



جمهوری اسلامی ایران  
Islamic Republic of Iran  
سازمان ملی استاندارد ایران

Iranian National Standardization Organization



استاندارد ملی ایران  
۲۲۵۱۴  
چاپ اول  
۱۳۹۶

INSO  
22514  
1st. Edition  
2018

Identical with  
ISO 15798:2013  
AMD1:2017

کاشتنی‌های چشمی -  
وسایل ویسکوز برای جراحی چشم

Ophthalmic implants-  
Ophthalmic viscosurgical devices

ICS: 11.040.70

سازمان ملی استاندارد ایران

تهران، ضلع جنوب غربی میدان ونک، خیابان ولیعصر، پلاک ۲۵۹۲

صندوق پستی: ۱۴۱۵۵-۶۱۳۹ تهران - ایران

تلفن: ۵-۸۸۸۷۹۴۶۱

دورنگار: ۸۸۸۸۷۱۰۳ و ۸۸۸۸۷۰۸۰

کرج، شهر صنعتی، میدان استاندارد

صندوق پستی: ۳۱۵۸۵-۱۶۳ کرج - ایران

تلفن: ۸-۳۲۸۰۶۰۳۱ (۰۲۶)

دورنگار: ۳۲۸۰۸۱۱۴ (۰۲۶)

رایانامه: [standard@isiri.gov.ir](mailto:standard@isiri.gov.ir)

وبگاه: <http://www.isiri.gov.ir>

**Iranian National Standardization Organization (INSO)**

No. 2592 Valiasr Ave., South western corner of Vanak Sq., Tehran, Iran

P. O. Box: 14155-6139, Tehran, Iran

Tel: + 98 (21) 88879461-5

Fax: + 98 (21) 88887080, 88887103

Standard Square, Karaj, Iran

P.O. Box: 31585-163, Karaj, Iran

Tel: + 98 (26) 32806031-8

Fax: + 98 (26) 32808114

Email: [standard@isiri.gov.ir](mailto:standard@isiri.gov.ir)

Website: <http://www.isiri.gov.ir>

## به نام خدا

### آشنایی با سازمان ملی استاندارد ایران

سازمان ملی استاندارد ایران به موجب بند یک ماده ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱ تنها مرجع رسمی کشور است که وظیفه تعیین، تدوین و نشر استانداردهای ملی (رسمی) ایران را به عهده دارد.

تدوین استاندارد در حوزه‌های مختلف در کمیسیون‌های فنی مرکب از کارشناسان سازمان، صاحب‌نظران مراکز و مؤسسات علمی، پژوهشی، تولیدی و اقتصادی آگاه و مرتبط انجام می‌شود و کوششی همگام با مصالح ملی و با توجه به شرایط تولیدی، فناوری و تجاری است که از مشارکت آگاهانه و منصفانه صاحبان حق و نفع، شامل تولیدکنندگان، مصرف‌کنندگان، صادرکنندگان و واردکنندگان، مراکز علمی و تخصصی، نهادها، سازمان‌های دولتی و غیردولتی حاصل می‌شود. پیش‌نویس استانداردهای ملی ایران برای نظرخواهی به مراجع ذی‌نفع و اعضای کمیسیون‌های مربوط ارسال می‌شود و پس از دریافت نظرها و پیشنهادهای در کمیته ملی مرتبط با آن رشته طرح و در صورت تصویب، به عنوان استاندارد ملی (رسمی) ایران چاپ و منتشر می‌شود.

پیش‌نویس استانداردهایی که مؤسسات و سازمان‌های علاقه‌مند و ذی‌صلاح نیز با رعایت ضوابط تعیین شده تهیه می‌کنند در کمیته ملی طرح، بررسی و در صورت تصویب، به عنوان استاندارد ملی ایران چاپ و منتشر می‌شود. بدین ترتیب، استانداردهایی ملی تلقی می‌شود که بر اساس مقررات استاندارد ملی ایران شماره ۵ تدوین و در کمیته ملی استاندارد مربوط که در سازمان ملی استاندارد ایران تشکیل می‌شود به تصویب رسیده باشد.

سازمان ملی استاندارد ایران از اعضای اصلی سازمان بین‌المللی استاندارد (ISO)<sup>۱</sup>، کمیسیون بین‌المللی الکتروتکنیک (IEC)<sup>۲</sup> و سازمان بین‌المللی اندازه‌شناسی قانونی (OIML)<sup>۳</sup> است و به عنوان تنها رابط<sup>۴</sup> کمیسیون کدکس غذایی (CAC)<sup>۵</sup> در کشور فعالیت می‌کند. در تدوین استانداردهای ملی ایران ضمن توجه به شرایط کلی و نیازمندی‌های خاص کشور، از آخرین پیشرفت‌های علمی، فنی و صنعتی جهان و استانداردهای بین‌المللی بهره‌گیری می‌شود.

سازمان ملی استاندارد ایران می‌تواند با رعایت موازین پیش‌بینی شده در قانون، برای حمایت از مصرف‌کنندگان، حفظ سلامت و ایمنی فردی و عمومی، حصول اطمینان از کیفیت محصولات و ملاحظات زیست‌محیطی و اقتصادی، اجرای بعضی از استانداردهای ملی ایران را برای محصولات تولیدی داخل کشور و/یا اقلام وارداتی، با تصویب شورای عالی استاندارد، اجباری کند. سازمان می‌تواند به منظور حفظ بازارهای بین‌المللی برای محصولات کشور، اجرای استانداردهای کالاهای صادراتی و درجه‌بندی آن را اجباری کند. همچنین برای اطمینان بخشیدن به استفاده‌کنندگان از خدمات سازمان‌ها و مؤسسات فعال در زمینه مشاوره، آموزش، بازرسی، ممیزی و صدور گواهی سیستم‌های مدیریت کیفیت و مدیریت زیست‌محیطی، آزمایشگاه‌ها و مراکز واسنجی (کالیبراسیون) وسایل سنجش، سازمان ملی استاندارد این‌گونه سازمان‌ها و مؤسسات را بر اساس ضوابط نظام تأیید صلاحیت ایران ارزیابی می‌کند و در صورت احراز شرایط لازم، گواهینامه تأیید صلاحیت به آن‌ها اعطا و بر عملکرد آن‌ها نظارت می‌کند. ترویج دستگاه بین‌المللی یکاها، واسنجی وسایل سنجش، تعیین عیار فلزات گرانبها و انجام تحقیقات کاربردی برای ارتقای سطح استانداردهای ملی ایران از دیگر وظایف این سازمان است.

- 
- 1- International Organization for Standardization
  - 2- International Electrotechnical Commission
  - 3- International Organization for Legal Metrology (Organisation Internationale de Metrologie Legals)
  - 4- Contact point
  - 5- Codex Alimentarius Commission

## کمیسیون فنی تدوین استاندارد

### «کاشتنی‌های چشمی - وسایل ویسکوز برای جراحی چشم»

#### رئیس:

صیادی، سعید

(کارشناسی ارشد الکترونیک)

#### سمت و/یا محل اشتغال:

مدیر عامل - شرکت بهساز طب

#### دبیر:

ضیاءپور، یونس

(کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی)

کارشناس - شرکت طب سنجش البرز

#### اعضا: (اسامی به ترتیب حروف الفبا)

ایقانی، مهرناز

(کارشناسی مهندسی برق)

کارشناس - شرکت بهینه آزمای پارسین

بادامچی، مهرا

(کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی)

رئیس اداره تجهیزات پزشکی - وزارت صنعت معدن و تجارت

بخشی، سامیه

(کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی)

کارشناس کنترل کیفیت - شرکت مهرآزم

بهارلو، مهین

(کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی)

کارشناس - شرکت فجر شاهد

ثمری، حضرتقلی

(کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی)

کارشناس - شرکت مترا

رئوف، مینا

(کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی)

مسئول تجهیزات پزشکی - بیمارستان محب کوثر

ضیاءپور، الیاس

(کارشناسی شیمی)

مدیرعامل - شرکت طب سنجش البرز

اعضا: (اسامی به ترتیب حروف الفبا)

سمت و/یا محل اشتغال:

کارشناس مسئول گروه پژوهشی مهندسی پزشکی - پژوهشگاه استاندارد

فرجی، رحیم

(کارشناسی ارشد شیمی)

چشم پزشکی - بیمارستان فوق تخصصی چشم پزشکی بینا

قاضی نور، فاطمه

(جراح و متخصص چشم - فلوشیپ قرنیه)

کارشناس - شرکت کیفیت گستر سبز

کوهستانی، سپیده

(کارشناسی ارشد الکترونیک)

رئیس آزمایشگاه مرجع گروه پژوهشی مهندسی پزشکی - پژوهشگاه استاندارد

معینیان، سید شهاب

(دکتری مهندسی پزشکی - بیومتریال)

سرپرست بازاریابی و پشتیبانی - شرکت ولیان دارو

مظفری، آرش

(پزشک عمومی)

ویراستار:

کارشناس مسئول گروه پژوهشی مهندسی پزشکی - پژوهشگاه استاندارد

فرجی، رحیم

(کارشناسی ارشد شیمی)

## فهرست مندرجات

صفحه	عنوان
ز	پیش‌گفتار
۱	۱ هدف و دامنه کاربرد
۱	۲ مراجع الزامی
۳	۳ اصطلاحات و تعاریف
۶	۴ عملکرد مورد نظر
۶	۵ ملاحظات طراحی
۱۱	۶ ارزیابی طراحی
۱۵	۷ سترون‌سازی
۱۶	۸ پایداری محصول
۱۷	۹ یکپارچگی و عملکرد سامانه تحویل
۱۷	۱۰ بسته‌بندی
۱۷	۱۱ اطلاعاتی که باید توسط تولیدکننده ارائه شود
۱۹	پیوست الف (الزامی) آزمون کاشت داخل چشمی
۲۳	پیوست ب (آگاهی‌دهنده) تعداد بیماران برای بازرسی بالینی فشار داخل چشمی
۲۵	کتاب‌نامه

## پیش‌گفتار

استاندارد «کاشتنی‌های چشمی- وسایل ویسکوز برای جراحی چشم» که پیش‌نویس آن در کمیسیون‌های مربوط تهیه و تدوین شده است، در ۱۷۳۲مین اجلاس کمیته ملی استاندارد مهندسی پزشکی مورخ ۱۳۹۶/۱۲/۲۲ تصویب شد. اینک این استاندارد به استناد بند یک ماده ۳ قانون اصلاح قوانین و مقررات مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران، مصوب بهمن ماه ۱۳۷۱، به عنوان استاندارد ملی ایران منتشر می‌شود.

استانداردهای ملی ایران بر اساس استاندارد ملی ایران شماره ۵ (استانداردهای ملی ایران- ساختار و شیوه نگارش) تدوین می‌شوند. برای حفظ همگامی و هماهنگی با تحولات و پیشرفت‌های ملی و جهانی در زمینه صنایع، علوم و خدمات، استانداردهای ملی ایران در صورت لزوم تجدیدنظر خواهند شد و هر پیشنهادی که برای اصلاح و تکمیل این استانداردها ارائه شود، هنگام تجدیدنظر در کمیسیون‌های مربوط مورد توجه قرار خواهد گرفت. بنابراین، باید همواره از آخرین تجدیدنظر استانداردهای ملی ایران استفاده کرد.

این استاندارد ملی بر مبنای پذیرش استاندارد بین‌المللی زیر به روش «معادل یکسان» تهیه و تدوین شده و شامل ترجمه تخصصی کامل متن آن به زبان فارسی می‌باشد و معادل یکسان استاندارد بین‌المللی مذکور است:

ISO 15798:2013+AMD1:2017 – Ophthalmic implants – Ophthalmic viscosurgical devices

## کاشتنی‌های چشمی - وسایل ویسکوز برای جراحی چشم

### ۱ هدف و دامنه کاربرد

هدف از تدوین این استاندارد ملی تعیین الزاماتی در خصوص وسایل ویسکوز برای جراحی چشم (OVD)<sup>۱</sup> که قرار است در خلال جراحی قسمت قدامی چشم انسان مورد استفاده قرار گیرند، می‌باشد. OVDها رده‌ای از کاشتنی‌های جراحی غیرفعال هستند که دارای خواص ویسکوز و/یا ویسکوزکشسانی<sup>۲</sup> می‌باشند. OVDها برای ایجاد و حفظ فضای کافی به منظور محافظت از بافت‌های داخل چشمی و امکان دستکاری این بافت‌ها در طی جراحی، طراحی شده‌اند.

در این استاندارد ملی، الزاماتی برای ایمنی در خصوص عملکرد مورد نظر، ملاحظات طراحی، ارزیابی بالینی و پیش بالینی، سترونی، بسته‌بندی محصول، برچسب‌گذاری و اطلاعات ارائه شده از سوی تولیدکننده این وسایل، تعیین شده است.

### ۲ مراجع الزامی

در مراجع زیر ضوابطی وجود دارد که در متن این استاندارد به صورت الزامی به آن‌ها ارجاع داده شده است. بدین ترتیب، آن ضوابط جزئی از این استاندارد محسوب می‌شوند. در صورتی که به مرجعی با ذکر تاریخ انتشار ارجاع داده شده باشد، اصلاحیه‌ها و تجدیدنظرهای بعدی آن برای این استاندارد الزام‌آور نیست. در مورد مرجعی که بدون ذکر تاریخ انتشار به آن‌ها ارجاع داده شده است، همواره آخرین تجدیدنظر و اصلاحیه‌های بعدی برای این استاندارد الزام‌آور است.

استفاده از مراجع زیر برای این استاندارد الزامی است:

۱-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۲-۷۲۱۶: ارزیابی زیست‌شناختی وسایل پزشکی - قسمت ۲: الزامات بهزیستی حیوانات

۲-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱-۶۹۴۶: سترون‌سازی محصولات بهداشتی - پرتودهی - قسمت ۱: الزامات توسعه، صحت‌گذاری و کنترل متداول فرآیند سترون‌سازی برای وسایل پزشکی

۳-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۲-۶۹۴۶: سترون‌سازی محصولات بهداشتی - پرتودهی - قسمت ۲: استقرار دز سترون‌سازی

۴-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۳-۶۹۴۶: سترون‌سازی محصولات بهداشتی - پرتودهی - قسمت ۳: راهنمایی در مورد دزسنجی

---

1 - Ophthalmic Viscosurgical Devices  
2 - Viscoelastic



- ۵-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱-۱۳۷۰۵: بسته‌بندی نهایی وسایل پزشکی سترون شده - قسمت ۱: الزامات مواد، سیستم‌های حافظ سترونی و سیستم‌های بسته‌بندی
- ۶-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱-۹۴۱۴: فرآوری اسپتیک محصولات مراقبت بهداشتی - قسمت ۱: الزامات کلی
- ۷-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱۴۳۶۱: بررسی بالینی وسایل پزشکی برای سوژه‌های انسانی - کاربست خوب بالینی
- ۸-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱۸۱۸۸: کاشتنی‌های جراحی غیرفعال - الزامات عمومی
- ۹-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱۲۱۳۶: وسایل پزشکی - کاربرد مدیریت ریسک در وسایل پزشکی
- ۱۰-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱-۸۶۲۹: وسایل پزشکی - نمادهای مورد استفاده در نشانه‌گذاری وسایل پزشکی، نشانه‌گذاری و ارائه اطلاعات - قسمت ۱: الزامات عمومی
- ۱۱-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۲-۸۶۲۹: وسایل پزشکی - نمادهای مورد استفاده در برچسب‌های وسایل پزشکی، برچسب‌گذاری و اطلاعات ارائه شده - قسمت ۲: توسعه نماد، انتخاب و صحت‌گذاری
- ۱۲-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱-۱۳۹۲۰: سترون‌سازی محصولات مراقبت بهداشتی - حرارت مرطوب - قسمت ۱: الزامات مورد نیاز جهت توسعه، صحت‌گذاری و کنترل معمول فرآیند سترون‌سازی وسایل پزشکی
- ۱۳-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۱-۱۱۲۳۰: کاربرد بافت‌های دامی و مشتقات آن‌ها در تجهیزات پزشکی - قسمت ۱: کاربرد مدیریت ریسک
- ۱۴-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۲-۱۱۲۳۰: کاربرد بافت‌های دامی و مشتقات آن‌ها در تجهیزات پزشکی - قسمت ۲: کنترل منبع‌یابی، جمع‌آوری و جابجایی
- ۱۵-۲ استاندارد ملی ایران شماره ۳-۱۱۲۳۰: کاربرد بافت‌های دامی و مشتقات آن‌ها در تجهیزات پزشکی - قسمت ۳: تایید حذف و یا غیرفعال‌سازی ویروس‌ها و عوامل TSE
- 2-16** ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk anagement process
- 2-17** ISO 10993-6, Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation
- 2-18** ISO 10993-9, Biological evaluation of medical devices — Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
- 2-19** ISO 10993-16, Biological evaluation of medical devices — Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
- 2-20** ISO 11135-1, Sterilization of health care products — Ethylene oxide — Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- 2-21** EN 980, Symbols for use in the labelling of medical devices

2-22 EN 1041, Information supplied by the manufacturer of medical devices

۳ اصطلاحات و تعاریف

در این استاندارد ملی اصطلاحات و تعاریف زیر کاربرد دارند:

۱-۳

قدرمطلق ویسکوزیته مختلط

**absolute complex viscosity**

$$|\eta^*| = [(\eta')^2 + (\eta'')^2]^{0.5}$$

مقدار قدرمطلق ویسکوزیته مختلط (۲-۳)

یادآوری ۱- یکای قدرمطلق ویسکوزیته مختلط ، پاسکال ثابته است (Pa.s)

۲-۳

ویسکوزیته مختلط

**complex viscosity**

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

ویسکوزیته از دو مولفه، یکی مولفه ویسکوز  $\eta'$  و دیگری مولفه کشسان  $\eta''$  تشکیل شده است. ضریب  $i$  یک عدد موهومی است که بصورت  $i = (-1)^{0.5}$  تعریف می شود.

۳-۳

سامانه تحویل

**delivery system**

محفظه درزبندی شده ای که محصول به همراه سائز اجزاء آن در داخل این محفظه عرضه و به منظور تعبیه نمودن محصول در داخل چشم فراهم شده است.

۴-۳

کشسانی

**elasticity**

تمایل یک جسم به بازگشت به شکل و حالت اولیه خود، پس از تغییر شکل

یادآوری ۱- از نظر کمی، کشسانی بصورت تنش (نیروی ایجاد شده در داخل جسم) تقسیم بر کرنش (تغییر در ابعاد جسم) تعریف می شود.

۵-۳

نمونه انسانی با پیگیری ناموفق

### lost to follow-up subject

نمونه انسانی که فرم نهائی گزارش موردی پس از انجام عمل جراحی، برای او تهیه نشده و علی‌رغم پیگیری‌های گسترده از طریق تماس تلفنی و مکاتبه به منظور تعیین نتیجه نهایی بالینی، تماس با وی میسر نگردیده است.

یادآوری ۱- نمونه‌های انسانی فوت شده در این دسته‌بندی قرار نمی‌گیرند.

۶-۳

وسیله ویسکوز برای جراحی چشم

### Ophthalmic Viscosurgical Device

#### OVD

یک اصطلاح عمومی برای نامیدن طیف وسیعی از مواد با خواص ویسکوز و/یا ویسکوزکشسان که به منظور ایجاد و حفظ فضای لازم برای محافظت از بافت‌های داخل چشم و امکان دستکاری این بافت‌ها در طی جراحی قسمت قدامی چشم انسان، طراحی شده‌اند.

۷-۳

ظرف اولیه

### primary container

ویال یا سرنگی که حاوی OVD است.

یادآوری ۱- این ظرف بخشی از سامانه تحویل می‌باشد.

۸-۳

جزء فعال رئولوژیکی

### rheologically active component

آمیزه<sup>۱</sup> یا مخلوطی از چند آمیزه در OVD نهایی که به آن خاصیت ویسکوز و/یا ویسکوزکشسان می‌دهد.

---

1 - Compound

۹-۳

### ویسکوزیته برشی

#### shear viscosity

تمایل سیال به مقاومت در برابر شارش هنگامی که در معرض تنش قرار می‌گیرد.

یادآوری ۱- بصورت کمی، ویسکوزیته برشی برابر است با خارج قسمت تنش برشی تقسیم بر نرخ برشی، در فرآیند برش پایا.

یادآوری ۲- یکای ویسکوزیته برشی پاسکال ثانیه (Pa.s) است که به صورت متعارف بر حسب میلی‌پاسکال ثانیه (mPa.s) محاسبه می‌شود.

یادآوری ۳- نرخ برشی، گرادیان سرعت در یک سیال جاری است که با یکای  $S^{-1}$  (بر ثانیه) بیان می‌شود.

یادآوری ۴- ویسکوزیته برشی تقسیم بر چگالی محلول، ویسکوزیته جنبشی را بدست می‌دهد که معیار تاثیر لختی (مثلاً گرانش) بر ویسکوزیته یک سیال می‌باشد.

۱۰-۳

### محافظ سترون

#### sterile barrier

بسته‌بندی درز بندی شده، حاوی محصول و سامانه تحویل که در خلال نقل و انتقال و انبارش سترونی را حفظ می‌نماید.

۱۱-۳

### ظرف انبارش

#### storage container

بخشی از بسته‌بندی حاوی محافظ سترونی که در طی نقل و انتقال و انبارش قرار است از وسیله محافظت نماید.

۱۲-۳

### ویسکوز کشسانی

#### viscoelasticity

مشخصه‌ای از یک سیال که هر دو ویژگی ویسکوز بودن و کشسان بودن را دارد.

یادآوری ۱- مدول ویسکوز  $G''$ ، اغلب تحت عنوان مدول اتلاف<sup>۱</sup> و مدول کشسان  $G'$ ، اغلب تحت عنوان مدول ذخیره<sup>۲</sup> شناخته می‌شوند. یکای هر دو مدول پاسکال (Pa) می‌باشد. ترکیب این مدول‌ها می‌تواند بیانگر کشسانی OVD باشد (به زیربند ۵-۳-۵ مراجعه شود)

۱۳-۳

### ویسکوزیته برشی صفر

#### zero shear viscosity

ویسکوزیته ثابت<sup>۳</sup> به ازای نرخ برشی نزدیک به صفر در نمودار لگاریتمی ویسکوزیته بر حسب نرخ برشی. یادآوری ۱- یکای ویسکوزیته برشی صفر، پاسکال ثانیه (Pa.s) است که بطور متعارف بر حسب میلی‌پاسکال ثانیه (mPa.s) یا لگاریتم ویسکوزیته برشی صفر بیان می‌شود.

### ۴ عملکرد مورد نظر

الزامات عمومی مربوط به عملکرد مورد نظر کاشتنی‌های جراحی غیرفعال، مندرج در استاندارد ملی ۱۸۱۸۸ باید به کار برده شوند. علاوه بر این تولیدکننده باید مشخصه‌های کارکردی OVD را در خصوص موارد ذیل شرح داده و مستند نماید.

الف- ترکیبات شیمیایی؛

ب- خواص رئولوژیک؛

پ- عملکرد آن در محافظت از لایه درون عروقی قرنیه.<sup>۴</sup>

### ۵ ملاحظات طراحی

#### ۱-۵ کلیات

الزامات عمومی کاشتنی‌های جراحی غیرفعال، مندرج در استاندارد ملی ۱۸۱۸۸ باید به کار برده شوند. یادآوری- آزمون‌های شرح داده شده در این استاندارد فقط برای ارزیابی کیفیت مواد کاربرد دارند و لزوماً به عنوان یک برنامه روتین کنترل/تضمین کیفیت برآورد نمی‌شود.

خلوص آب مورد استفاده باید معادل آب مورد استفاده در تزریق باشد.

ارزیابی ریسک باید مطابق با استاندارد ملی ۱۲۱۳۶ انجام شود.

- 
- 1 - Loss modulus
  - 2 - Storage modulus
  - 3 - Plateau
  - 4 - Corneal endothelium

## ۲-۵ مشخصه یابی اجزاء

تولیدکننده باید تمامی اجزاء فعال رئولوژیکی مورد استفاده در محصول را بصورت کمی و کیفی شرح دهد. مواد اولیه مورد استفاده در تولید محصول باید به صورت کمی تعیین و به همراه مشخصه‌های کیفی آنها فهرست شوند. این موارد باید با استانداردهای مرتبط شناخته شده، هر جا که ممکن باشد، مطابقت داشته باشند.

اگر جزء فعال رئولوژیکی، از منابع حیوانی استخراج شده باشد، الزامات مندرج در استانداردهای ملی ۱-۱۱۲۳۰، ۲-۱۱۲۳۰ و ۳-۱۱۲۳۰ کاربرد دارد.

اگر جزء فعال رئولوژیکی، یک پلیمر سنتز شده با جرم ملکولی بالا باشد، زیرواحدهای تشکیل دهنده آن باید از لحاظ شیمیایی معرفی و پیوندهای بین آنها باید تشریح شوند. هر گونه پیوند عرضی<sup>۱</sup> نیز باید شرح داده شود.

## ۳-۵ مشخصه یابی محصول نهایی

### ۱-۳-۵ کلیات

تمامی الزامات آزمون مندرج در زیربندهای ۲-۳-۵ تا ۱۲-۳-۵ باید بر روی محصول سترون شده نهایی انجام شوند. خواص اپتیکی و رئولوژیکی OVDها، آن دسته از مشخصه‌های فیزیکی هستند که عملکرد آن‌ها را طی عمل جراحی چشم تعیین می‌کنند. بنابراین شرح دقیق و کامل خواص فیزیکی ارائه شده در ذیل ضروری می‌باشد. خواص رئولوژیک باید تحت شرایط مرتبط و مورد انتظار در خلال استفاده، اندازه‌گیری و گزارش شود.

### ۲-۳-۵ قدرمطلق ویسکوزیته مختلط

نمودار لگاریتم قدرمطلق ویسکوزیته مختلط نسبت به لگاریتم بسامد نوسان باید ترسیم شود تا بطور همزمان مقاومت در برابر جریان و تغییر شکل پدید آمده در فرمولاسیون OVD را نشان دهد. در بسامدهای بسیار پایین قدرمطلق ویسکوزیته مختلط به ویسکوزیته برشی صفر میل می‌کند.

یادآوری - ویسکوزیته مختلط، در صورت امکان، بهتر است در گستره بسامدی ( $10^{-3}$  تا  $10^3$ ) هرتز تعیین شود. برای محصولات با ویسکوزیته بسیار بالا، (بیشتر از  $2 \times 10^4$  Pa.s)، بسامدهای کمتر از  $0.1$  هرتز برای نشان دادن ویسکوزیته برشی صفر مورد نیاز است.

---

1 - Cross linking

### ۳-۳-۵ آلاینده‌های بیولوژیکی و شیمیایی

تمامی آلاینده‌های شیمیایی و بیولوژیکی باید معرفی و خطرات بالقوه آن‌ها برای چشم باید با استفاده از آنالیز ریسک تعیین گردند. برای مواد اولیه با منشاء بیولوژیک، این آلاینده‌ها می‌توانند شامل پروتئین‌ها، نوکلئیک اسیدها یا سایر مواد بیولوژیک باشند. آلاینده‌های استخراج شده از مواد موجود در منابع اصلی یا فرآیندهای تولید، مثلاً عوامل ایجاد پیوند عرضی، آنتی‌اکسیدان‌ها باید در صورت امکان معرفی شده و غلظت آنها در محصول نهایی باید گزارش شود.

آلاینده‌ها باید با استفاده از روش‌های تحلیلی استاندارد، اگر در دسترس باشند، تعیین و تمامی روش‌ها باید شرح داده شوند. حدود آلاینده‌های شناخته شده باید تنظیم و درج شود. در خلال ارزیابی ایمنی، آزمون اثرات بیولوژیک این قبیل آلاینده‌ها الزامی است، اگر انجام آن در آنالیز ریسک ضروری تشخیص داده شده باشد.

یادآوری - قطرات روانکار سیلیکونی استخراج شده از سرنگ، یکی از آلاینده‌های رایج می‌باشند که اغلب با حباب‌های هوا یا ریز ذرات اشتباه گرفته می‌شوند. آلوده شدن محصول از این محل باید در ارزیابی ریسک لحاظ شود.

### ۴-۳-۵ غلظت

غلظت هر یک از اجزاء فعال رئولوژیکی باید بر حسب وزن مواد به ازاء واحد حجم محلول گزارش شود. چون روش آزمون ممکن است بر غلظت واقعی گزارش شده اثر بگذارد، روش‌های استاندارد فیزیکی و شیمیایی استفاده شده باید تشریح شوند.

### ۵-۳-۵ کشسانی

خصیصه کشسانی یک OVD باید در همان بسامدهایی که برای تعیین ویسکوزیته مختلط استفاده شده‌اند و حداقل تا بسامد ۱۰۰ هرتز باید نشان داده شود. اندازه‌گیری‌ها باید در دمای  $C \pm 2^{\circ}$  تا  $C \pm 25^{\circ}$  انجام شوند. تجهیزات اندازه‌گیری و سایر شرایط اندازه‌گیری باید مستند شوند. هم مدول ویسکوز لگاریتمی  $G''$  و هم مدول کشسان لگاریتمی  $G'$  باید نسبت به بسامد لگاریتمی ترسیم شوند. داده‌ها همچنین می‌توانند بصورت درصد کشسانی نسبت به بسامد لگاریتمی شوند مثلاً  $100 \times [G' / (G' + G'')]$  نسبت به بسامد لگاریتمی.

### ۶-۳-۵ توزیع جرم مولکولی

اگر جزء فعال رئولوژیکی OVD یک پلیمر است، جرم مولکولی نسبی میانگین جرم<sup>۱</sup> باید گزارش شود.

1 - Mass average relative molecular mass

می‌دانیم که اغلب OVDها حاوی پلیمرهای با جرم مولکولی بالا و بس‌پراکنده<sup>۱</sup> هستند که توزیع جرم مولکولی ممکن است پیچیده باشد. در چنین شرایطی تولیدکننده باید آزمون‌های تکمیلی لازم جهت فراهم آوردن توضیح کافی برای توزیع جرم مولکولی اجزاء را انجام داده و گزارش نماید. هر جا که امکان‌پذیر باشد باید از روش‌های استاندارد استفاده شود.

#### ۷-۳-۵ اسمولالیته

تولیدکننده باید گستره اسمولالیته OVD را تعیین و مستند نماید. اسمولالیته محصول نهایی نباید کمتر از ۲۰۰ mOsm/kg یا بیشتر از ۴۰۰ mOsm/kg باشد. اسمولالیته باید با استفاده از یک اسمزسنج کریوسکوپیک<sup>۲</sup> یا اسمزسنج فشار بخار تحت شرایط استاندارد، اندازه‌گیری شود.

#### ۸-۳-۵ ریز ذرات

از طریق ارزیابی ریسک، پتانسیل آلوده شدن محصول توسط ریز ذره‌ها یا تشکیل ریز ذره‌ها در محصول در خلال تولید، شرایط مورد انتظار در طی نقل و انتقال و انبارش و در خلال استفاده از محصول، باید برآورد شود. بویژه پتانسیل تجمع<sup>۳</sup>، پلیمری شدن و چسبیدن ذرات به بافت چشمی باید در نظر گرفته شود.

یادآوری- ریسک تشکیل میکروژل در OVDهای حاوی پلیمرهای سنتز شده به مراتب بیشتر و محتمل‌تر است و شناسایی و تعیین مقدار آن دشوار می‌باشد.

تولیدکننده باید خطرات بالقوه مرتبط با هر نوع ذره مشخص شده در ارزیابی ریسک را شناسایی و معرفی نماید.

تولیدکننده باید نوع، گستره اندازه‌ها و سطوح ریزذرات موجود را با استفاده از یک صحنه‌گذاری شده مشخص نماید.

یک حد برای تمامی ذرات موجود (مثلاً  $\geq 10\mu\text{m}$  و  $\geq 25\mu\text{m}$ )، و یک حد برای هر نوع از ذرات که توسط آنالیز ریسک یک خطر بالقوه برای چشم، به حساب می‌آیند، تعیین و سطوح مجاز تعیین شده توسط مشخصه‌های کلی ذرات باید مشخص شده و توجیهات کافی برای این حدود باید مستند شود.

#### ۹-۳-۵ pH

pH محصول نهایی باید توسط یک pH متر کالیبره در دمای  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  اندازه‌گیری شود. pH محصول باید بین ۶٫۸ و ۷٫۶ باشد.

1 - Polydisperse  
2 - Cryoscopic osmometer  
3 - Aggregation



**یادآوری - pH** متر باید مجهز به الکتروود مناسب برای محلول‌های با ویسکوزیته بالا باشد. pH محصول به منظور جلوگیری از صدمه دیدن سلول‌های اندوتلیال قرنیه ای باید نزدیک به pH زلالیه باشد (pH ۷/۳۸). مطالعات در شرایط آزمایشگاهی<sup>۱</sup> نشان داده است که گستره pH قابل تحمل بافت اندوتلیوم با افزایش زمان در معرض قرارگیری، محدودتر می‌شود.

### ۱۰-۳-۵ ضریب شکست

ضریب شکست بین هوا و OVD باید توسط شکست‌سنج در دمای  $C \pm 2^{\circ}$  تا  $C \pm 25^{\circ}$  اندازه‌گیری شود. طول موجی که در آن ضریب شکست مشخص شده است باید اظهار شود.

### ۱۱-۳-۵ ویسکوزیته برشی

ویسکوزیته برشی محصول به همان گونه که برای مصرف کننده نهایی تهیه شده است و برای گستره نرخ‌های برشی که در خلال استفاده عادی وسیله احتمال رخداد آنها وجود دارد، باید اندازه‌گیری شود. اندازه‌گیری‌ها باید در دمای  $C \pm 2^{\circ}$  تا  $C \pm 25^{\circ}$  انجام شوند. نتایج آزمون، تجهیزات و شرایط اندازه‌گیری باید مستندسازی شوند.

**یادآوری -** گستره نرخ برشی از مقدار  $s^{-1} 0/01$  در یک کران، تقریباً معادل برش صفر، هنگامی که سیال ویسکوزکشسان ثابت است برای مثال در اتاقک قدامی چشم<sup>۲</sup>، و نرخ برشی تقریباً  $s^{-1} 1000$  در کران دیگر، تقریباً معادل شرایطی که سیال ویسکوزکشسان از طریق کانولا به داخل چشم تزریق می‌شود، پیشنهاد می‌گردد. می‌دانیم که اندازه‌گیری نرخ برشی برای محصولات با ویسکوزیته پایین در نرخ‌های برشی بسیار پایین دشوار و مشکل‌ساز است. در چنین مواردی می‌توان ویسکوزیته را در نرخ‌های برشی  $s^{-1} 1000$  تا کمترین نرخ برشی که در آن عملاً بتوان ویسکوزیته را تعیین کرد اندازه‌گیری نمود. برای محصولات با ویسکوزیته خیلی بالا (بیشتر از  $Pa.s \times 10^3$ )، ممکن است نرخ‌های برشی کمتر از  $s^{-1} 0/01$  برای تعیین ویسکوزیته برشی صفر مورد نیاز باشند.

رابطه بین ویسکوزیته و نرخ برشی باید بر روی نمودار استاندارد لگاریتمی به صورت منحنی لگاریتم ویسکوزیته نسبت به لگاریتم نرخ برشی بصورت گرافیکی ارائه شود. ویسکوزیته برشی صفر بصورت ویسکوزیته ثابت در نرخ برشی متمایل به صفر تعیین می‌شود. برای ترکیبات با ویسکوزیته بالا، اندازه‌گیری بوسیله رئومتر با تنش کنترل شده<sup>۳</sup> ارجح است.

### ۱۲-۳-۵ ضریب عبور طیفی

ضریب عبور طیفی<sup>۴</sup> باید در گستره nm ۳۰۰ تا nm ۱۱۰۰ ثبت شود. نتایج باید بصورت گرافیکی ارائه شوند. نمودار درصد عبور بر حسب طول موج باید ترسیم شود.

1 - In vitro  
2 - Anterior chamber  
3 - Controlled stress rheometer  
4 - Spectral transmittance

## ۶ ارزیابی طراحی

### ۱-۶ کلیات

الزامات مربوط به ارزیابی کاشتنی‌های جراحی غیرفعال، مندرج در استاندارد ملی ۱۸۱۸۸ باید به کار برده شوند.

### ۲-۶ ارزیابی ایمنی بیولوژیک

#### ۱-۲-۶ کلیات

روش اجرایی ارزیابی ایمنی بیولوژیک یک OVD باید با انجام ارزیابی ریسک، که مطابق با استاندارد ملی ۱۲۱۳۶ اجرا و مستند شده است، آغاز گردد. نتایج آنالیز ریسک باید آزمون‌های مورد نیاز جهت ارزیابی ایمنی بیولوژیک یک OVD را مشخص نماید.

برای OVD های حاوی مواد با منبع حیوانی، الزامات آنالیز و مدیریت ریسک مندرج در استانداردهای ملی ۱-۱۱۲۳۰، ۲-۱۱۲۳۰ و ۳-۱۱۲۳۰ باید به کار برده شوند.

برای تمامی OVD ها، الزامات ارزیابی ایمنی بیولوژیکی مندرج در استاندارد ISO 10993-1 به همراه الزامات ویژه زیر باید به کار برده شوند.

علاوه بر آزمون‌های زیست‌سازگاری مشخص شده در استاندارد ISO 10993-1 و مشخص شده در آنالیز ریسک، تمامی آزمون‌های زیر نیز باید در انتخاب آزمون‌ها جهت ارزیابی ایمنی بیولوژیکی یک OVD در نظر گرفته شوند.

**یادآوری ۱-OVD** ها بر اساس کاربردهای بالینی نوعی در قسمت قدامی چشم، بعنوان «وسایل کاشتنی، بافت/استخوان» رده-بندی شده‌اند. آزمون‌های این رده و سایر رده‌های وسایل مشخص شده در جدول ۱ استاندارد ISO 10993-1 تنها برای راهنمایی بوده و بیانگر حداکثر و حداقل الزامات آزمون نمی‌باشند.

**یادآوری ۲-** ممکن است بتوان آزمون‌های زیست‌سازگاری را ادغام و در نتیجه تعداد حیوانات مورد نیاز برای آزمون را کاهش داد. دو آزمون را می‌توان بطور همزمان بر روی یک حیوان انجام داد به شرطی که حیوان تحت آزمون، در معرض درد و رنج بیش از حد قرار نگیرد.

#### ۲-۲-۶ آزمون اندوتوکسین‌های باکتریایی

OVD باید برای وجود اندوتوکسین‌های باکتریایی با استفاده از آزمون LAL<sup>۱</sup> و مطابق با فارماکوپه دارای کاربرد ارزیابی گردد (به کتاب‌نامه مراجعه شود). هر محصولی که میزان اندوتوکسین باکتریایی آن از ۰/۲ واحد اندوتوکسین (EU) به ازاء هر میلی‌لیتر بیشتر شود، الزامات آزمون را برآورده نمی‌کند.

1 - Limulus Amoebocyte lysate

### ۳-۲-۶ پاکسازی اتاقک قدامی چشم از باقیمانده OVD

در حال حاضر که مقالات و مطالعات کافی در دسترس نمی‌باشد، نرخی که در آن اتاقک قدامی چشم پاک شده از باقیمانده‌های محصول تلقی می‌شود باید از طریق شبکه ترابکولار<sup>۱</sup> و با استفاده از یک روش آزمون مناسب، مانند نشان‌دار کردن توسط رادیویزوتوپ یا فلوروسانس، تعیین و گزارش شود.

### ۴-۲-۶ تجزیه و تاکسی کوکینتیک

در حال حاضر که مقالات و مطالعات کافی در خصوص پایان کار OVD در دسترس نیست، تولیدکننده در خصوص مسیر حذف، دگرگونی زیستی<sup>۲</sup> و آنچه که از کاتابولیک اجزاء ناشی شده و بر جا می‌ماند، باید شواهدی را فراهم نماید. در خصوص تجزیه و تاکسی کوکینتیک، الزامات مندرج در استانداردهای ISO 10993-9 و ISO 10993-16 باید به کار برده شوند.

### ۵-۲-۶ ارزیابی تورم و فشار داخل چشمی

یک آزمون برای پاسخ‌های تورمی و فشار داخل چشمی (IOP)<sup>۳</sup> باید انجام شود تا OVD آزمون با OVD کنترل بر اساس روش اجرایی مندرج در پیوست الف مقایسه شود. OVD کنترل باید بصورت گسترده، حداقل برای ۵ سال مورد استفاده قرار گرفته و در ارتباط با مواد، هیچ‌گونه عوارض جانبی<sup>۴</sup> قابل توجهی طی این مدت نباید گزارش شده باشد.

الزامات عمومی مربوط به آزمون‌های کاشتنی‌های مندرج در استاندارد ISO 10993-6 باید به کار برده شوند. الزامات ویژه در خصوص کاشتنی‌های داخل چشمی در پیوست الف ارائه شده است.

اگر OVD آزمون باعث تورم بیشتر یا طولانی‌تر یا افزایش IOP چشمگیرتری نسبت به OVD مورد استفاده به عنوان OVD کنترل شود، آنگاه ارزیابی ریسک/فایده باید انجام گردد.

از نتایج آزمون باید جهت تعیین میزان و مدت زمان محتمل پاسخ تورمی و افزایش فشار پس از عمل جراحی، استفاده شود. این امر بر طرح ریزی بازرسی‌های بالینی اثر می‌گذارد و ممکن است باعث شود جهت اندازه‌گیری IOP، پس از عمل جراحی، تعیین سر رسیدهای زمانی بیشتری نسبت به الزامات مندرج در زیربند ۳-۳-۵ ضرورت داشته باشد.

طبق استاندارد ISO 10993-2، بهتر است تعداد آزمون‌ها بر روی حیوانات به حداقل قابل توجیه کاهش یابد.

---

1 - Trabecular meshwork  
2 - Biotransformation  
3 - IntraOcular Pressure  
4 - Adverse events

## ۳-۶ ارزیابی بالینی

### ۱-۳-۶ کلیات

اگر فرآیند ارزیابی ریسک یا مقررات ملی یا منطقه‌ای، انجام ارزیابی بالینی را الزام نماید، آنگاه موارد زیر کاربرد دارد.

در خصوص بازرسی کلینیکی برای وسایل پزشکی مورد استفاده برای نمونه‌های انسانی، الزامات عمومی مندرج در استاندارد ملی ۱۴۳۶۱ به همراه الزامات ویژه زیر باید به کار برده شوند.

### ۲-۳-۶ طراحی بازرسی‌های بالینی

بازرسی بالینی کنترل شده باید به صورت تصادفی انجام شود. هدف از مطالعه باید مستندسازی و ثبت ایمنی و عملکرد یک OVD جدید در مقایسه با یک OVD کنترل با مستندات کامل و مناسب باشد. روش جراحی در برنامه بازرسی بالینی (CIP)<sup>۱</sup> باید با جزئیات به همراه نوع کاشتنی مورد استفاده تشریح شود.

OVD کنترل باید یک OVD با ویژگی‌های فیزیکی مرتبط با روش جراحی مورد نظر باشد. محصول باید بطور گسترده طی حداقل پنج سال مورد استفاده قرار گرفته باشد و برای مورد مصرف مشابه با مصرف OVD تحت مطالعه تایید شده باشد. اصول و مبانی منطقی جهت انتخاب OVD کنترل باید در CIP ارائه شود.

در صورتی که جهت مقایسه OVD جدید با OVD کنترل، انجام یک مطالعه واقعا پنهان<sup>۲</sup> قابل حصول آنگاه یک ناظر مستقل، کسی که بی اطلاع می‌باشد که کدام وسیله در هر مورد استفاده شده است، باید اندازه‌گیری‌های پس از عمل جراحی را انجام دهد.

آنالیز ریسک باید فرضیات اولیه را تعیین نماید و باید از رابطه زیست‌آماري استاندارد برای محاسبه تعداد نمونه‌های انسانی مورد نیاز به ازاء هر گروه درمانی استفاده شود. یک روش جهت تعیین تعداد نمونه‌های انسانی در پیوست ب ارائه شده است. در صورتی که تولیدکننده مایل به ادعاهایی باشد برای مثال راجع عملکرد حین عمل جراحی<sup>۳</sup> وسیله، نکات ویژه‌ای جهت پشتیبانی از این ادعاها، به همراه محاسبات توان<sup>۴</sup> مناسب باید در CIP گنجانده شود.

در بازرسی‌ها، می‌توان فقط از یک چشم نمونه انسانی استفاده نمود.

هیچ بازرسی نباید در کمتر از ۲۰ نمونه انسانی یا بیشتر از ۲۵٪ کل نمونه‌های انسانی تحت بازرسی مشارکت داشته باشد.

---

1 - Clinical Investigation Plan

2 - True masked study

3 - Intra-operative performance

4 - Power calculations

به منظور حفظ تعداد نمونه‌های انسانی با پیگیری ناموفق به کمتر از ۱۰٪ تعداد افراد ثبت نام شده، باید تلاش کافی صورت پذیرد.

در طی بازرسی‌های بالینی متغیرهای زیر باید ارزیابی شوند.

الف- فشار داخل چشمی.

ب- تراکم سلول اندوتلیال قرنیه‌ای.

پ- تورم داخل چشمی.

مشروح آنالیزهایی که قرار است انجام گردد در CIP گنجانده شود. برخی آنالیزهای پیشنهادی جهت مقایسهٔ دو OVD، شامل موارد ذیل است:

۱- تغییرات تراکم سلولی اندوتلیال؛

۲- متوسط IOP در هر پیگیری؛

۳- IOP بیش از ۳۰ mmHg در هر یک از پیگیری‌ها؛

۴- گرید تورم<sup>۱</sup> در هر یک از پیگیری‌ها.

#### ۳-۳-۶ تراکم سلولی اندوتلیال قرنیه‌ای

با اندازه‌گیری تراکم سلولی اندوتلیال قرنیه‌ای مرکزی پیش از عمل جراحی و ۳ ماه  $\pm$  ۲ هفته پس از عمل جراحی، شرایط اندوتلیوم قرنیه‌ای باید بر روی تمامی نمونه‌های انسانی تحت بازرسی ارزیابی شود.

#### ۴-۳-۶ تورم پس از عمل جراحی

تورم پس از عمل جراحی باید در هر بار ویزیت با روش زیست‌میکروسکوپی اسلیت لامپ<sup>۲</sup> ارزیابی و بصورت بالینی درجه‌بندی شود.

#### ۵-۳-۶ تغییر فشار داخل چشمی بعد از عمل جراحی

IOP باید با استفاده از فشارسنج چشمی اپلینیشن نوع گلدمن<sup>۳</sup> قبل از عمل جراحی اندازه‌گیری شود. پس از عمل جراحی نیز حداقل در زمان‌های زیر باید اندازه‌گیری انجام شود:

الف-  $2 \text{ h} \pm 6 \text{ h}$

ب-  $4 \text{ h} \pm 24 \text{ h}$

پ-  $2 \text{ d} \pm 7 \text{ d}$

1 - Inflammation grade

2 - Slit-lamp Biomicroscopy

3 - Goldmann type applanation tonometer

ت-  $30 \text{ d} \pm 7 \text{ d}$

ث-  $90 \text{ d} \pm 14 \text{ d}$

اگر بازبینی مقالات و تحقیقات منتشر شده، آزمون‌های انجام شده بر روی حیوانات یا تجارب بالینی نشان دهند که حداکثر IOP در زمانی خارج از گستره ۴ h تا ۸ h پس از عمل جراحی رخ می‌دهد، آنگاه تولیدکننده باید طراحی بازرسی بالینی را اصلاح نماید و IOP را در زمان‌های نزدیک‌تر به زمان بروز حداکثر مقدار پیش‌بینی شده، اندازه‌گیری کند. این اصلاحات باید هم برای گروه آزمون و هم برای گروه کنترلی اعمال گردد.

هنگامی که IOP در یک نمونه انسانی منفرد، طی ۲۴ ساعت پس از عمل جراحی افزایش یابد، تا عادی شدن IOP باید اندازه‌گیری‌های IOP بیشتری انجام شود. بزرگی افزایش IOP و تواتر این اندازه‌گیری‌های انجام شده باید در CIP شرح داده شود.

معیارها و پروتکل‌های استفاده از داروها یا مداخلات ضروری برای کاهش IOP باید در CIP مشخص شود. مصرف داروها یا سایر مداخلات لازم برای کاهش IOP در هر زمان باید مستند شده و داده‌های بدست آمده از این نمونه‌های انسانی باید بصورت جداگانه ارائه شود.

اگر IOP هر یک از نمونه‌های انسانی تحت بازرسی، در یک هفته یا بعد از آن بیش از  $30 \text{ mmHg}$  باشد، پایان زودهنگام بازرسی باید مد نظر قرار گیرد. این آنالیز در خلال مطالعه تمامی نمونه‌های انسانی و نیز در پایان بازرسی هر گروه درمانی باید انجام شود. هنگام تکمیل مطالعه، آنالیز اندازه‌گیری‌های IOP در نقاط زمانی مورد نظر باید شامل محاسبه میانگین و نیز تواتر مقادیر IOP بیش از  $30 \text{ mmHg}$  باشد.

#### ۶-۳-۶ عوارض جانبی

بازرسان بالینی باید بلافاصله پس از اطلاع از وقوع عوارض جانبی در خلال عمل جراحی و پس از عمل جراحی، موارد را مستند و گزارش مربوط را به شخص مسئول ارائه نمایند. این مورد و سایر عوارض جانبی باید در گزارشات موردی ثبت و مستند شوند. تولیدکنندگان باید در هنگام بازرسی آنالیز ریسک خود گزارش عوارض جانبی را مد نظر داشته باشند.

#### ۷ سترون‌سازی

تا جای ممکن، محصول باید بطور کامل سترون شود. الزامات مرتبط با سترون‌سازی کاشتنی‌های جراحی غیرفعال، مندرج در استاندارد ملی ۱۸۱۸۸ باید به کار برده شوند.

برای یک OVD یا اجزاء آن که با استفاده از حرارت مرطوب، سترون می‌شوند، الزامات مندرج در استاندارد ملی ۱-۱۳۹۲۰ باید به کار برده شوند.

برای یک OVD یا اجزاء آن که با تابش پرتو سترون می‌شوند، الزامات مندرج در استانداردهای ملی ۱۱۲۳۰-۱، ۱۱۲۳۰-۲ و ۱۱۲۳۰-۳ باید به کار برده شوند.

**یادآوری ۱-** این موضوع روشن است که اکثر OVDها حاوی پلیمرهای با جرم مولکولی بالا هستند که ناپایدار بوده و فرآیند سترونی با گرمای مرطوب و تابش پرتو می‌تواند بر روی خواص رئولوژیکی محصول اثر نامطلوب داشته باشد. در مواردی که سترونی محصول با گرمای مرطوب یا تابش پرتو امکان پذیر نباشد، فرآوری اسپتیک، یک جایگزین قابل قبول محسوب می‌شود. برای آن دسته از OVDها که تحت فرآوری اسپتیک قرار گرفته‌اند، الزامات مندرج در استاندارد ملی ۹۴۱۴-۱ باید به کار برده شوند.

برای اجزاء یک OVD که با استفاده از اتیلن اکساید سترون شده‌اند، الزامات مندرج در استاندارد ملی ۳۸۴۶ باید به کار برده شوند. احتمال تشکیل محصولات حاصل از واکنش اتیلن اکساید، باید در آنالیز ریسک در نظر گرفته شود.

**یادآوری ۲-** خود OVD به عنوان یک محلول آبی را نمی‌توان توسط اتیلن اکساید سترون نمود، اما اگر بسته‌بندی حاوی OVD توسط اتیلن اکساید سترون شود، اتیلن اکساید می‌تواند به درون بسته‌بندی OVD پخش شود. اگر خود OVD با اتیلن اکساید سترون شود بلافاصله اتیلن اکساید با آب واکنش داده و مشتقاتی مانند اتیلن گلیکول، اتیلن کلروهیدرین تشکیل می‌شود.

## ۸ پایداری محصول

تولیدکننده باید زمان نگهداری قبل از مصرف<sup>۱</sup> OVD و سامانه تحویل آن را تعریف و اظهار نماید. آزمون زمان نگهداری قبل از مصرف تسریع‌شده<sup>۱</sup> بلادرنگ یا تصدیق شده (در دماهایی که از ۴۵ درجه بیشتر نباشد) باید انجام شود تا نشان داده شود که مشخصه‌های ضروری جهت عملکرد موثر و ایمن محصول نهایی و سامانه تحویل در طی زمان نگهداری قبل از مصرف برچسب‌گذاری شده و تحت شرایط حمل و نقل و انبارش مورد انتظار در محدوده مشخصه‌های محصول باقی می‌ماند. پروفایل رئولوژیک، pH و سترونی و هر نوع عاملی که در آنالیز ریسک، برای استفاده از محصول بسیار تعیین کننده است، منجمله پارامترهایی می‌باشند که باید در طی مطالعات زمان ماندگاری پیگیری شوند.

تغییر در ترکیب محصول، مواد اولیه، تامین‌کنندگان مواد، شرایط تولید، شامل فرآیند سترونی، طراحی بسته‌بندی یا مواد بسته‌بندی می‌توانند بر زمان نگهداری قبل از مصرف محصول تاثیرگذار باشند. در صورتی که در ارزیابی ریسک هر گونه تغییری در تولید که ممکن است بر پایداری محصول اثرگذار باشد شناسایی شود، زمان نگهداری قبل از مصرف مشخص شده OVD باید مجدداً تصدیق گردد.

1 - Shelf life

## ۹ یکپارچگی و عملکرد سامانه تحویل

نوعاً OVDها در ظرف نفوذناپذیر<sup>۱</sup> و اغلب به همراه یک کانولا برای تزریق محصول به داخل چشم عرضه می‌شوند. این دو جزء، سامانه تحویل را تشکیل می‌دهند. آزمون‌های مناسب باید نشان دهنده عدم خرابی مکانیکی سامانه تحویل، ناشی از استفاده مورد نظر باشند.

سازگاری فیزیکی و شیمیایی OVD و سامانه تحویل و زیست‌سازگاری اجزاء سامانه تحویل باید ارزیابی شود.

## ۱۰ بسته‌بندی

### ۱-۱۰ حفاظت در برابر صدمه در خلال حمل و نقل و انبارش

الزامات بسته‌بندی برای وسایل پزشکی، مندرج در استانداردهای ۱-۱۳۷۰۵ و ۱۸۱۸۸ باید به کار برده شوند.

### ۲-۱۰ حفظ سترونی در انتقال

OVD باید به نحوی بسته‌بندی شود که در محدوده مشخص شده برای حمل و نقل، انبارش و جابجایی سترون باقی بماند. الزامات بسته‌بندی سترون مندرج در استاندارد ملی ۱-۱۳۷۰۵ باید به کار برده شوند.

## ۱۱ اطلاعاتی که باید توسط تولیدکننده ارائه شود

الزامات عمومی برای اطلاعات فراهم شده توسط تولیدکننده وسایل پزشکی مندرج در استاندارد EN 1041 به همراه الزامات ویژه زیر، در مورد وسایل ویسکوز برای جراحی چشم، باید به کار برده شوند. هر کجا که مناسب باشد از نمادها به جای متن استفاده شده است. در مواردی که از نمادها استفاده شده است استانداردهای ISO 15223-1، ISO 15223-2، EN 980 بسته به منطقه کاربرد دارند.

اگر محصول در برابر مواجهه با المان‌های زیست محیطی آسیب‌پذیر است، آنگاه باید علامت هشدار واضحی بر روی بسته حمل آن وجود داشته باشد.

بهتر است شماره سری ساخت (بچ) و تاریخ انقضا نیز بر روی یک برچسب خودچسب برای استفاده در سوابق فراهم شود.

دستورالعمل استفاده باید درون ظرف انبارش گنجانده شود، به نحوی که بدون آسیب رسیدن به محافظ سترون قابل خواندن باشد.

حداقل اطلاعات مورد نیاز بر روی ظرف انبارش، دستورالعمل استفاده، محافظ سترون و ظرف اولیه در جدول ۱ فهرست شده است.

---

1 - Sealed container



جدول ۱- اطلاعاتی که باید توسط تولیدکننده ارائه شود

محتوای اطلاعات	ظرف انبارش	دستورالعمل استفاده	محافظ سترون	ظرف اولیه
نام یا نام تجاری و آدرس تولیدکننده و نام و آدرس نماینده مجاز، در صورت کاربرد	X	X		
نام یا نام تجاری تولیدکننده				X
نام تجاری محصول	X	X		X
شرح سامانه تحویل و دستورالعمل‌هایی در خصوص استفاده درست از آن		X		
شرح خلاصه‌ای از ترکیب شیمیایی محصول و حجم عرضه شده	X	X		
شرحی در خصوص مشخصه‌های طراحی مرتبط که ممکن است بر ایمنی و عملکرد وسیله تاثیرگذار باشد، شامل، ولی نه محدود به تمامی موارد زیر: غلظت، توزیع جرم مولکولی، pH، اسمولالیت		X		
نمایش گرافیکی پروفایل رئولوژیک، ترسیم لگاریتم ویسکوزیته (Pa.s) نسبت به لگاریتم نرخ برشی ( $s^{-1}$ ) در گستره تعریف شده در زیربند ۵-۳-۱۱		X		
شرایط انبارش	X	X		
موارد مصرف <sup>۱</sup>		X		
موارد منع مصرف <sup>۱</sup>		X		
دستورالعمل‌های استفاده، شامل توصیه‌هایی برای خارج کردن محصول در موارد ضروری		X		
هشدارها و اقدامات احتیاطی		X		
عبارتی مبنی بر «یک‌بار مصرف بودن»	X	X	<sup>a</sup> X	
عبارتی مبنی بر «سترون بودن» و روش‌های سترونی محصول و ظرف اولیه	X	X	<sup>a</sup> X	
عبارتی مبنی بر «در صورت معیوب بودن محافظ سترون استفاده نشود»			<sup>a</sup> X	
تاریخ مصرف	X		<sup>a</sup> X	X
شماره سری ساخت با درج عبارت «بهر» <sup>۱</sup> قبل از آن	X		<sup>a</sup> X	X
تاریخ صدور یا آخرین ویرایش دستورالعمل استفاده		X		

a اگر بسته بندی شفاف باشد و اطلاعات مورد نیاز بر روی بسته بندی اولیه داده شده باشد و بدون باز کردن مهر و موم بسته بندی، بطور مستقیم قابل خواندن باشد این اطلاعات یا بخشی از این اطلاعات را می‌توان بر روی ظرف اولیه ارائه نمود و لازم نیست بر روی محافظ سترون درج شود. صرفنظر از آنچه انتخاب می‌کنید، تاریخ مصرف و شماره بیج باید در تمامی موارد بر روی ظرف اولیه ارائه شود.

- 1 - Indications for use  
2 - Contra-indications for use  
3 - LOT

## پیوست الف

### (الزامی)

## آزمون کاشت داخل چشمی

### الف-۱ کلیات

پس از عمل جراحی قسمت قدامی چشم که در آن از OVD استفاده می‌شود، واکنش‌های تورمی و افزایش فشار داخل چشمی گذرا می‌تواند حادث شود. این امر یک پیامد پذیرفته شده در استفاده از OVD می‌باشد و ضرورتاً هیچ گونه تاثیر سوء قابل توجهی در کارکرد چشم یا ترمیم بافت‌های چشمی ندارد. افزایش چشمگیر یا طولانی مدت فشار داخل چشم می‌تواند باعث درد و ناراحتی شده و منجر به آسیب دیدگی دائمی چشم شود. در این آزمون، پس از جایگزینی زلالیه با حجم معادلی از OVD در اتاقک قدامی چشم یک حیوان به عنوان نمونه آزمون مناسب، افزایش فشار داخل چشمی و هر گونه واکنش تورمی پایش می‌شود. در این آزمون، OVD در چشم باقی می‌ماند؛ بنابراین این آزمون دقیقاً با کاربرد بالینی مشابه نیست، زیرا در استفاده بالینی جراح تا جای ممکن هر مقدار از OVD را که بتواند پیش از بستن شکاف، تخلیه می‌کند. بنابراین مدت زمان و بزرگی تغییرات ایجاد شده در IOP طی این آزمون پیش بالینی می‌تواند بیشتر از مواردی باشد که در طی استفاده بالینی با آن مواجه می‌شوید. این آزمون فقط برای مقایسه OVD با یک ماده کنترل است که برای همان استفاده تایید شده است.

### الف-۲ ماده آزمون

یک OVD سترون شده نهایی تحت بازرسی، به عنوان ماده آزمون مورد استفاده قرار می‌گیرد.

### الف-۳ ماده کنترل

جهت انتخاب OVD کنترل از یک OVD استفاده کنید که حداقل برای پنج سال بصورت گسترده مورد استفاده قرار گرفته و عوارض جانبی قابل توجهی مرتبط با مواد، برای آن گزارش نشده باشد. دلایل اصولی و مبانی منطقی انتخاب OVD کنترل را شرح داده و از آن به همان شکلی که به بازار عرضه می‌شود استفاده کنید.

### الف-۴ روش آزمون

حداقل از شش حیوان به عنوان نمونه آزمون استفاده شود. اگر از خرگوش استفاده می‌کنید، ترجیحاً از نژاد سفید نیوزلندی با وزن تقریبی ۲/۵ kg باشند.

پیش از عمل جراحی ابتدا فشار چشم ها را با استفاده از فشارسنج داخل چشمی اپلنتیشن یا بیومیکروسکوپی اسلیت لامپ، و ضخامت چشم ها را با ضخامت‌سنج قرنیه<sup>۱</sup> ارزیابی و نتایج را ثبت کنید. حیوانات دارای نابهنجاری چشم را حذف کنید.

فردی با تخصص در جراحی قسمت قدامی چشم را برای انجام عمل کاشت مشخص نمایید.

در یک چشم حیوان، تقریباً ۲۵٪ حجم مایع داخل اتاقک قدامی چشم را با OVD جایگزین نمایید. در مورد چشم دیگر به همین شکل ولی با استفاده از OVD کنترل عمل صورت می‌گیرد. ترجیحاً با یک ترتیب تصادفی، چشمان هر حیوان یکی پس از دیگری عمل شده و قبل از مراجعه به حیوان بعدی، عمل کامل می‌شود. هر مشکل پیش آمده در حین عمل جراحی، گزارش شود.

**یادآوری ۱-** انجام کاشت در هر دو چشم ارجح است ولی اگر مقدور نباشد، انجام کاشت در یک چشم (همه راست یا همه چپ) نیز مجاز است. در این حالت بهتر است حداقل ۱۲ حیوان مورد استفاده قرار گیرد.

**یادآوری ۲-** بهتر است عمل کاشت با حداقل ترومای ممکن به چشم انجام شود، زیرا هرگونه آسیب فیزیکی به بافت‌های چشم می‌تواند تغییرات ایجاد شده در چشم که ناشی از انجام آزمون و مواجهه با ماده کنترل است را پنهان کند.

## الف-۵ ارزیابی آزمون

### الف-۵-۱ ارزیابی فشار داخل چشم

پس از عمل جراحی، فشار داخل چشم را با استفاده از فشارسنج داخل چشمی اپلنتیشن در زمان‌های زیر اندازه‌گیری نمایید:

الف-  $0.5 \text{ h} \pm 2 \text{ h}$

ب-  $1 \text{ h} \pm 4 \text{ h}$

پ-  $1 \text{ h} \pm 6 \text{ h}$

ت-  $1 \text{ h} \pm 8 \text{ h}$

ث-  $1 \text{ h} \pm 12 \text{ h}$

ج-  $2 \text{ h} \pm 24 \text{ h}$

چ-  $1 \text{ d} \pm 7 \text{ d}$

نرخ تغییرات فشار داخل چشم و مدت آن می‌تواند به میزان قابل توجهی با ماهیت OVD و بخصوص با ویسکوزیته آن تغییر کند. پس از آنکه یک الگو ایجاد شد، زمان‌هایی که در آن فشار داخل چشم اندازه‌گیری می‌شود، می‌تواند تغییر کند تا با دقت بیشتری تغییرات تعقیب شوند. در صورتی که فشار چشم برای بیش از

۲۴ h پس از تزریق بالا باقی بماند ممکن است زمان‌های بیشتری برای ارزیابی ضروری باشد. تمامی نتایج آزمون را مستند کنید.

#### الف-۵-۲ ارزیابی پاسخ تورمی

پاسخ تورمی بر اساس سامانه نمره‌دهی چشمی استاندارد شده<sup>۱</sup> برای آزمایش بیومیکروسکوپی اسلیت لامپ و ضخامت‌سنجی قرنیه در زمان‌های زیر پس از عمل جراحی، پایش و گریدبندی می‌شود.

الف - ۱ h ± ۶ h

ب - ۲ h ± ۲۴ h

پ - ۲ h ± ۴۸ h

ت - ۲ h ± ۷۲ h

ث - ۱ d ± ۷ d

در صورت مشاهده پاسخ تورمی، اختصاص زمان‌های ارزیابی بیشتری ممکن است ضروری باشد. مشاهدات اسلیت لامپ حداقل شامل موارد زیر است:

۱- شفافیت قرنیه؛

۲- سلول‌ها؛

۳- فیبرین؛<sup>۲</sup>

۴- روشنایی خیره کننده؛<sup>۳</sup>

۵- آماس عنبیه؛<sup>۴</sup>

۶- شفافیت عدسی؛

نتایج تمامی آزمون‌ها را مستند نمایید.

#### الف-۶ گزارش آزمون

حداقل موارد زیر گزارش شوند:

الف- تمامی اطلاعات ضروری برای شناسایی نمونه‌های آزمون شده؛

ب- نتایج آزمون، در صورت کاربرد شامل تک تک مقادیر تعیین شده و میانگین آن‌ها؛

پ- هر گونه انحراف از روش اجرایی مشخص شده؛

1 - Standardized ocular scoring system

2 - Fibrin

3 - Flare

4 - Iritis

ت- هر گونه ویژگی غیرمعمول (نابهنجاری) مشاهده شده در خلال آزمون،  
ث- تاریخ تمامی جراحی‌ها، آزمون‌ها و آنالیزهای متعاقب آن.

## پیوست ب

## (آگاهی دهنده)

## تعداد بیماران برای بازرسی بالینی فشار داخل چشمی

محاسبات مرتبط با جمعیت نمونه انسانی<sup>۱</sup> برای انجام بازرسی، بر میزان افزایش فشار داخل چشم به عنوان نقطه نهائی و اصلی مبتنی است. افزایش گذرای IOP اصلی ترین نگرانی ایمنی در خصوص OVD هایی است که به طور روزمره مورد استفاده قرار می گیرند. بازرسی بالینی به منظور مقایسه محصول تحت آزمون با نمونه کنترل، بر اساس رخداد IOP مشاهده شده بیش از ۳۰ mmHg طراحی می شود.

فرض صفر،  $H_0$ ، این است که رخداد آزمون،  $\Pi_t$ ، برای IOP مشاهده شده بالای ۳۰ mmHg منهای رخداد کنترل،  $\Pi_c$ ، برای IOP مشاهده شده بالای ۳۰ mmHg بیشتر یا مساوی حداقل اختلاف قابل تشخیص،  $\delta$ ، بین دو رخداد باشد.

فرض جایگزین،  $H_1$ ، این است که رخداد آزمون،  $\Pi_t$ ، برای IOP مشاهده شده بالای ۳۰ mmHg منهای رخداد کنترل،  $\Pi_c$ ، برای IOP مشاهده شده بالای ۳۰ mmHg کمتر از حداقل اختلاف قابل تشخیص،  $\delta$ ، بین دو رخداد باشد.

بنابراین:

$$H_0 = \Pi_t - \Pi_c \geq \delta$$

$$H_1 = \Pi_t - \Pi_c < \delta$$

حداقل تعداد بیماران قابل ارزیابی لازم،  $N$ ، برای هر گروه درمانی توسط معادله زیر بدست می آید:

$$N = \frac{(z_{1-\beta} + z_{1-\alpha})^2 \times [\Pi_t \times (1 - \Pi_t) + \Pi_c \times (1 - \Pi_c)]}{\delta^2}$$

فرض کنید رخداد کنترل،  $\Pi_c$ ، و رخداد آزمون،  $\Pi_t$ ، برابر ۰/۱۰ و حداقل اختلاف قابل تشخیص،  $\delta$ ، برابر با ۰/۱۰ و توان  $(1-\beta)$  برابر ۰/۸۰ و  $\alpha$  برابر ۰/۰۵ باشد آنگاه حداقل تعداد بیماران قابل ارزیابی به ازاء هر گروه درمانی بصورت زیر بدست می آید:

$$N = \frac{(0.842 + 1.282)^2 \times [0.1 \times (0.9) + 0.1 \times (0.9)]}{0.10^2} \approx 112$$

شایان ذکر است که رخداد کنترل می تواند با رخداد ۰/۱۰ که در این مثال مورد استفاده قرار گرفته، به مقدار قابل توجهی فرق داشته باشد. در مواردی که رخداد کنترل،  $\Pi_c$ ، برای IOP مشاهده شده بالای

۳۰ mmHg برای OVD کنترل به میزان قابل توجهی با ۰/۱۰ متفاوت باشد آنگاه محاسبه مجدد جمعیت نمونه برای بازرسی ضروری خواهد بود.

کتابنامه

- [1] European Pharmacopoeia, Appendix XIV C. Test for Bacterial Endotoxins
- [2] Japanese Pharmacopoeia, XIV 6. Bacterial Endotoxins Test
- [3] United States Pharmacopoeia, <85> Bacterial Endotoxins Test