YY

ICS 11.040

CCS 40

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0290.5-20XX

代替 YY 0290.5-2008

发 布

国家药品监督管理局

20XX—XX—XX实施

20XX—XX—XX发布

眼科光学 人工晶状体

第5部分：生物相容性

Ophthalmic optics-Intraocular lenses-Part5: Biocompatibility

（ISO 11979-5:2020, Ophthalmic Implants-Intraocular lenses-Part5: Biocompatibility，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。

目 次

[前言 II](#_Toc105403645)

[引言 IV](#_Toc105403646)

[1. 范围 1](#_Toc105403647)

[2. 规范性引用文件 1](#_Toc105403648)

[3. 术语和定义 2](#_Toc105403649)

[4. 人工晶状体的生物相容性评价通用要求 2](#_Toc105403650)

[5. 理化试验 3](#_Toc105403651)

[6 生物学试验 6](#_Toc105403652)

[附录A （规范性） 极限浸提试验 7](#_Toc105403653)

[附录B （规范性） 可沥滤物试验 10](#_Toc105403654)

[附录C （规范性） 水解稳定性试验 12](#_Toc105403655)

[附录D （规范性） 光照稳定性试验 14](#_Toc105403658)

[附录E （规范性） Nd－YAG激光照射试验 16](#_Toc105403660)

[附录F （规范性） 植入后局部反应试验的附加条件 18](#_Toc105403662)

[附录G （规范性） 眼植入试验 19](#_Toc105403664)

[参考文献 22](#_Toc105403665)

前言

本文件按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的机构和起草规则》的规定起草。

本文件是YY/T 0290《眼科光学 人工晶状体》的第5部分。YY/T 0290已经发布了以下部分：

——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。

本文件代替YY 0290.5-2008《眼科光学 人工晶状体 第5部分：生物相容性》，与YY 0290.5-2008相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

——更改了规范性引用文件（见第2章，2008年版的第2章）；

——增加了表1、表2、表3（见第4章、5.1）；

——增加了物理/化学描述（见5.2）；

——更改了极限浸提试验（见5.3、附录A，2008年版的5.2、附录A）；

——更改了水解稳定性试验（见5.5、附录C，2008年版5.4、附录C）

——更改了光照稳定性试验（见5.6、附录D，2008年版5.5、附录D）

——更改了Nd-YAG激光照射试验（见5.7，2008年版的5.6）；

——更改了不溶无机物试验方法的检测限（见5.8，2008年版的5.7）；

——更改了生物学试验概述（见6.1，2008年版的6.1）；

——增加了细胞毒性试验（见6.2）；

——更改了遗传毒性试验（见6.4，2008年版的6.2）；

——增加了局部反应试验（见6.5）；

——更改了植入后局部反应试验的附加条件（见附录F，2008年版的附录F）；

——更改了眼植入试验（见附录G，2008年版的附录G）

——更改了参考文献内容（见参考文献，2008年版的参考文献）。

本文件修改采用ISO 11979-5：2020《眼科植入物 人工晶状体 第5部分：生物相容性》。

本文件与ISO 11979-5：2020的技术差异及其原因如下：

——用规范性引用的YY/T 0290.1替换了ISO 11979-1（见第3章、第4章），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 0290.2替换了ISO 11979-2（见附录B、C），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 0290.3替换了ISO 11979-3（见附录D），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；

——将原文的规范性引用文件ISO/TR 22979改为资料性引用（列入参考文献）；

——增加了引用文件GB/T 11417.7（见附录A），以适应我国技术条件，增加可操作性；

——删除了引用文件ISO 18369-4，以适应我国技术条件。

本文件做了下列编辑性改动：

——为与现有标准协调，将标准名称改为《眼科光学 人工晶状体 第5部分：生物相容性》；

——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。

本文件由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（SAC/TC103/SC1）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

本文件及其所代替文件的历次发布版本情况为：

——1997年首次发布为YY 0290.5-1997，2008年第一次修订；

——本次为第二次修订。

引言

《眼科光学 人工晶状体》为人工晶状体产品的系列标准，用以评价人工晶状体产品的安全、有效性，拟由9个部分组成。

——第1部分：术语。目的在于界定了人工晶状体及其测试所使用的的术语；

——第2部分：光学性能及测试方法。目的在于规定了人工晶状体主要的光学性能要求和测试方法；

——第3部分：机械性能及测试方法。目的在于规定了人工晶状体主要的机械性能要求和测试方法；

——第4部分：标签和资料。目的在于规定了人工晶状体标签和包装上或包装内所提供资料内容的要求；

——第5部分：生物相容性。目的在于规定了人工晶状体材料的生物相容性评价专用要求；

——第6部分：有效期和运输稳定性。目的在于规定了确定完整包装下的无菌人工晶状体有效期的试验；

——第8部分：基本要求。目的在于规定了用于外科手术植入人眼前节所有类型人工晶状体的基本要求；

——第9部分：多焦人工晶状体。目的在于给出了光学区提供两个或更多的旋转对称光焦度的人工晶状体以及在一个距离（近距和远距）之外提供额外有用视力而达到对无晶状体眼的矫正为主要目的的人工晶状体的要求；

——第10部分：有晶体眼人工晶状体。目的在于给出了以矫正有晶体眼的屈光度为主要目的的人工晶状体的要求。

眼科光学 人工晶状体 第5部分：生物相容性

# 范围

本文件规定了人工晶状体材料的生物相容性评价专用要求，包括其在生产过程条件下材料的生物相容性评价要求、与生物相容性相关的物理化学特性的评价及眼植入试验方法。

本文件适用于评价人工晶状体材料的生物相容性。

# 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 11417.7 眼科光学 接触镜 第7部分：理化性能试验方法

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 16886.3 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 16886.3-2019, ISO 10993-3:2014, IDT）

GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验（GB/T 16886.5-2017, ISO 10993-5:2019, 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 16886.10 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 16886.12-2017 医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照材料（GB/T ISO 10993-12:2012, IDT）

GB/T 16886.17 医疗器械生物学评价 第17部分：可沥滤物允许限量的建立（GB/T 16886.17-2005, ISO 10993-17：2002, IDT）

YY/T 0290.1 眼科光学 人工晶状体 第1部分：术语（YY/T 0290.1-2021, ISO 11979-1:2018, MOD）

YY 0290.2 眼科光学 人工晶状体 第2部分:光学性能及测试方法（YY 0290.2-2021, ISO 11979-2:2014, MOD）

YY 0290.3 眼科光学 人工晶状体 第3部分:机械性能及测试方法（YY 0290.3-2018，ISO 11979-3:2012, MOD）

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更正版:2007, IDT）

ISO/TS 21726 医疗器械生物学评价 毒理学关注阈值（TTC）在评价医疗器械成分生物相容性中的应用（Biological evaluation of medical devices -- Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents）

# 术语和定义

YY/T 0290.1界定的术语和定义适用于本文件。

# 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。参照表1、表2和YY/T 0290.1确定试验材料的定义和有代表性样品的定量。至少，按第5章所述的试验，应独立于初始风险评定结果进行，以对人工晶状体进行理化性能的表征。然后，应根据GB/T 16886.1和GB/T 16886.2的原则和要求，按照每个生物学评价方案，对材料进行生物安全评价，并考虑理化试验的结果。

此外，风险评定应包括材料改变的潜在评定，比如钙化。该风险评定宜考虑材料的临床使用史和通过动物模型测试材料的长期稳定性。

按照GB/T 16886.1、GB/T 16886.2、GB/T 16886.3、GB/T 16886.5、GB/T 16886.6、GB/T 16886.10、GB/T 16886.12-2017、GB/T 16886.17和ISO/TS 21726及本文件的要求进行生物相容性试验。

应按YY/T 0316的要求，将材料的现有信息和评价过程中获得的所有信息汇集到总体风险效益评定中。GB/T 16886.1描述了这些评价内容。

当人工晶状体是对人工晶状体母型的修改时，参照ISO/TR 22979[1]。

表1 代表性样品理化试验的允许量

|  |  |
| --- | --- |
| 试验 | 试验材料 |
| 无菌人工晶状体成品 | 代表性样品a |
| 极限浸提 | X | X |
| 可沥滤物 | X | X |
| 水解稳定性 | X | X |
| 抗紫外线/可见光的光照稳定性 | X |  |
| Nd-YAG激光照射稳定性 | X |  |
| 不溶无机物 | X |  |
| a 样品的生产和加工，包括预期灭菌，等同于人工晶状体，中心厚度与最终产品相同（通常为20.0 D 人工晶状体）。 |

表2 代表性样品生物学试验的允许量

|  |  |
| --- | --- |
| 试验 | 试验材料 |
| 无菌人工晶状体成品 | 代表性样品a |
| 细胞毒性 | X | X |
| 皮肤致敏 | X | X |
| 遗传毒性 | X | X |
| 植入后局部反应 | X | X |
| 眼植入试验 | Xb |  |
| a 样品的生产和加工，包括预期灭菌，等同于人工晶状体，中心厚度与最终产品相同（通常为20.0 D 人工晶状体）。b考虑到人眼和动物眼的差异，人工晶状体能与动物的解剖结构相适应。 |

# 理化试验

* 1. 概述

应按表3中所列内容进行理化试验，以表征人工晶状体的理化特性，并有助于对因试验材料的加工、使用中的处理或（模拟）老化而产生的化合物进行风险分析。表3中的试验结果宜作为按YY/T 0316进行风险评定的信息。

理化试验结果宜按GB/T 16886.17和ISO/TS 21726进行全身毒理学评价。

表3 理化试验及试验目的

|  |  |
| --- | --- |
| 试验项目 | 目的 |
| a） | 极限浸提 | 确定并量化人工晶状体中可浸提材料的总量，合成过程和添加剂中可能存在的残留物，或生产和包装过程中的杂质，并用来进行风险评定。 |
| b） | 可沥滤物 | 确定并量化人工晶状体在模拟生理环境下释放的物质，用来确定临床使用过程中的风险。 |
| c） | 水解稳定性 | 确定并量化因水解作用可能产生的降解产物，以确定人工晶状体在水性环境下的稳定性，并分析水解产物的潜在风险。 |
| d） | 抗紫外线/可见光的光照稳定性 | 表述紫外线/可见光照射对人工晶状体光学、机械和化学性能的影响，并分析光照产物的潜在风险。 |
| e） | Nd-YAG激光照射稳定性 | 确定人工晶状体在Nd-YAG激光照射对人工晶状体化学性能的影响，并分析激光照射产物的潜在风险。 |
| f） | 不溶无机物 | 量化在生产加工和包装过程中的不溶无机物含量，并进行风险分析。 |

* 1. 物理/化学描述

制造商应提供产品配方中每种成分的描述，有助于物理化学试验结果的分析。

制造商应提供每种成分的描述，如适用：

a）名称——提供化学名称和美国化学文摘服务社（CAS）注册号；

b）结构式——提供化学结构和分子式；

c) 如果成分来自于生物源性材料，应说明获得的生物体及其来源。

制造商应提供聚合物终产品，如适用：

d) 结构式——提供化学结构和分子式。

* 1. 极限浸提试验

试验材料应按附录A中给出的方法，在极限浸提条件下进行浸提试验。其他的替代方法如被证明有效也适用。

应包括以下内容：

a) 对选取的每种溶剂的理由应进行论证和记录；

b) 试验前后都应对试验材料进行称重，并计算其质量变化。

c) 进行充分的浸提后，应对浸提介质中材料的可能的可浸提成分进行定性和定量分析，如加工过程污染物、残留单体、添加剂以及其他的可浸提成分。

根据试验结果，应对可浸提成分产生的潜在危害进行风险评价。

* 1. 可沥滤物试验

试验材料应按附录B中给出的方法，在模拟生理环境中进行可沥滤物试验。其他的替代方法如被证明有效也适用。

应包括以下内容：

a) 对选取的每种溶剂的理由应进行论证并记录；

b) 进行充分的浸提后，应对浸提介质中材料的可能的可沥滤物进行定性和定量分析，如加工过程污染物、残留单体、或添加剂以及其他的可沥滤物。

根据试验结果，应对可沥滤物成分产生的潜在危害进行风险评价。

* 1. 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，应包括以下内容：

a）本试验应设计在35℃± 2℃至少5年，或者在更高的温度条件下模拟浸泡至少5年的水环境条件下评价试验材料的稳定性。

注：当产品不具有水解稳定性时，5年时间被认为足以使试验材料发生改变。而且由于可能存在试验加速条件受限，5年时间也被认为是合适的。

b）模拟浸泡时间为实际研究时间乘以系数F：

F = 2.0(Ta-To)/10

式中：

*Ta*——加速老化温度；

*To*——眼内温度(35 ℃)。

c）应对水解试验后浸泡介质中的化学成分进行定性和定量分析。

d）应在试验前后对试验材料在不低于10倍的光学显微镜下和不低于500倍的扫描电镜下进行检查。应与未作处理的材料进行比较，外表面上应无明显差异，例如气泡、树枝晶、裂纹等；

e）应在试验前后对试验材料进行紫外和可见光波段的光谱透射比试验并记录。通过光谱对比，试验前后试验材料的光谱透过率应无明显改变。

f）若使用人工晶状体成品进行试验，应在试验前后对其光焦度进行测量。若使用试验材料，应进行折射率测量。模拟浸泡至少5年后，对于标称20 D的人工晶状体成品，试验前后光焦度平均绝对误差应不大于0.25D；试验材料试验前后的折射率应无相应改变。

根据试验结果，应对材料在水环境中不稳定性所产生的潜在危害进行风险评价。

* 1. 光照稳定性试验

光照稳定性试验应按附录D中给出的方法进行。

应包括以下内容：

a）与未照射的试验材料相比，经照射的试验材料的外观应无改变，例如由光照射引起的主体和表面缺陷。

b）经紫外辐射的试验材料与未经辐射的对照材料相比，其紫外/可见光光谱透射比、光焦度和像质应无明显改变。

c）应对照射后受照介质中的化学成分进行定性和定量分析，并与未受照介质进行比较。

d) 此外，对于前房人工晶状体，经照射与未照射的试验材料比较，机械性能应无明显改变。

根据试验结果，应对材料经紫外/可见光照射后不稳定性所产生的潜在危害进行风险评价。

注1：植入前房人工晶状体的襻受到辐射，因此，需要在照射后进行机械性能试验。

注2：以下参数与模拟眼内状态的人工晶状体受到紫外辐射相关：

a) 模拟体内波长300～400nm紫外辐射强度时，人工晶状体处于漫射光条件下（I1）：0.3mW/cm2。

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1kw/m2＝100mW/cm2。300nm～400nm的近紫外波长部分约为全部强度的6.5％，即为6.5mW/cm2。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-A50％的辐射，人工晶状体暴露在阳光最大强度时，人工晶状体所处的300nm～400nm的强度为3.25mW/cm2。对于漫射情形，反射光强度估计为上述值的1/10。体内状态下人工晶状体的照射大约为0.3mW/cm2。

b) 太阳光日照射时间（*t*）：3h；

c) 体内照射时间（*T1*）：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（*T2*，以天为单位），用以下公式计算（见参考文献[2]），*I2*为光源在300nm～400nm光谱范围的体外辐射强度。



例如：若*I2*＝10mW/cm2，则*T2*＝27.4d。

* 1. Nd－YAG激光照射试验

应按照附录E中给出的方法对激光照射的影响进行评价。

应对激光照射后受照介质的化学成分进行定性和定量分析。

注：Nd-YAG激光治疗能导致在治疗过程中释放的化学物质浓度升高，引起局部反应。

根据试验结果，应对材料在Nd-YAG激光照射后的不稳定性引起的潜在危害进行风险评价。

另外，应按照GB/T 16886.5，用洗脱法或直接接触法对受照介质进行细胞毒性试验，以测定激光照射后的细胞毒性物质。

* 1. 不溶无机物评价

应评定制造生产过程中是否存在不溶性无机物，这些无机物可能在制造过程结束后残留在镜片上（例如生产材料、辅料等）。应对人工晶状体所有可检测到的不溶性无机物进行评价，重点是确定潜在生产残留物的具体水平。所用的试验方法应进行确认、验证和证明。在能溶解材料的溶剂中，给出方法的检测限应达到10μg/g。

根据试验结果，应对人工晶状体表面和内部的残留不溶无机物引起的潜在危害进行风险评价。

# 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，并考虑理化试验的结果。

至少应包括以下生物学试验项目：

——细胞毒性（细胞生长和细胞损伤效应）；

——潜在的致敏反应；

——遗传毒性；

——植入后局部反应；

——眼植入。

应采用GB/T 16886的相关标准。本文件6.2到6.6是这些标准的补充。样品制备应按GB/T 16886.12-2017中表面积与体积的浸提比例进行，并考虑到补充要求。

在收集了所有生物学试验数据后，应按照GB/T 16886.1进行生物学评价结果的说明和总体风险评定。

* 1. 细胞毒性试验

应按GB/T 16886.5浸提液或直接接触试验进行细胞毒性检测。

* 1. 致敏试验

应按GB/T 16886.10进行致敏试验，并补充下列要求：

——可选用最大剂量试验方法。局部淋巴结分析试验(LLNA)可在有充分证明的情况下使用；

——试验材料应采用两种不同的浸提介质，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应不溶解或降解试验材料。溶剂本身不是已知的刺激物、辅助剂或致敏物。

* 1. 遗传毒性试验

应按GB/T 16886.3进行遗传毒性试验，并补充下列要求，：

——应对材料进行两种溶剂的浸提，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应不溶解或降解试验材料。

——应在37 ℃± 2℃，72 h ± 2 h条件下进行浸提。当遗传毒性试验需要使用浸提液进行额外稀释时，稀释系数应在选定的浸提比例范围内。

注：按GB/T 16886.3进行遗传毒性试验要使用一个试验组合，因为一个单独的遗传毒性试验不能说明所有的遗传毒性风险。

* 1. 局部反应试验

应按GB/T 16886.6和附录F的补充要求进行植入后局部反应试验。

* 1. 眼植入试验

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，应进行眼植入试验。该试验应按GB/T 16886.6进行，并补充附录G的要求。当认为该试验不需要时，其风险评定应提供合理的保证，根据以前的临床使用信息和其他相关文献，确保试验材料的新用途所产生的风险是可接受的。

1.

# 附录A（规范性）极限浸提试验

* 1. 目的

本试验目的是在极限浸提条件下，定性和定量分析人工晶状体的可浸提物和其他浸提物。

* 1. 总则

选择符合当前通用技术水平并满足浓度检测限的分析方法。

* 1. 原理

浸提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；也规定了使用溶剂的范围。溶剂的选择宜考虑在使试验材料充分溶胀，在浸提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，从而达到完全浸提。使用水或其他合适的有机溶剂进行浸提。对于如亲水性人工晶状体的某些材料，采用水溶性溶剂和有机溶剂，以保证把亲水性人工晶状体中的亲水性（盐）和疏水性组分（单体、紫外吸收物等）浸提出来。

通过色谱法、分光光度法和/或湿法分析方法宜对人工晶状体材料中浸提出的化学物质进行检测，以确认在制造过程中使用残留单体、交联物、催化剂、杂质、降解产物等物质。

极限浸提在GB/T 16886.12-2017中的定义为“随后的浸提至浸提液中的可浸提物质的量小于第一次浸提液中10%检出量的浸提”。GB/T 16886.12-2017附录D中讨论了极限浸提的概念。极限浸提确定了从医疗器械或材料中取出（浸提）的可浸提物的绝对最大量，从而确定了医疗器械或材料在临床使用/生命周期内可能释放的可沥滤物的上限。

如GB/T 16886.12-2017附录D所述，极限浸提涉及在相应浸提条件下用相应浸提介质对试验材料进行连续浸提，直到在某次浸提时用重量法（或其他分析方法）的浸提物的水平小于首次浸提的浸提物水平的10%。每次可浸提物达到10%的水平实际是有挑战性的[例如当10%水平低于方法的检测限（LOQ）];因此，有必要确定建立10%浸提水平的替代方法[例如总峰面积，总有机碳（TOC），不挥发残渣]。宜对这些替代方法进行确认。

当溶剂能充分溶胀试验材料，使得完全浸提情况下，能使用下列方法。

* 1. 试验材料

经过灭菌的人工晶状体成品或有代表性的试验材料，每种浸提介质条件下质量不小于200mg。

* 1. 对照材料

按A.8.1的规定制备的空白液作为对照，与试验中使用的溶剂进行比较。

* 1. 试剂
		1. 水：蒸馏水或去离子水。
		2. 有机溶剂：分析纯或优级纯。
		3. 沸石或防爆剂。
		4. 有效干燥剂。
	2. 仪器

下列仪器推荐使用。也可使用其他合适的仪器。

索氏提取器（Soxhlet extraction）,包括冷凝器、圆底烧瓶、加热套、标准硼硅酸盐玻璃器皿。

浸提套管, 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。

干燥器, 真空干燥箱或其他适用的干燥器具。

分析天平，精确到0.1mg以上。

高效液相色谱仪 (HPLC)。

气相色谱仪 (GC)。

气相色谱仪/质谱仪 (GC/MS)。

旋转蒸发器。

带干燥剂的干燥器。

* 1. 试验步骤
		1. 试验

警告：当使用易燃、易爆溶剂时，宜在通风柜中进行。

将人工晶状体在60℃± 5℃干燥箱中干燥至恒重。将人工晶状体在干燥箱内冷却至室温，从干燥箱中转移到干燥器中进一步冷却，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0.1mg。

按以下步骤进行试验样品的极限浸提：

a）将人工晶状体放入浸提套管中。必要的话，在烧瓶中放入沸石，烧瓶中放入大约70％体积的合适溶剂。将浸提套管放入索氏提取装置中，装配烧瓶、索氏提取器和冷凝器。将烧瓶放入加热套中。

b）将浸提速率设置为（4～6）次/ h冲刷套管，对人工晶状体浸提至少4h。在使用例如水的某些浸提介质，浸提装置需要用铝箔纸包装使其绝热，以达到预期的浸提率。

c）将浸提介质从索氏提取装置中取出，冷却至室温。将等分的浸提介质转移至预称重容器，并蒸发浸提介质。对恒重的容器进行称重。计算第一步浸提的不挥发残渣。

如果有可靠的证据（例如内部试验数据、出版物等）表明所使用的浸提方法在第一次浸提后能够从人工晶状体材料中提取90%以上的可浸提成分，步骤d）和e）中所述的进一步浸提步骤则无需再操作。

d）后面的浸提步骤，就是加入适量的溶剂到与第一步浸提（参考步骤a）同样体积的烧瓶里，重复步骤b）和c）。

e）如果某一步骤的不挥发残渣超过初始不挥发残渣（步骤c）10%，再进行步骤d）。

除了用不挥发残渣评价极限浸提，亦可使用分析方法。

* + 1. 试验材料的分析

将人工晶状体或有代表性的试验材料从浸提套管中取出。按A.8.1的要求，干燥至恒重。浸提后称量人工晶状体的总重，计算浸提前、后质量的改变量。

人工晶状体以水合态销售时，将水合溶液中的含盐量加到浸提材料中，以修正水合物介质的含盐量。

通常，亲水性人工晶状体是处于水合态和含无机盐的水溶液提供。为了准确地确定含盐量对计算结果的影响 ，人工晶状体的含水量应为已知或根据GB/T 11417.7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，24h至少换两次水进行水合平衡。

* + 1. 浸提物分析

合并每个浸提步骤（详见A.8.1c）的剩余浸提介质。用旋转蒸发器或等效设备将浸提液浓缩至10mL。如果预计可浸提成分沸点较低（最高温度略高于浸提介质的沸点温度），应注意在预浓缩步骤期间避免这些物质的蒸发。在不进行预浓缩情况下检测限值应足够分析浸提液。用HPLC、GC、GC/MS，对可浸提物质如紫外线吸收剂、添加剂、降解产物和制造过程中的其他杂质进行定性和定量分析。

同法处理空白溶剂，进行相应的定性和定量分析。

对试验材料浸提液和空白试剂的定性和定量分析试验结果进行比较。

* 1. 试验报告

试验报告应至少包括以下内容：

a) 试验样品的所有必需识别信息；

b) 本文件编号；

c) 浸提介质；

d) 试验结果，包括各自的测定结果和所采用的方法，如适用；

注：如果内部试验数据、出版物等资料能证明使用的浸提方法能够在第一个步骤后从人工晶状体材料中浸提出超过可浸提物质总量的90%，该资料来源要在报告中提及 。

e) 与规定程序的偏离；

f) 试验过程中观察到的任何异常情况；

g) 浸提的日期和随后分析的日期。

# 附录B（规范性）可沥滤物试验

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中可沥滤添加剂和其他可沥滤物。

B.2 总则

选择符合当前通用技术水平并满足浓度检测限的分析方法。

B.3 试验材料

经灭菌的人工晶状体成品或者具代表性的样品材料，取样量大约为4g。

B.4 对照材料

按B.6.1条进行处理的空白溶剂，与试验材料的浸提液进行比较。

5个未处理材料作为B.6.3条进行光谱透射比试验的阴性对照。

B.5 仪器和材料

下列仪器推荐使用。可以使用其他合适的仪器和材料。

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。

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 高效液相色谱仪 (HPLC)。

B.5.9 气相色谱仪/质谱仪(GC/MS)。

B.5.10 紫外/可见光（UV/Vis）分光光度计。

B.6 试验步骤

B.6.1 浸提

选择两种不同的与试验材料相关的浸提介质，一种水溶性，一种亲脂性。

将试验材料分成两等分，在两种浸提介质中培养。对每部分材料进行称量。

按10g试验材料100ml介质比例，将试验材料放于玻璃瓶中。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℃±2℃下，浸提 72h±1h。

B.6.2 浸提液分析

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的规定进行检测。对可沥滤物质如UV吸收剂、添加剂和降解产物，用HPLC、GC/MS、紫外/可见光分光光度计进行定性和定量分析。每个玻璃瓶的浸提液分别进行。

同法处理空白溶剂，并进行相应的定性和定量分析。

对试验材料浸提液与空白溶剂的定性和定量分析结果进行比较。

B.6.3 试验材料的分析

每一种浸提条件随机抽取5片试验材料，按YY 0290.2规定的方法测量其光谱透射比。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) 本文件号;

c) 浸提介质;

d) 试验结果，包括各自的测定结果和所采用的方法，如适用;

e) 与规定程序的偏离;

f) 试验过程中观察到的任何异常情况;

g) 浸提的日期和随后分析的日期。

# 附录C（规范性）水解稳定性试验

C.1 目的

本试验的目的是通过检测、定性和定量分析可能的水解降解产物，以及物理外观、光学性能和光谱特性的变化，从而测定人工晶状体在水环境中的水解稳定性。

C.2 总则

选择符合当前通用技术水平并满足浓度检测限的分析方法。

C.3 试验材料

经过灭菌的人工晶状体成品或具代表性的样品材料。每一温度和时间的实验分析至少需要20片试验材料。

C.4 对照材料

按C.6.2进行处理的空白溶剂，与试验材料的溶剂进行比较。

已处理的试验材料作为进行光谱透射比、折射率或光焦度试验的自身对照材料。

5片未处理的人工晶状体作为按照C.6.4方法进行显微镜检查比较的阴性对照材料。

C.5 仪器和材料

下列仪器推荐使用。可以使用其它合适的仪器和材料。

C.5.1 水溶剂，一种浸提介质。

C.5.2 玻璃瓶,符合欧洲药典（Ph.Eur）和美国药典（USP）规定的水解性I级。

C.5.3 实验室用玻璃器皿。

C.5.4 注射器。

C.5.5 分析天平。

C.5.6 搅拌器。

C.5.7 培养箱。

C.5.8 离心机。

C.5.9 高效液相色谱仪（HPLC）。

C.5.10 气相色谱仪/质谱仪（GC/MS）。

C.5.11 紫外/可见光（UV/Vis）分光光度计。

C.5.12 光学显微镜。

C.5.13 扫描电子显微镜（SEM）。

C.6 试验步骤

C.6.1 预处理

随机取5片人工晶状体，确保每片样品试验后可独立识别，按YY 0290.2描述的方法进行光谱透射比和光焦度检测。如果使用代表性的样品材料进行试验，采用一种有效的方法对5片样品进行折射率检测，以代替光焦度。

C.6.2 处理

按10g试验材料100ml介质的比例，将试验材料放入含有水溶性溶剂的玻璃瓶中，并在适宜的温度下进行培养。每一温度和时间的实验分析，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.6.3 培养后水性溶剂的分析

从培养箱中取出小瓶，冷却至室温。将试验材料从溶剂中取出，并按照C.6.4的规定进行试验。根据试验设计，用HPLC、GC/MS和/或紫外/可见光分光光度计对溶剂进行定性和定量分析。每个小瓶中的溶剂应分别进行分析。

同法处理空白溶剂，并进行相应的定性和定量分析。

对试验溶剂与空白溶剂的定性和定量分析结果进行比较。

注1：如果浸提是在升温下进行的，有必要附加分析评价温度影响。

注2：按附录B进行的趋势分析和/或与溶出物试验结果的比较可以用来更好地解释水解稳定性试验的结果。

C.6.4 试验材料分析

经过培养后, 漂洗试验材料并干燥。

取5片按C.6.1处理的试验材料进行以下试验：

a）通过光学显微镜以×10倍或更高的放大倍率和SEM以×500倍或更高的放大倍率对试验材料和未处理的材料进行检查和拍照。如有必要，在显微镜检查之前水解试验材料，以便与未处理的材料进行比较。比较试验材料和未处理材料的观察结果和照片，分析材料表面上的差别，例如气泡、树枝晶、断裂、裂纹。

b）按YY 0290.2中描述的方法测量其光谱透射比。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。

c）按YY 0290.2中描述的方法测量其光焦度。如果是用有代表性的试验材料进行检测，对5片样品进行折射率测量。每个样本，比较试验材料和预处理材料的光焦度或折射率，记录其中的变化。

1. 如果浸提是在升温下进行的，有必要附加分析评价温度影响。

C.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) 本文件号;

c) 水解温度和持续时间;

d) 水性溶剂;

e) 试验结果，包括各自的测定结果和所采用的方法，如适用;

f) 与规定程序的偏离;

g) 试验过程中观察到的任何异常情况;

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）光照稳定性试验

D．1目的

本试验目的是为测定人工晶状体经过波长为300nm～400nm光照射下的光照稳定性。

D.2 总则

选择符合当前通用技术水平并满足浓度检测限的分析方法。

D.3 试验材料

10片人工晶状体成品。

D.4 对照材料

按D.7制备的空白溶剂作为试剂对照，与试验溶剂进行比较。

取10片未受紫外辐射的人工晶状体成品。

D.5 试剂

**D.5.1**无菌生理盐水，作为浸泡介质

D.6仪器

D.6.1 试管，5ml，对300～800nm光波段透光，化学性质惰性且稳定 [符合欧洲药典（Ph.Eur）和美国药典（USP）规定的水解性为I级]。

D.6.2 氙弧灯, 带有可滤除波长300nm以下波段的滤光片。

D.7 试验步骤

D.7.1 预处理

将试验材料浸泡在装有2ml生理盐水的试管内，用氙弧灯照射试管若干时间，在照射过程中，试管内的试验材料应保持在35℃±2℃。

照射的强度可以单独选择，但应不大于30mW/cm2，且不应造成试验材料的快速光降解。

1. 只使用氙弧灯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。

同法处理对照材料，并确保材料不受到光照射。

D.7.2 照射后评价

照射结束后，应定性定量分析经照射的人工晶状体浸泡介质中被迁移的成分，并与未照射对照样品盐溶液进行比较。选择符合当前通用技术水平的分析方法。

按YY 0290.2描述的方法，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。分析其光谱差异并记录紫外光照射引起的任何改变。测量其光焦度和像质。

对于前房人工晶状体，按YY 0290.3描述的方法，对至少5片经紫外光照射后的人工晶状体进行机械性能测定。与未经照射的人工晶状体进行比较，无明显改变。

用光学显微镜在10倍放大率下，检查试验材料和未处理样品并照相。如有必要，在显微镜检查之前对试验材料进行脱水处理，与未处理的材料进行比较。比较试验材料和未处理材料的观察结果和照片情况，检测材料表面上的改变，例如气泡、树枝晶、断裂、裂纹等。

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) 本文件号;

c) 照射所用的光强;

d) 光照射持续时间;

e) 浸泡介质

f）试验结果，包括各自的测定结果和所采用的方法，如适用;

g) 与规定程序的偏离;

h）试验过程中观察到的任何异常情况;

i）光照射的日期及随后分析的日期。

# 附录E（规范性）Nd－YAG激光照射试验

E.1目的

本试验目的是为了测定Nd-YAG激光照射对试验材料的化学影响，以确保患者体内植入的人工晶状体经Nd－YAG激光照射后，不会引起有毒物质的产生和/或释放。

E.2 总则

选择符合当前通用技术水平并满足浓度检测限的分析方法。

E.3 试验材料

5片无菌人工晶状体成品。

E.4 对照材料

无菌空白试剂作为对照，与试验溶剂进行比较。

E.5 试剂

E.5.1 无菌生理盐水，作为浸泡介质。

E.6 仪器

E.6.1 光学器皿,容量为 2ml。

1. 进行激光照射后浸提液的细胞毒性试验时，所有使用的溶剂、器皿及其他器具进行灭菌处理。宜在无菌操作下进行试验，以避免微生物污染。不建议对浸提液进行无菌过滤，因为有可能会去除有毒物质。

E.6.2 Nd-YAG 激光器。可使用安装在裂隙灯上、临床上用来后囊膜切开的Nd－YAG激光器。

E.6.3 高效液相色谱仪（HPLC）。

E.6.4 气相色谱仪/质谱仪（GC/MS）。

E.6.5 紫外/可见光（UV/Vis）分光光度计。

E.6.6 符合GB/T16886.5细胞毒性试验的设备。

E.7 试验步骤

E.7.1 处理

将人工晶状体浸入盛有2ml生理盐水的光学透明器皿中，用Nd－YAG激光 50个能量5mJ单脉冲照射。激光束聚焦在人工晶状体的后表面。每一脉冲均重新聚焦，使其平均地分布在人工晶状体光学区中央的3mm范围内。将人工晶状体从玻璃器皿中取出，收集浸泡介质用于分析。其余样品同法操作。

E.7.2 照射后评价

将人工晶状体浸泡介质收集在一起，进行化学分析和细胞毒性试验。

分析浸泡介质是否有迁移成分。对迁移物质，例如单体、紫外吸收剂、添加剂和降解产物，用HPLC、GC/MS和/或紫外/可见光分光光度计进行定性定量分析。同法操作空白溶剂并进行相应的定性定量分析。

依据GB/T 16886.5对Nd-YAG激光照射后的浸泡介质和空白溶剂进行洗脱法或直接接触法的细胞毒性试验。

E.8 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) 本文件号;

c) 激光能量水平；

d) 浸泡介质

e) 试验结果，包括各自的测定结果和所采用的方法，如适用;

f) 与规定程序的偏离;

g) 试验过程中观察到的任何异常情况；

h）激光照射的日期及随后分析的日期。

# 附录F（规范性）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材料的局部反应试验，应按GB/T 16886.6以及本文件附录F.1.2 到 F.1.6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 到 1.0 mm的人工晶状体成品；或者是具代表性的样品材料，材料的大小应满足后续评价的要求。

F.1.4 按F.1.6试验的对照材料为人工晶状体或材料，可能的话，至少在市场广泛销售5年，并且没有与此材料相关的重大不良反应事件，按F.1.5进行植入。

F.1.5 植入期为3个月。

F.1.6 人工晶状体材料在植入结束后回收，对其改变和完整性进行定性评价。通过合适倍率的光学显微镜对模糊和表面异常进行评价。通过合适倍的扫描电子显微镜/能量色散X射线光谱仪（SEM/EDX）对样品表面变化进行评价，通过EDX进行表面沉积物和钙化情况的评价以确定是否有Ca和P的存在。如试验材料不适合使用SEM，可使用光学显微镜。与对照样品进行试验结果比较。

F.2 试验报告

试验报告应至少包括以下内容：

a) 试验材料的所有必需识别信息;

b) 本文件号;

c) 动物模型;

d) 植入方式（皮下或肌肉）;

e) 试验结果，包括各自的测定结果和所采用的方法，如适用;

f) 与规定程序的偏离;

g) 试验过程中观察到的任何异常情况;

h) 活体试验的日期及随后分析的日期。

附录G
（规范性）
眼植入试验

G.1目的

本试验的目的是把人工晶状体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。评价植入后试验材料和眼内组织的相容性。

G.2试验材料

试验材料尽量使用无菌人工晶状体成品。应遵循与拟上市产品相同的制造方法。

1. 考虑到人眼和动物眼的空间差异，人工晶状体大小应与试验动物的解剖结构相适应。那种情况下，试验材料应

等于或大于人工晶状体成品，以满足后续评价的要求。

G.3对照材料

对照材料尽可能使用同类的无菌人工晶状体成品，应至少广泛销售了5年，并且没有与此材料相关的重大不良反应事件，按G.7进行植入。

1. 考虑到人眼和动物眼的空间差异，人工晶状体大小应与试验动物的解剖结构相适应。那种情况下，试验材料应

等于或大于人工晶状体成品，以满足后续评价的要求。

G.4试剂和材料

下列试剂推荐使用。可以使用其他合适的试剂和材料：

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

下列仪器推荐使用。可以使用其他合适的仪器：

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.5.8扫描电子显微镜/能量色散X射线光谱仪（SEM/EDX）

G.6实验动物

由于兔子用于眼科研究已有很长的历史，可作为首选动物。

G.7试验步骤

建议将动物随机分组，并提供随机化方案。

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和其他的动物福利要求，使用足够数量的动物，以保证在试验结束后至少有6只试验眼和6只对照眼。这些动物的一只眼植入试验样品，另一只眼植入对照样品。

最好是双眼植入，但如果地方法规要求单眼植入也是允许的。

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和眼手术的复杂性，人工晶状体或代表性样品可能植入在非正常位置。如人工晶状体材料没有在预期植入位置进行评价，则给出理由；当人工晶状体植入在人体预期使用的位置时，对可能存在的问题进行风险分析。

试验期间，使用裂隙灯显微镜观察实验眼。

G.8术中观察

眼内手术观察至少包括以下方面：

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) 晶体支撑部分的位置和光学区的位置/居中情况；

f) 不正常的手术问题；

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3个月。由于兔子易形成纤维蛋白和晶状体快速再生，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，因此，3个月的试验时间是合适的。

如选用兔子以外的其他动物，试验周期为1年。因为试验动物的原因而没有满足1年的试验周期要求，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：

1. 植入1天后进行肉眼观察

b) 如选用兔子，在植入后7天、4周及3个月后用裂隙灯显微镜进行观察。其他动物在植入后7天、4周、3个月、6个月和试验周期结束用裂隙灯显微镜观察。

观察内容至少包括以下方面：

——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，如适用；

——人工晶状体居中情况，如适用。

若需要，在裂隙灯显微镜检查时照相，并作为文件记录。

裂隙灯显微镜检查房水细胞和房水闪辉，用标准记分系统进行评分，例如葡萄膜炎命名标准工作组[3]。

其他裂隙灯显微镜检查项目（角膜，虹膜）用McDonald-Shadduck scoring记分系统[4]进行评分。

G.10.2摘出眼球评价

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因非眼部问题死亡的动物眼球。

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按b）中描述进行后续评价；或

b）摘出眼球后，立刻对其进行半剖开和完成其内部检查。如适用，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，然后对眼球的前节和后节进行组织病理学评价。

1. 带有人工晶状体的眼球若保存在固定液中会导致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

对从G.10.2b）得到的植入后人工晶状体或人工晶状体材料样品，用光学显微镜检查细胞（巨细胞、巨噬细胞等）、细胞残留和纤维蛋白沉积，特别是襻的固定点和任何定位孔内，如适用。

可行情况下，通过SEM观察表面沉积物和变化，通过SEM/EDX观察钙化情况以确定是否有Ca和P的存在。

与对照材料比较试验结果。

报告所有试验结果。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以下内容：

a) 试验材料的所有必需识别信息;

b) 本文件号;

c) 眼内人工晶状体的植入位置;

d) 试验结果，包括各自的测定结果和所采用的方法，如适用;

e) 与规定程序的偏离；

f) 试验过程中观察到的任何异常情况；

g) 活体试验的日期及随后分析的日期；

参考文献

[1] ISO/TS 22979：2017 Ophthalmic implants—Intraocular lenses—Guidance on assessment of the need for clinical investigation of intraocular lens design modifications

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

[3]The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group, Perspectives. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data—Results of the first international workshop. J. Ophthalmol. 2005, 140 pp.509-516

[4]McDONALD T.O., SHADDUCK J.A., Eye irritation. In: MARZULLI F.N., MAIBACH H.I., eds. Advances in Modern Toxicology, Volume IV: Dermatotoxicilogy and Pharmacilogy. Washington, D.C.: Hemisphere Publishing Corp; p. 139-191