是有困难的，在这种情况下，剪切速率可从 $1000\text{ s}^{-1}$ 到实际确定粘度的最低剪切速率对粘度进行测量。对于高粘度的产品( $>2 \times 10^3\text{ Pa}\cdot\text{s}$ )，可能需要低于 $0.001\text{ s}^{-1}$ 的剪切速率来测量零剪切粘度。

应绘制粘度对数与剪切速率对数的标准坐标图来显示粘度-剪切速率之间的关系。零剪切粘度是在零剪切速率下测定的稳定状态下的剪切恒定粘度。对于高粘性的产品，优选带有压力控制的流变仪进行测量。

### 5.3.12 光透过率

应记录 $300\text{ nm} \sim 1100\text{ nm}$ 范围内的光谱透过率。结果应以图形显示，绘制光透过百分率对波长的坐标图。

### 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，每个容器装量不少于标示装量的93%，平均装量不少于标示装量。

## 5.4 可用性

眼用粘弹剂的设计应适合其预期用途。

眼用粘弹剂的粘弹性应能支持外科手术。应在风险评定中评估粘弹性对眼环境的可能影响。眼用粘弹剂应能够在手术后清除，并且制造商应在使用说明书中提供推荐的清除方法。风险评定应考虑眼用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。

输送系统应适合于将眼用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定中进行评定。

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眼用粘弹剂一起使用的其他材料和物质的相互作用对眼用粘弹剂及其功能的潜在影响。在手术期间可能与眼用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眼用粘弹剂的功能。

## 6 设计评价

### 6.1 总则

应对粘弹剂进行评估，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。安全性和预期性能应通过临床前评价、临床评价和上市后监督来证明，包括根据YY/T 0316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。对照应是与外科手术相关的物理特性的粘弹剂，并应被批准用于与研究粘弹剂相同的适应症。如可行，选择一种已至少广泛使用5年且不应涉及明显地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 总则

粘弹剂生物学安全评价的程序应从风险评定开始，并按照YY/T 0316执行与记录。用风险分析的结果来确定评价粘弹剂生物学安全所需要的试验。

对于含有动物来源材料的粘弹剂，应符合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。

所有的粘弹剂都应符合GB/T 16886.1中规定的生物学安全评价的要求和其产品特性的特定要求。

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性。

注1：根据眼前房典型临床应用，粘弹剂被归类为“植入医疗器械、组织/骨”。GB/T16886.1表A.1中确定的这类和其它类型器械的测试仅用于指导；它们不代表最大或最小测试要求。

注2：可以结合生物相容性测试，从而减少测试所需的动物数量。如果受试动物未遭受过度疼痛或痛苦，则可在一只动物身上同时进行两次试验。

## 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不得超过0.2个内毒素单位（EU）。

## 6.2.3 前房中残留粘弹剂的清除

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，来确定从前房通过小梁网的残留产品清除率，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

缺乏充分的文献资料涉及到粘弹剂的去向，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。

按照GB/T 16886.2，动物试验应减少至最低合理限度。

## 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，应适用GB 18278.1的要求。

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

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，无菌处理是可以接受的选择。

对于无菌加工的粘弹剂，YY/T0567.1中规定的要求应适用。

对于使用环氧乙烷灭菌的粘弹剂组件，应适用 GB 18279.1的要求。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。考虑到眼用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/T16886.7的“特殊情况”条款确定。GB/T16886.7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，环氧乙烷可扩散到粘弹剂中。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 °造时）的有效期试验，来论证在预期的运输及存贮条件下，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。有效期研究的参数为流变特征、pH值、包装完整性、无菌以及任何其它根据YY/T 0316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封闭容器和将产品注入眼球的针管两部分组成。应有适当的试验表明输送系统的机械故障不会影响产品的预期使用。

应对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进行评估。

## 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规定应适用。

### 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、存贮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 0466.1及YY 0466.2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应适用。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失效期。

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
制造商名称, 和代理商名称 (若适用)	×	×	× <sup>a</sup>	×
制造商或代理商的地址	×	×		
产品的商品名	×	×	× <sup>a</sup>	×
输送系统的描述和便于正确使用的说明		×		
产品化学成分的简述和体积	×	×		
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值、渗透压		×		
流变特性的图示, 绘制5.3.11规定范围内粘度对数 (Pa·s) 对剪切速率对数 (S <sup>-1</sup> ) 的坐标图		×		
贮存条件	×	×		
适用范围		×		
使用禁忌症		×		
使用说明书, 包括必要时清除产品的方法建议		×		
警告及预防措施		×		
“一次性使用”说明	×	×	× <sup>a</sup>	
声明“无菌”以及产品和初级包装的灭菌方法	×	×	× <sup>a</sup>	
“包装破损不得使用”说明			× <sup>a</sup>	
失效日期	×		× <sup>a</sup>	×
批号前加上: 批号或LOT字样	×		× <sup>a</sup>	×
使用说明书的发布日期或最后修订日期		×		
<sup>a</sup> 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。无论作何选择, 在任何情况下产品失效日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,因此本测试并非模拟临床使用,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年且没有涉及明显地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,最好是新西兰白兔,体重约2.5kg。

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。执行评估的顺序被记录并证明是合理的。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,提供眼科评估期间使用的药物的证明,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。在开始下一只动物之前,按随机顺序对动物的一侧眼球然后再另一侧眼球进行操作。记录术中出现的并发症。

最好使用双眼植入,但如果当地法规有规定,单眼植入也可以。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) 2h ± 0.5h
- b) 4h ± 1h
- c) 6h ± 1h
- d) 8h ± 1h
- e) 12h ± 1h
- f) 24h ± 2h
- g) 7 d ± 1 d
- h) 30d ± 7d
- i) 90d ± 14d

眼压的变化率和持续时间随着粘弹剂的特性,特别是粘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小时,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，将确定测量 IOP 的角膜上的位置以及所进行的测量次数/眼睛。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 h  $\pm$  1 h;
- b) 24h  $\pm$  2 h;
- c) 48h  $\pm$  2 h;
- d) 72h  $\pm$  2 h;
- e) 7 d  $\pm$  1 d;
- f) 30d $\pm$ 7d;
- g) 90d $\pm$ 14d;
- h) 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) 确认试验样本所有的必要信息；
  - b) 试验结果，包括单个测定值及其平均值（如适用）；
  - c) 确定程序的任何偏离；
  - d) 试验期间观察到的任何不正常的情况（异常）；
  - e) 手术、试验及随后分析的日期。
-

# 《眼科光学 眼用粘弹剂》编制说明

## 一、 工作简况

### 1.1 任务来源

按照国家药监局《关于印发 2022 年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》（药监综械注[2022]47 号）要求，本强制性行业标准项目由国家药品监督管理局提出并归口，项目计划号 N2022005-Q-hz，全国光学和光子学标准化技术委员会医用光学和仪器分技术委员会负责组织该标准的修订工作，浙江省医疗器械检验研究院等单位负责起草。

### 1.2 起草过程

#### (1) 征求意见稿阶段

浙江省医疗器械检验研究院接受任务后，立即统筹策划，成立起草组，并制定了编制计划，确定了完成标准征求意见稿、送审稿、报批稿各阶段工作的重点。主要的工作过程包括调查、收集文献资料、标准翻译转化、试验验证及编制说明的编写等。

本项目修改采用 ISO 15798:2022 《Ophthalmic implants-Ophthalmic viscosurgical devices》，标准起草小组根据 YY 0861-2011《眼科光学 眼用粘弹剂》实施以来的产品检测情况，针对我国具体情况，对眼用粘弹剂产品进行认真研究，通过调研和资料收集，与相关领域专家、企业进行沟通交流，在此基础上进行标准的修订工作。同时，于 2022 年 9 月通过国家药监局信息库查询，对涉及产品相关现行有效的 32 张注册证的国内生产企业与国内代理商进行调研（注：截止 2022 年 9 月 2 日，现行有效的国产注册证有 19 张；现行有效的进口注册证有 13 张）。适时召开了起草小组内部标准研讨会，经过研讨，最终按照会议讨论结果进行了修改，9 月中旬编制形成征求意见稿，并面向社会公开征求意见。

### 1.3 标准起草单位及主要起草人

标准主要起草单位：浙江省医疗器械检验研究院、杭州协合医疗用品有限公司、上海其胜生物制剂有限公司。

主要起草人：

## 二、 编制原则、强制性国家标准主要技术要求的依据（包括验证报告、统计数据等）及理由

### 2.1 标准编制的原则

本部分按照 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》和 GB/T 1.2-2020 《标准化工作导则 第 2 部分：以 ISO/IEC 标准化文件为基础的标准化文件起草规则》给出的规则起草，

### 2.2 标准的主要内容

眼内粘弹剂产品是具有粘性和/或粘弹性特性，用于人眼前房手术，起到产生和维持空间，以保护眼内组织和便于手术操作的一类物质。标准主要涉及到的产品名称清单：医用透明质酸钠凝胶（眼科粘弹剂专用）、医用透明质酸钠、眼用羟丙基甲基纤维素、医用透明质酸钠凝胶（眼科粘弹剂）、眼用透明质酸钠、青光眼手术用透明质酸钠凝胶、眼科手术粘弹剂、眼科手术用粘弹剂、眼用粘弹剂。

本文件规定了有关粘弹剂安全性的预期性能、设计属性、设计评价、灭菌、产品包装、产品标签和由制造商提供信息的要求。

本文件代替 YY 0861-2011《眼科光学 眼用粘弹剂》，与 YY0861-2011 相比，除编辑性修改外主要技术变化如下：

- 更改了规范性引用文件（见 2，2011 年版的 2）；
- 更改了“弹性”的定义（见 3.4，2011 年版的 3.4）；
- 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 3.7，2011 年版的 3.7）；
- 增加了“外科植入物”的定义（见 3.12）；
- 更改了“预期性能”（见 4，2011 年版的 4）；
- 更改了“总则”（见 5.1）；
- 更改了“成分特性”（见 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“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“总则”（见 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 7,2011 年版的 7）；
- 更改了“产品稳定性”（见 8）；
- 更改了“制造商提供的信息”（见 11）；
- 更改了“附录 A”（见附录 A）；
- 删除了“附录 B、附录 C、附录 D”（见 2011 年版的附录 B、附录 C、附录 D）。

## 2.3 验证情况

### （1）验证情况概述

浙江省医疗器械检验研究院在编写《眼科光学 眼用粘弹剂》行业标准过程中，针对本标准的技术要求，选择了不同制造商生产的代表性样品进行全部技术要求的检测，以确定相关技术要求的合理性和试验方法的可行性。主要选取产品为杭州协合医疗用品有限公司生产的医用透明质酸钠凝胶、上海其胜生物制药有限公司生产的医用透明质酸钠凝胶（眼科粘弹剂）。本标准验证了绝对复数粘度、弹性、剪切粘度、分子量分布、渗透压、微粒、光透过率、眼植入试验、产品稳定性等。通过验证，所涉及到的各参数均可通过相应的检测技术进行测定和分析。

特别针对 ISO 15798-5:2022 版有改动的 6.2.2 细菌内毒素项目，企业与起草单位均进行了验证，验证结果均符合标准要求的  $<0.2\text{EU/mL}$ 。在本次修订的行标中 5.3.8 微粒项目，增加了产品的微粒类型与限度值，按照 YY 0862-2011《眼科光学眼用粘弹剂》，本单位对眼用粘弹剂的性能检验已开展多年，已积累了大量的检测数据，因此对近 4 年 50 批次的产品微粒项目检测数值进行了验证分析。含  $10\ \mu\text{m}$  及  $10\ \mu\text{m}$  以上的微粒小于 1000 粒的有 47 批次，占比为 94%，超过 1000 粒的 3 批次分别为 1239 粒、1510 粒、2202 粒。含  $25\ \mu\text{m}$  及  $25\ \mu\text{m}$  以上的微粒小于 100 粒的有 49 批，占比为 98%，超过 100 粒的 1 批次为 108 粒。基于现有的产品种类检测数据暂定为每毫升成品中含  $10\ \mu\text{m}$  及  $10\ \mu\text{m}$  以上的微粒不得超过 3000 粒，含  $25\ \mu\text{m}$  及  $25\ \mu\text{m}$  以上的微粒不得超过 300 粒。50 批次产品均能满足上述标称值要求。在广泛征求意见后，标准起草小组将组织一次研讨会，对征求意见稿的建议意见进行讨论修改，并对产品中微粒含量引起产品的安全性评价作进一步探讨。

同时起草单位还委托了国内生产企业杭州协合医疗用品有限公司根据本标准对其产品进行自检，以验证标准要求的合理性，试验方法的可行性和可靠性。结果显示制造商的产品能够满足标准要求，可以按照标准中的试验方法进行自检。

## (2) 验证分析和结论

从验证结果可以看出，产品的技术水平能够达到标准的规定，标准中各项技术指标规定合理，试验方法具有可操作性和可靠性。

## 三、 与国际、国与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系

本文件与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突。

## 四、 与国际标准化组织、其他国际或地区有关法律法规的比对分析

本文件采用修改采用国际标准 ISO15798: 2022《眼科光学 眼用粘弹剂》(英文版)。

本文件与 ISO 15798: 2022 的技术性差异及其原因如下：

——用规范性引用的 YY/T 0771.1 替换了 ISO 22442-1 (见 5.2、6.2.1)，两个文件之间的一致性程度为修改采用，以适应我国的技术条件，增加可操作性；

——用规范性引用的 YY/T 0771.2 替换了 ISO 22442-2 (见 5.2、6.2.1)，两个文件之间的一致性程度为修改采用，以适应我国的技术条件，增加可操作性；

——删除了 ISO14155、EN1041，以适应我国的技术条件；

——增加了《中华人民共和国药典》四部，以适应我国的技术条件，增加可操作性；

——更改了 5.3.7 “渗透压”，以适应我国的技术条件，增加可操作性；

——更改了 5.3.8 “微粒”，增加了产品的微粒类型与限度值，明确产品具体的性能指标，增加可操作性；

——增加了 5.3.13 “可见异物”，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 5.3.14 “装量”，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 6.2.2 “细菌内毒素试验”，提高了产品性能指标的要求，确保产品安全有效；

本文件做了下列编辑性修改：  
——更改了标准名称；  
——删除了参考文献；  
——删除了“附录 B、附录 C”。

## 五、 重大分歧意见的处理经过和依据

正在征求意见

## 六、 强制性行业标准自发布日期至实施日期之间的过渡期(以下简称过渡期)的建议及理由,包括实施强制性国家标准所需要的技术改造、成本投入、老旧产品退出市场时间等

本标准的实施主体为眼内粘弹剂有关产品的生产企业,监督主体为各级食品药品监督管理机构、各相关医疗器械监督检验机构和各级市场监督管理机构。该产品属于三类高风险产品,因此必须符合本标准的相关要求,以达到安全应用的目的。基于注册检验和监督的需要,另考虑到生产企业在新标准发布后所需要的整改时间等,给予一定的过渡期,建议标准发布两年后实施。。

## 七、 与实施强制性行业标准有关的政策措施,包括实施监督管理部门以及对违反强制性国家标准的行为进行处理的有关法律、行政法规、部门规章依据等

本标准的实施监督管理部门为国家药品监督管理局。适用本标准的产品应遵守《医疗器械监督管理条例》(国务院令 第 739 号)。该条例中第七条、第二十二条、第三十四条、第三十五条、第五十七条、第六十七条、第八十六条对适用强制性标准进行了相关规定。

## 八、 废止现行有关标准的建议

该标准发布之后废止YY 0861-2011 《眼科光学 眼用粘弹剂》。

## 九、 涉及专利的有关说明

正在征求意见,在提交反馈意见时,请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

## 十、 强制性行业标准所涉及的产品、过程或者服务目录

涉及的产品主要为医用透明质酸钠凝胶(眼科粘弹剂专用)、医用透明质酸钠、眼用羟丙基甲基纤维素、医用透明质酸钠凝胶(眼科粘弹剂)、眼用透明质酸钠、青光眼手术用透明质酸钠凝胶、眼科手术粘弹剂、眼科手术用粘弹剂、眼用粘弹剂等。《医疗器械分类目录》(2017版)为16眼科器械07眼科植入物及辅助器械04眼用粘弹剂

## 十一、 其他应当予以说明的事项

无。

全国光学和光子学标准化技术委员会

医用光学和仪器分技术委员会

2022年9月15日