

DIN EN ISO 16671



ICS 11.040.70

Entwurf

Einsprüche bis 2024-10-30
Vorgesehen als Ersatz für
DIN EN ISO 16671:2018-03;
Ersatz für
E DIN EN ISO 16671:2024-01

**Ophthalmische Implantate –
Spüllösungen für die ophthalmische Chirurgie (ISO/DIS 16671.2:2024);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 16671:2024**

Ophthalmic implants –
Irrigating solutions for ophthalmic surgery (ISO/DIS 16671.2:2024);
German and English version prEN ISO 16671:2024

Implants ophtalmiques –
Solutions d'irrigation pour la chirurgie ophtalmique (ISO/DIS 16671.2:2024);
Version allemande et anglaise prEN ISO 16671:2024

Anwendungswarnvermerk

Dieser Entwurf mit Erscheinungsdatum 2024-08-30 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil das beabsichtigte Dokument von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an nafuo@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO), Alexander-Wellendorff-Str. 2, 75172 Pforzheim.

Es wird gebeten, mit den Kommentaren zu diesem Entwurf jegliche relevanten Patentrechte, die bekannt sind, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 69 Seiten

DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO)

Nationales Vorwort

Das Dokument prEN ISO 16671:2024 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 172 „Optics and photonics“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 170 „Augenoptik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN (Deutschland) gehalten wird.

Das zuständige deutsche Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 027-01-20 AA „Intraokulare Medizinprodukte“ im DIN-Normenausschuss Feinmechanik und Optik (NAFuO).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm-Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Für die in diesem Dokument zitierten Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 10993-1	siehe	DIN EN ISO 10993-1
ISO 10993-2	siehe	DIN EN ISO 10993-2
ISO 10993-6	siehe	DIN EN ISO 10993-6
ISO 11135	siehe	DIN EN ISO 11135
ISO 11139	siehe	DIN EN ISO 11139
ISO 11607-1	siehe	DIN EN ISO 11607-1
ISO 11979-7	siehe	DIN EN ISO 11979-7
ISO 13408-1	siehe	DIN EN ISO 13408-1
ISO 14155	siehe	DIN EN ISO 14155
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 15223-1	siehe	DIN EN ISO 15223-1
ISO 20417	siehe	DIN EN ISO 20417
ISO 22442-1	siehe	DIN EN ISO 22442-1
ISO 22442-2	siehe	DIN EN ISO 22442-2
ISO 22442-3	siehe	DIN EN ISO 22442-3

Aktuelle Informationen zu diesem Dokument können über die Internetseiten von DIN (www.din.de) durch eine Suche nach der Dokumentennummer aufgerufen werden.

Änderungen

Gegenüber DIN EN ISO 16671:2018-03 wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- a) Aufnahme der anwendbaren Abschnitte aus ISO 14630 in das gesamte Dokument und Streichung aller Verweise auf diese Norm. Darüber hinaus wurde klargestellt, dass ophthalmische Spüllösungen (OIS) von ihrem Verwendungszweck her keine Implantate sind, aber wahrscheinlich einige der mit nicht aktiven Implantaten verbundenen Risiken teilen. Daher wurden die folgenden Abschnitte und Unterabschnitte überarbeitet: Abschnitt 4 „Bestimmungsgemäße Leistung“, Abschnitt 5 „Konstruktionsmerkmale“, Abschnitt 7 „Sterilisation“ und 9.1 „Schutz vor Schäden bei Lagerung und Transport“;
- b) Klarstellungen in Abschnitt 3 „Begriffe und Definitionen“ (3.1, 3.2, 3.3, 3.4);
- c) Überarbeitung von 5.1 „Allgemeines“ für eine genauere Beschreibung der Konstruktionsmerkmale;
- d) Überarbeitung von Abschnitt 7 „Sterilisation“ zur Klarstellung der Risiken im Zusammenhang mit Komponenten von OIS, die mit Ethylenoxid (EO) sterilisiert wurden;
- e) Abschnitt 8 „Produktstabilität“ zur Klarstellung, dass die Echtzeit-Haltbarkeitsprüfung durchgeführt werden muss und die beschleunigte Haltbarkeitsprüfung optional ist;
- f) Anhang E „Intraokularer Spülungstest“ überarbeitet, um die Anzahl der in die Studie aufgenommenen Test- und Kontrollaugen sowie die Verwendung von Medikamenten während der Studie, die möglicherweise die Studienergebnisse beeinflussen könnten, zu präzisieren;
- g) Anhang F „Klinische Untersuchung“ von informativ in normativ umgewandelt und es wurde klargestellt, dass in den Test- und Kontrollarmen derselbe intraokulare chirurgische Eingriff durchgeführt werden muss, und die erste postoperative Messung des Augeninnendrucks (IOD) wurde von $6\text{ h} \pm 2\text{ h}$ auf $8\text{ h} \pm 2\text{ h}$ geändert, um die Wirkung der Spüllösung auf den IOD zu erfassen und sie an ISO 15798, Abschnitt F.2, anzugleichen;
- h) Aufnahme von Anhang G (informativ) „Analyse von klinischen OIS-Daten“, der Datenanalysen enthält;
- i) das Beispiel für die Berechnung der Patientenzahl in einen separaten informativen Anhang (d. h. Anhang H) aufgenommen;
- j) korrigierte Gleichung (H.1) und Gleichung (H.2);
- k) redaktionelle Überarbeitung des Dokuments.

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 10993-1, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems*

DIN EN ISO 10993-2, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 2: Tierschutzbestimmungen*

DIN EN ISO 10993-6, *Biologische Beurteilung von Medizinprodukten — Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantationen*

DIN EN ISO 11135, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid — Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11139, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Vokabular, das bei der Sterilisation und zugehöriger Ausrüstung sowie in Prozessnormen verwendet wird*

DIN EN ISO 11607-1, *Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte — Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarrieresysteme und Verpackungssysteme*

DIN EN ISO 11979-7, *Ophthalmische Implantate — Intraokularlinsen — Teil 7: Klinische Prüfungen von Intraokularlinsen für die Korrektur von Aphakie*

DIN EN ISO 13408-1, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 14155, *Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen — Gute klinische Praxis*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 15223-1, *Medizinprodukte — Symbole zur Verwendung im Rahmen der vom Hersteller bereitzustellenden Informationen — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 20417, *Medizinprodukte — Anforderungen an vom Hersteller bereitzustellende Informationen*

DIN EN ISO 22442-1, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 1: Anwendung des Risikomanagements*

DIN EN ISO 22442-2, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 2: Kontrollen der Beschaffung, Materialgewinnung und Handhabung*

DIN EN ISO 22442-3, *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden — Teil 3: Validierung der Eliminierung und/oder Inaktivierung von Viren und Erregern der übertragbaren spongiösen Enzephalopathie (TSE)*

Juli 2024

prEN ISO 16671

Ophthalmische Implantate – Spüllösungen für die ophthalmische Chirurgie (ISO/DIS 16671.2:2024)

Ophthalmic implants – Irrigating solutions for ophthalmic surgery (ISO/DIS 16671.2:2024)

Implants ophtalmiques – Solutions d’irrigation pour la chirurgie ophtalmique (ISO/DIS 16671.2:2024)

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Vorwort	5
1 Anwendungsbereich	7
2 Normative Verweisungen	7
3 Begriffe	8
4 Beabsichtigte Funktion	8
5 Eigenschaften	9
5.1 Allgemeines	9
5.2 Chemische Beschreibung und Kontaminanten	9
5.3 Verwendetes Wasser	9
5.4 Beschreibung des Endproduktes	9
5.4.1 Allgemeines	9
5.4.2 pH-Wert und Pufferkapazität	10
5.4.3 Osmolalität	10
5.4.4 Spektraler Transmissionsgrad	10
5.4.5 Partikel	10
6 Bewertung der Eigenschaften	11
6.1 Allgemeines	11
6.2 Bewertung der biologischen Sicherheit	11
6.2.1 Allgemeines	11
6.2.2 Bakterielle Endotoxinprüfung	12
6.2.3 Intraokulare Reizzustände und Entzündungen	12
6.3 Klinische Bewertung	12
7 Sterilisation	13
8 Produktstabilität	13
9 Verpackung	14
9.1 Schutz vor Beschädigung während der Lagerung und des Transports	14
9.2 Erhaltung der Sterilität während des Transports und der Lagerung	14
10 Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller	14
Anhang A (informativ) Beispiel für ein geeignetes Verfahren zur Messung des pH-Wertes und der Bestimmung der Pufferkapazität	16
A.1 Allgemeines	16
A.2 Geräte und Reagenzien	16
A.3 Verfahren	16
Anhang B (normativ) Partikuläre Kontamination: Sichtbare Partikel	17
B.1 Allgemeines	17
B.2 Prüfeinrichtung	17
B.3 Verfahren	17
Anhang C (normativ) Dunkelfeldverfahren für partikuläre Kontamination: Mikroskopisch kleine Partikel	18
C.1 Allgemeines	18
C.2 Prüfeinrichtung	18
C.2.1 Allgemeines	18
C.2.2 Nachweisgrenze des Sensors	18
C.2.3 Größen-Empfindlichkeit des Sensors	18
C.2.4 Partikelfreies Wasser	18
C.2.5 Kalibrierung	18
C.3 Verfahren	18
C.3.1 Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen	18
C.3.2 Kontrollprüfung	19
C.3.3 Durchführung	19

Anhang D (normativ) Mikroskopisches Verfahren für partikuläre Kontamination: Mikroskopisch	
kleine Partikel	20
D.1 Allgemeines	20
D.2 Prüfeinrichtung	20
D.2.1 Mikroskop	20
D.2.2 Lichtquellen	20
D.2.3 Messokular mit Referenzkreisen	20
D.2.4 Mikrometer	20
D.2.5 Filtrationsgerät	21
D.3 Verfahren	21
D.3.1 Vorbereitung	21
D.3.2 Durchführung der Prüfung	23
D.3.3 Auszählung der Partikel	24
Anhang E (normativ) Intraokulare Spülprüfung	25
E.1 Allgemeines	25
E.2 Durchführung der Prüfung	25
E.3 Bewertung der Prüfung	25
E.3.1 Bewertung des intraokularen Drucks	26
E.3.2 Bewertung der postoperativen Entzündung	26
E.3.3 Prüfbericht	26
Anhang F (normativ) Klinische Prüfung	28
F.1 Allgemeines	28
F.2 Design der klinischen Prüfung	28
F.3 Endpunkte	29
F.3.1 Hornhautdicke	29
F.3.2 Zellzahl des Hornhautendothels	29
F.3.3 Postoperative Entzündungen	29
F.3.4 Postoperative Änderung des intraokularen Drucks	29
F.3.5 Sehschärfe	29
F.3.6 Weitere Endpunkte	30
Anhang G (informativ) Analyse der klinischen Daten von ophthalmischen Spüllösungen	31
G.1 Allgemeines	31
G.2 Hornhautdicke	31
G.3 Zelldichte des Hornhautendothels	31
G.4 Postoperative intraokulare Entzündung	31
G.5 Intraokularer Druck (IOP)	32
G.6 Sehschärfe	32
Anhang H (informativ) Fallzahlberechnung	33
H.1 Beispiel für die Berechnung der Anzahl von Prüfpersonen	33
H.1.1 Berechnung der Anzahl der Prüfpersonen basierend auf einer Änderung der Hornhautdicke	33
H.1.2 Berechnung der Anzahl der Prüfpersonen basierend auf einer Verringerung der Anzahl der Zellen des Hornhautendothels	33
Literaturhinweise	35

Bilder

Bild D.1 — Messokular mit Referenzkreisen	21
--	-----------

Tabellen

Tabelle 1 — Einteilung nach pH-Wert und Pufferkapazität	10
Tabelle 2 — Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller	14

Europäisches Vorwort

Dieses Dokument (prEN ISO 16671:2024) wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 172 „Optics and photonics“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 170 „Augenoptik“ erarbeitet, dessen Sekretariat von DIN gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur parallelen Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wird EN ISO 16671:2015 + A1:2017 ersetzen.

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Liste dieser Institute ist auf den Internetseiten von CEN abrufbar.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO/DIS 16671.2:2024 wurde von CEN als prEN ISO 16671:2024 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung nationaler Normungsinstitute (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird üblicherweise von Technischen Komitees von ISO durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale staatliche und nichtstaatliche Organisationen, die in engem Kontakt mit ISO stehen, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet bei allen elektrotechnischen Normungsthemen eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC Directives, Teil 1, beschrieben. Es sollten insbesondere die unterschiedlichen Annahmekriterien für die verschiedenen ISO-Dokumententypen beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC Directives, Teil 2, erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

ISO weist auf die Möglichkeit hin, dass die Anwendung dieses Dokuments mit der Verwendung eines oder mehrerer Patente verbunden sein kann. ISO bezieht jedoch in dieser Hinsicht keinerlei Stellung bezüglich Nachweis, Gültigkeit oder Anwendbarkeit jeglicher beanspruchten Patentrechte. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Dokuments lag ISO keine Mitteilung über ein Patent bzw. mehrere Patente vor, welche/s zur Umsetzung dieses Dokuments erforderlich sein könnte/n. Anwender werden jedoch darauf hingewiesen, dass dies möglicherweise nicht der aktuelle Informationsstand ist. Dieser kann jedoch der Patentdatenbank unter www.iso.org/patents entnommen werden. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren.

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname dient nur zur Unterrichtung der Anwender und bedeutet keine Anerkennung.

Für eine Erläuterung des freiwilligen Charakters von Normen, der Bedeutung ISO-spezifischer Begriffe und Ausdrücke in Bezug auf Konformitätsbewertungen sowie Informationen darüber, wie ISO die Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO, en: World Trade Organization) hinsichtlich technischer Handelshemmnisse (TBT, en: Technical Barriers to Trade) berücksichtigt, siehe www.iso.org/iso/foreword.html.

Dieses Dokument wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 172, *Optics and photonics*, Unterkomitee SC 7, *Ophthalmic optics and instruments*, in Zusammenarbeit mit dem Europäischen Komitee für Normung (CEN), Technisches Komitee CEN/TC 170, *Augenoptik*, in Übereinstimmung mit der Vereinbarung zur technischen Zusammenarbeit zwischen ISO und CEN (Wiener Vereinbarung) erarbeitet.

Diese dritte Ausgabe ersetzt die zweite Ausgabe (ISO 16671:2015), die technisch überarbeitet wurde.

Die wesentlichen Änderungen sind folgende:

- Einbeziehung der anwendbaren Abschnitte von ISO 14630 in das gesamte Dokument und Streichung aller Verweisungen auf diese Norm. Außerdem wurde klargestellt, dass ophthalmische Spüllösungen (OIS, en: ophthalmic irrigating solution) von ihrem Verwendungszweck her keine Implantate darstellen, wahrscheinlich aber einige der mit nichtaktiven Implantaten verbundenen Risiken aufweisen. Daher wurden die folgenden Abschnitte und Unterabschnitte überarbeitet: Abschnitt 4, Abschnitt 5, Abschnitt 7 und 9.1;
- Klarstellungen der Begriffe 3.1, 3.2, 3.3 und 3.4;
- Überarbeitung von 5.1 für eine genauere Beschreibung der Eigenschaften;

E DIN EN ISO 16671:2024-10
prEN ISO 16671:2024 (D)

- Überarbeitung von Abschnitt 7 zur Klarstellung der Risiken im Zusammenhang mit Komponenten von ophthalmischen Spüllösungen (OIS, en: ophthalmic irrigation solution), die mit Ethylenoxid (EO) sterilisiert wurden;
- Überarbeitung von Abschnitt 8 zur Klarstellung, dass die Echtzeit-Prüfung der Haltbarkeitsdauer durchgeführt werden muss und die beschleunigte Prüfung der Haltbarkeitsdauer optional ist;
- Überarbeitung von Anhang E zur zusätzlichen Klarstellung der Anzahl der an der Studie teilnehmenden Prüf- und Kontrollaugen und dass die Verwendung von Medikamenten während der Studie die Studienergebnisse möglicherweise beeinflussen könnten;
- Anhang F wurde von informativ in normativ geändert und es wurde klargestellt, dass in den Prüf- und Kontrollgruppen das gleiche intraokulare chirurgische Verfahren durchgeführt wird, und die erste postoperative Messung des intraokularen Drucks (IOP, en: intraocular pressure) wurde von $6\text{ h} \pm 2\text{ h}$ auf $8\text{ h} \pm 2\text{ h}$ geändert, um die Auswirkung der Spüllösung auf den intraokularen Druck zu erfassen und sie an ISO 13408-1, F.2, anzugleichen;
- Aufnahme von Anhang G;
- das Beispiel für die Berechnung der Anzahl von Prüfpersonen ist in Anhang H (informativ) enthalten;
- berichtigte Gleichung (H.1) und Gleichung (H.2).

Rückmeldungen oder Fragen zu diesem Dokument sollten an das jeweilige nationale Normungsinstitut des Anwenders gerichtet werden. Eine vollständige Auflistung dieser Institute ist unter www.iso.org/members.html zu finden.

1 Anwendungsbereich

Dieses Dokument legt sicherheitsbezogene Anforderungen an die beabsichtigte Funktion, Konstruktionsmerkmale, präklinische und klinische Bewertungen, Sterilisation, Produktverpackung, Produktkennzeichnung und die Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller fest.

Dieses Dokument gilt für ophthalmische Spüllösungen (OIS, en: ophthalmic irrigating solution), die in der ophthalmologischen Chirurgie zum Einsatz kommen. Diese Spüllösungen weisen keine primär immunologische, pharmakologische oder metabolische Funktion auf.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente werden im Text in solcher Weise in Bezug genommen, dass einige Teile davon oder ihr gesamter Inhalt Anforderungen des vorliegenden Dokuments darstellen. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 10993-1, *Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process*

ISO 10993-2, *Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements*

ISO 11135, *Sterilization of health-care products — Ethylene oxide — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 11607-1, *Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems*

ISO 13408-1, *Aseptic processing of health care products — Part 1: General requirements*

ISO 14155, *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice*

ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

ISO 15223-1, *Medical devices — Symbols to be used with information to be supplied by the manufacturer — Part 1: General requirements*

ISO 20417, *Medical devices — Information to be supplied by the manufacturer*

ISO 22442-1, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 1: Application of risk management*

ISO 22442-2, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 2: Controls on sourcing, collection and handling*

ISO 22442-3, *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents*

European Pharmacopeia (Ph. Eur), 0169 *Water for injections*

United States Pharmacopeia (USP), <1231> *Water for pharmaceutical purposes*

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die folgenden Begriffe.

ISO und IEC stellen terminologische Datenbanken für die Verwendung in der Normung unter den folgenden Adressen bereit:

- ISO Online Browsing Platform: verfügbar unter <https://www.iso.org/obp>
- IEC Electropedia: verfügbar unter <https://www.electropedia.org/>

3.1

ophthalmische Spüllösung

OIS, en: ophthalmic irrigating solution

wässrige Lösung, die zur physiologischen Stabilisierung des Augengewebes verwendet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Sie weist keine primär immunologische, pharmakologische oder metabolische Funktion auf.

3.2

Primärverpackung

Verpackung, die in direktem Kontakt mit dem Produkt steht

3.3

Sterilbarrieresystem

Mindestverpackung, die das Eindringen von Mikroorganismen verhindert und die aseptische Bereitstellung des Produkts am Gebrauchsort ermöglicht

[QUELLE: ISO 11139:2018, 3.272 [2]]

Anmerkung 1 zum Begriff: Für zusätzliche Einzelheiten zum Sterilbarrieresystem siehe ISO 11607-1.

3.4

Lagerbehälter

Teil der Verpackung, der dafür vorgesehen ist, das Medizinprodukt während Transport und Lagerung zu schützen, und der das Sterilbarrieresystem enthält

4 Beabsichtigte Funktion

Dieses Dokument beschreibt ophthalmische Spüllösungen als nicht-solide Medizinprodukte, die physiologisch und funktionell mit dem Augengewebe verträglich sind und zur Spülung der Augenoberfläche, zur Stabilisierung der Augenoberfläche und/oder zur Manipulation von intraokularen Geweben, Räumen und Strukturen mit physiologischen Mitteln verwendet werden.

Der Hersteller muss die funktionellen Eigenschaften der ophthalmischen Spüllösung im Hinblick auf deren chemische Zusammensetzung und physikalischen Eigenschaften, ihre beabsichtigte chirurgische Anwendung, ihre Einsatzbedingungen sowie die Auswirkungen auf okuläre Gewebe unter besonderer Berücksichtigung der Sicherheit beschreiben und dokumentieren.

Die beabsichtigte Funktion muss unter Berücksichtigung veröffentlichter Normen, veröffentlichter klinischer und wissenschaftlicher Literatur, validierter Prüfergebnisse, präklinischer und klinischer Bewertung und klinischer Prüfungen bestimmt werden.

5 Eigenschaften

5.1 Allgemeines

Die folgenden Unterabschnitten führen spezifische Eigenschaften auf, die für die beabsichtigten Funktionen zu erfüllen sind. Die darin beschriebenen Prüfungen sind für die Anwendung bei der Qualifizierung von Stoffen vorgesehen und nicht notwendigerweise im Rahmen eines routinemäßigen Qualitätssicherungs- bzw. -kontrollprogramms. Es muss eine Risikobeurteilung nach ISO 14971 durchgeführt werden. Eigenschaften der ophthalmischen Spüllösung müssen dokumentiert werden. Wird eine der Eigenschaften als nicht relevant erachtet, so muss der Grund dafür dokumentiert und begründet werden.

Sämtliche im Folgenden festgelegten Prüfanforderungen müssen am sterilisierten Endprodukt, das bereit zur Freigabe ist, angewendet werden. Alle angewendeten analytischen Methoden müssen validiert werden.

5.2 Chemische Beschreibung und Kontaminanten

Der Hersteller muss eine Beschreibung jedes im Endprodukt enthaltenen Stoffes und von dessen Funktion im Endprodukt bereitstellen.

Die Konzentration jedes im Endprodukt enthaltenen Stoffes muss bestimmt und dokumentiert werden, und die Konzentration jedes Stoffes muss als Stoffgewicht je Volumeneinheit der Lösung angegeben werden. Da die Prüfmethodik die angegebene Konzentration beeinflussen kann, müssen die angewendeten physikalischen oder chemischen Standardverfahren beschrieben und dokumentiert werden. Wann immer möglich, müssen solche Stoffe verwendet werden, die in Arzneibüchern aufgeführt sind.

Die Identifizierung und die Konzentrierung potentiell gefährlicher chemischer oder biologischer Kontaminanten müssen anhand einer Risikoanalyse ermittelt werden. Bei Rohstoffen biologischer Herkunft können solche Verunreinigungen Proteine, Nukleinsäuren oder andere biologische Substanzen umfassen. Kontaminanten des Endprodukts, die auf Ausgangsstoffe oder Herstellungsprozesse zurückzuführen sind, z. B. Antioxidantien und Kontaminanten aus der Primärverpackung, die potentiell gefährlich für die Augengewebe oder systemisch gefährdend sind, müssen nach Möglichkeit identifiziert und ihre Konzentration im Endprodukt angegeben werden.

Kontaminanten müssen mithilfe standardisierter Analysemethoden bestimmt werden, sofern solche verfügbar sind, und alle angewendeten Methoden müssen beschrieben werden. Die Nachweisgrenze von identifizierten Kontaminanten muss festgelegt und angegeben werden. Falls es sich im Rahmen der Risikoanalyse als erforderlich herausstellt, kann eine Prüfung der biologischen Auswirkungen dieser Kontaminanten während der Bewertung der biologischen Sicherheit notwendig sein.

5.3 Verwendetes Wasser

Die Reinheit des verwendeten Wassers muss „Wasser für Injektionszwecke“ in Übereinstimmung mit USP <1231> und Ph. Eur 0169 sein.

5.4 Beschreibung des Endproduktes

5.4.1 Allgemeines

Der Hersteller muss die physikalischen Eigenschaften, welche die Sicherheit und Wirksamkeit der Funktion der ophthalmischen Spüllösung bei der Anwendung in der ophthalmischen Chirurgie beeinflussen, beschreiben und dokumentieren.

Diese physikalischen Eigenschaften sollten unter den während der Anwendung zu erwartenden und relevanten Bedingungen gemessen werden.

5.4.2 pH-Wert und Pufferkapazität

Der pH-Wert des Endproduktes muss mit einem kalibrierten pH-Messgerät bei $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ bestimmt und dokumentiert werden.

Der pH-Wert des Produktes sollte annähernd dem des Kammerwassers (pH 7,38) entsprechen, um eine Schädigung der Hornhautendothelzellen zu verhindern. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass sich der vom Endothel tolerierte pH-Bereich verkleinert, wenn die Expositionszeit zunimmt [4].

Zur Bestimmung der Pufferkapazität muss ein geeignetes Verfahren angewendet werden. Ein Beispiel für ein geeignetes Verfahren ist in Anhang A angegeben. Die Produkte müssen nach Tabelle 1 in Klassen eingeordnet werden.

Tabelle 1 — Einteilung nach pH-Wert und Pufferkapazität

Gruppe	Pufferkapazität für Basen mol/l je pH	Pufferkapazität für Säuren mol/l je pH	pH-Bereich
Ungepuffert	< 0,000 5	< 0,004	6,5 bis 8,5
Schwach gepuffert	0,000 5 bis 0,005	0,004 bis 0,04	6,7 bis 8,2
Gepuffert	> 0,005	> 0,04	7,2 bis 7,6

5.4.3 Osmolalität

Der Hersteller muss den Osmolalitätsbereich der ophthalmischen Spüllösung ermitteln und dokumentieren. Die Osmolalität des Endprodukts darf nicht weniger als 200 mosm/kg oder mehr als 400 mosm/kg betragen. Die Osmolalität muss mithilfe eines Dampfdruck-Osmometers oder Gefrierpunkt-Osmometers bestimmt werden.

5.4.4 Spektraler Transmissionsgrad

Der spektrale Transmissionsgrad des Endprodukts muss im Bereich 300 nm bis 1 100 nm bestimmt werden. Die Ergebnisse müssen anhand eines Diagramms dargestellt werden, das den Transmissionsgrad, in Prozent, in Abhängigkeit von der Wellenlänge, aufträgt.

5.4.5 Partikel

5.4.5.1 Allgemeines

Bei im Endprodukt befindlichen Partikeln von bestimmter Größe und Eigenschaft besteht ein Potential für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Partikuläre Kontamination der ophthalmischen Spüllösung besteht aus mobilen ungelösten Fremdpartikeln. Gasbläschen, die sich unbeabsichtigt in der Lösung befinden, zählen hierzu nicht.

Anhand einer Risikobeurteilung muss das Potential einer Kontaminierung durch Partikel oder Partikelbildung im Produkt während seiner Herstellung sowie unter den erwarteten Bedingungen während des Transports und der Lagerung und während der Anwendung des Produkts sowie die mit diesen Partikeln verbundene Gefährdung bewertet werden.

Bei Produkten, die aus mehreren Komponenten bestehen (d. h., es gibt zwei oder mehr separate Teile eines Produkts, die vor Gebrauch zusammengemischt werden müssen), müssen die Prüfungen am gemischten Produkt durchgeführt werden.

5.4.5.2 Sichtbare Partikel

Die ophthalmische Spüllösung muss im Wesentlichen frei von sichtbaren Partikeln sein. Um dies zu prüfen, muss das Verfahren nach Anhang B angewendet werden.

5.4.5.3 Mikroskopisch kleine Partikel

Zur Bestimmung der Zahl mikroskopisch kleiner Partikel in einer ophthalmischen Spüllösung muss entweder das in Anhang C beschriebene Dunkelfeldverfahren oder das in Anhang D beschriebene mikroskopische Verfahren, jeweils mit den im Folgenden aufgeführten Grenzwerten, angewendet werden. Auf der Grundlage der Risikobeurteilung einer Verunreinigung durch Partikel können weitere Grenzwerte erforderlich sein.

Für das Dunkelfeldverfahren nach Anhang C müssen die folgenden Grenzwerte [5] angewendet werden:

- nicht mehr als 50 Partikel gleich oder größer als 10 µm je ml der ophthalmischen Spüllösung;
- nicht mehr als 5 Partikel gleich oder größer als 25 µm je ml der ophthalmischen Spüllösung;
- nicht mehr als 2 Partikel gleich oder größer als 50 µm je ml der ophthalmischen Spüllösung.

Für das mikroskopische Verfahren nach Anhang D müssen die folgenden Grenzwerte angewendet werden:

- nicht mehr als 25 Partikel gleich oder größer als 10 µm je ml der ophthalmischen Spüllösung;
- nicht mehr als 2,5 Partikel gleich oder größer als 25 µm je ml der ophthalmischen Spüllösung;
- nicht mehr als 1 Partikel gleich oder größer als 50 µm je ml der ophthalmischen Spüllösung.

ANMERKUNG Das in Anhang C beschriebene Dunkelfeldverfahren beruht auf einer Blockade von Lichtstrahlen. Amorphe, halbflüssige oder andere morphologisch unbestimmte Materialien tragen zur Abschirmung von Lichtstrahlen bei und werden dadurch wie Partikel gezählt. Bei dem in Anhang D beschriebenen mikroskopischen Verfahren erscheinen amorphe, halbflüssige oder andere morphologisch unbestimmte Materialien als An- oder Entfärbung auf der Oberfläche des Membranfilters und werden nicht als Partikel gezählt. Um diesen Unterschied auszugleichen, sind die Grenzwerte beim mikroskopischen Verfahren halb so groß wie beim Dunkelfeldverfahren.

6 Bewertung der Eigenschaften

6.1 Allgemeines

Die ophthalmische Spüllösung muss bewertet werden, um nachzuweisen, dass die beabsichtigte Funktion erzielt wird.

6.2 Bewertung der biologischen Sicherheit

6.2.1 Allgemeines

Das Verfahren zur Bewertung der biologischen Sicherheit einer ophthalmischen Spüllösung muss mit einer nach ISO 14971 durchgeführten und dokumentierten Risikobeurteilung eingeleitet werden. Die Ergebnisse dieser Risikoanalyse müssen die zur Bewertung der biologischen Sicherheit der ophthalmischen Spüllösung erforderlichen Prüfungen bestimmen.

Für ophthalmische Spüllösungen, die Stoffe tierischen Ursprungs enthalten, müssen die Anforderungen an Risikoanalyse und -management nach ISO 22442-1, ISO 22442-2 und ISO 22442-3 angewendet werden.

Bei der Risikobeurteilung sollte der Hersteller mögliche Wechselwirkungen des Produkts mit anderen ophthalmischen Produkten berücksichtigen.

E DIN EN ISO 16671:2024-10
prEN ISO 16671:2024 (D)

Für alle ophthalmischen Spüllösungen müssen die Anforderungen an die Bewertung der biologischen Sicherheit nach ISO 10993-1 angewendet werden.

ANMERKUNG 1 Auf der Grundlage der typischen klinischen Anwendungen werden ophthalmische Spüllösungen der Kategorie „Implantate, Gewebe/Knochen“ zugeordnet. Die Prüfungen für diese und weitere in ISO 10993-1 festgelegte Produktkategorien dienen lediglich als Orientierungshilfe. Sie stellen keine Mindest- oder Höchstanforderungen an Prüfungen dar.

ANMERKUNG 2 Es ist zulässig, unterschiedliche Biokompatibilitätsprüfungen miteinander zu kombinieren und somit die Anzahl der für die Prüfungen erforderlichen Versuchstiere zu reduzieren. So können mehrere Prüfungen gleichzeitig an einem einzigen Versuchstier durchgeführt werden, vorausgesetzt, das Versuchstier wird dadurch nicht unnötigem Schmerz oder unnötiger Belastung ausgesetzt.

Zusätzlich zu den in ISO 10993-1 aufgeführten und im Rahmen der Risikoanalyse identifizierten Biokompatibilitätsprüfungen müssen alle im Folgenden genannten Prüfungen bei der Auswahl der Prüfungen zur Bewertung der biologischen Sicherheit einer ophthalmischen Spüllösung in Erwägung gezogen werden.

6.2.2 Bakterielle Endotoxinprüfung

Die ophthalmische Spüllösung muss unter Verwendung des Limulus-Amöbozyten-Lysat-Tests (LAL-Test) nach geltenden Arzneibüchern oder nach einem gleichwertigen, validierten Prüfverfahren auf das Vorhandensein bakterieller Endotoxine untersucht werden. Jedes Produkt, das eine bakterielle Endotoxingrenze von 0,2 Endotoxin-Einheiten (EU) je ml überschreitet, besteht den Test nicht.

ANMERKUNG Dem Hersteller wird empfohlen, unter Berücksichtigung der Nachweisgrenze und der hohen Empfindlichkeit des Auges gegenüber dem Endotoxin die Freisetzungsgrenze niedriger als 0,2 EU/ml anzusetzen.

6.2.3 Intraokulare Reizzustände und Entzündungen

Das Potential für intraokulare Reizzustände, Entzündungen, den Anstieg des Intraokulardrucks und andere lokale Wirkungen muss bewertet werden. Wenn die Risikobeurteilung zeigt, dass Prüfungen zur Bewertung der lokalen Wirkungen erforderlich sind, dann müssen weitere geeignete Prüfungen an einem zutreffenden Versuchstier nach Anhang E durchgeführt werden. Die Wahl der Versuchstierart muss begründet und dokumentiert werden. Es gelten die Tierschutzbestimmungen nach ISO 10993-2.

Der Tierversuch muss die beabsichtigte klinische Verwendung so genau wie möglich widerspiegeln.

Das Studiendesign muss intra- und postoperative okulare Reizzustände und Entzündungen des ophthalmischen Eingriffs mit der zu prüfenden ophthalmischen Spüllösung im Vergleich zu einer bereits fünf Jahre in der klinischen Anwendung als nicht reiz- und entzündungserzeugend bewährten Kontroll-Spüllösung bewerten. Das verwendete Volumen der ophthalmischen Spüllösung muss dabei die beabsichtigte Anwendung simulieren, wobei dem Volumenunterschied des menschlichen Auges und des Tiermodells Rechnung getragen werden muss.

Die post-operativen Reizzustände und Entzündungen müssen überwacht und nach Anhang E bewertet werden. Die sich aus dem Risikomanagementplan zu den entsprechenden Zeitpunkten ergebende Bewertung kann Hornhautpachymetrie und Spaltleuchten-Biomikroskopie umfassen. Sämtliche unerwünschten Ereignisse sind zu dokumentieren.

Die ophthalmische Spüllösung muss Ergebnisse in Bezug auf okulare Reizzustände und Entzündungen ergeben, die mit denen der Kontroll-Spüllösung vergleichbar sind bzw. diese unterschreiten; andernfalls ist sie von der klinischen Anwendung auszuschließen.

6.3 Klinische Bewertung

Eine klinische Bewertung (z. B. Beurteilung und Analyse der verfügbaren Informationen über das Medizinprodukt) muss als Teil der Risikobeurteilung durchgeführt werden. Falls im Rahmen der Risikobeurteilung die

Notwendigkeit einer klinischen Prüfung festgestellt wurde, muss Anhang F durchgeführt werden. Anhang G beschreibt einige vorgeschlagene Analysen, die die klinische Leistung der neuen ophthalmischen Spüllösung mit der ophthalmischen Kontroll-Spüllösung vergleichen. Ein Verfahren zur Bestimmung der Anzahl der Prüfpersonen ist in Anhang H enthalten. Zusätzlich gelten die allgemeinen Anforderungen in Bezug auf klinische Prüfungen von Medizinprodukten für die Anwendung an Menschen nach ISO 14155.

7 Sterilisation

Wann immer dies möglich ist, muss das Produkt abschließend in seiner Endverpackung sterilisiert werden.

Ethylenoxid darf nicht zur Sterilisation der ophthalmischen Spüllösung verwendet werden. Die ophthalmische Spüllösung selbst kann als wässrige Lösung nicht durch Ethylenoxid sterilisiert werden. Die endgültige Sterilisation der Primärverpackung darf nicht durch Ethylenoxid erfolgen, sofern keine Begründung hierfür vorliegt. Ethylenoxid kann in die ophthalmische Spüllösung eindiffundieren, wenn die Verpackung, in der sie enthalten ist, mit Ethylenoxid sterilisiert wird, und bildet durch die Reaktion mit Wasser Derivate (z. B. Ethylenglykol, Ethylenchlorhydrin). Jede nachweisbare Menge von Ethylenoxid oder eines Abbauproduktes in der ophthalmischen Spüllösung kann zu endothelialer Zellschädigung beim Patienten führen.

Für Verpackungskomponenten (z. B. Primärverpackung) einer ophthalmischen Spüllösung, die mit Ethylenoxid sterilisiert wurden, müssen die Anforderungen von ISO 11135 gelten. Das Potential für eine von Ethylenoxid abgeleitete Reaktion in Produkten in der ophthalmischen Spüllösung an der Basislinie sowie die Haltbarkeitsdauer müssen bei der Risikoanalyse berücksichtigt werden.

ANMERKUNG 1 Dem Hersteller wird empfohlen, aufgrund der hohen Empfindlichkeit des Auges gegenüber Ethylenoxid die Freisetzungsgrenze so niedrig wie möglich anzusetzen.

Für ophthalmische Spüllösungen, die nicht endsterilisiert, sondern aseptisch abgefüllt wurden, gelten die Anforderungen nach ISO 13408-1. Die Übereinstimmung des Verfahrens mit einem Grenzwert für die Kontaminationsrate von 10^{-3} muss anhand einer validierten Medium-Abfüll-Studie nachgewiesen werden.

ANMERKUNG 2 ISO 13408-1 legt die allgemeinen Anforderungen an aseptisch abgefüllte Medizinprodukte fest und bietet eine Orientierungshilfe für Verfahren, Programme und Vorgehensweisen zur Validierung und Kontrolle derselben. Die Anforderungen von ISO 13408-1 gelten insbesondere, jedoch nicht ausschließlich, für die Verarbeitung wässriger Lösungen und sind daher relevant für die Zubereitung von ophthalmischen Spüllösungen.

8 Produktstabilität

Der Hersteller muss die Haltbarkeitsdauer des Produkts bestimmen und angeben. Es müssen Prüfungen der Haltbarkeitsdauer in Echtzeit durchgeführt werden, um nachzuweisen, dass die wesentlichen Eigenschaften für eine sichere und wirksame Funktion des Endprodukts entsprechend der Produktspezifikation während der angegebenen Haltbarkeitsdauer unter den zu erwartenden Transport- und Lagerbedingungen sichergestellt sind. Die Parameter, die während der Prüfung der Haltbarkeitsdauer berücksichtigt werden müssen, sind pH-Wert, Osmolalität, partikulärer Anteil, Farbe und Transparenz, Sterilität sowie jegliche weiteren Faktoren, welche im Rahmen der Risikoanalyse als von zentraler Bedeutung für die sichere Verwendung des Produkts identifiziert wurden. Es kann eine beschleunigte Prüfung der Haltbarkeitsdauer durchgeführt werden, muss aber immer durch eine Prüfung der Haltbarkeitsdauer in Echtzeit verifiziert werden, und die Ergebnisse der Prüfung in Echtzeit müssen immer Vorrang vor den Ergebnissen der beschleunigten Prüfung der Haltbarkeitsdauer haben.

ANMERKUNG 1 ASTM F1980 [6] enthält zusätzliche Hinweise zu beschleunigten Prüfungen der Alterung.

Die festgelegte Haltbarkeitsdauer der ophthalmischen Spüllösung muss neu validiert werden, falls eine Risiko-bewertung eine Veränderung in der Herstellung identifiziert, die die Stabilität des Produktes beeinträchtigen kann.

ANMERKUNG 2 Veränderungen in der Zusammensetzung des Produkts, seiner Rohstoffe, des Materiallieferanten, der Verarbeitungsbedingungen einschließlich des Sterilisationsprozesses, des Verpackungsdesigns oder des Verpackungsmaterials können sich auf die Haltbarkeitsdauer des Produkts auswirken.

9 Verpackung

9.1 Schutz vor Beschädigung während der Lagerung und des Transports

Es müssen die Verpackungsanforderungen an Medizinprodukte nach ISO 11607-1 angewendet werden.

9.2 Erhaltung der Sterilität während des Transports und der Lagerung

Ophthalmische Spüllösungen müssen mithilfe validierter Verpackungsprozesse so verpackt werden, dass sie während Transport und Lagerung steril bleiben. Es gelten die Anforderungen an Sterilverpackungen nach ISO 11607-1.

10 Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller

Es müssen die allgemeinen Anforderungen an die Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller von Medizinprodukten nach ISO 20417 zusammen mit den folgenden besonderen Anforderungen gelten. Wann immer möglich, sollten Symbole verwendet werden. Bei Verwendung von Symbolen müssen die Anforderungen nach ISO 15223-1 erfüllt sein.

Die Kennzeichnung muss Angaben darüber enthalten, ob die ophthalmische Spüllösung gepuffert ist und falls dies der Fall ist, muss sie über Puffertyp und -kapazität informieren.

Sofern das Produkt anfällig für Beschädigungen durch Umwelteinwirkungen ist, müssen deutliche Warnhinweise am Transportbehälter angebracht werden.

Chargennummer und Verfalldatum müssen auf einem selbstklebenden Etikett angegeben werden, das für die Patientenakte verwendet werden muss.

Eine Packungsbeilage muss dem Lagerbehälter beigelegt werden; sie ist so beizulegen, dass sie ohne Beschädigung des Sterilbarrieresystems entnommen und gelesen werden kann.

Tabelle 2 enthält die erforderlichen Mindestangaben für Lagerbehälter, Packungsbeilage, Sterilbarrieresystem und Primärverpackung.

Tabelle 2 — Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller

Informationen	Lager- behälter	Packungs- beilage	Sterilbarriere- system (sofern vorhanden)	Primär- verpackung
Name des Herstellers oder autorisierten Vertreters	x	x	x ^a	x
Anschrift des Herstellers oder autorisierten Vertreters	x	x		
Handelsname des Produkts	x	x	x ^a	x
Kurze Beschreibung der chemischen Zusammensetzung des Produktes und Volumenangabe	x	x		
Lagerbedingungen	x	x		
Anwendungshinweise		x		
Gegenanzeigen für die Anwendung		x		

Tabelle 2 (fortgesetzt)

Informationen	Lager-behälter	Packungs-beilage	Sterilbarriere-system (sofern vorhanden)	Primär-verpackung
Warnungen, Vorsichtsmaßnahmen und bekannte Wechselwirkungen mit anderen ophthalmischen Produkten		x		
Gebrauchsanweisung (einschließlich des Ausstellungsdatums)		x		
Spektraler Transmissionsgrad		x		
Hinweis darauf, dass der Inhalt nur zur einmaligen Verwendung bestimmt ist	x	x	x	x
Hinweis „steril“ und Angabe des/der zur Sterilisation des Produkts und des Primärbehälters angewendeten Verfahren(s)	x	x	x ^a	x
Hinweis „Nicht verwenden, wenn das Sterilbarrieresystem beschädigt wurde“		x	x	x
Verfalldatum	x		x ^a	x
Angaben, ob die OIS gepuffert ist und falls ja, Information über Puffertyp und -kapazität		x		
Einteilung der Pufferkapazität (siehe Tabelle 1)		x		
das Wort „LOT“, gefolgt von der Chargennummer	x		x ^a	x
^a Der Name des Herstellers oder autorisierten Vertreters, der Handelsname des Produkts, die Chargennummer, das Verfalldatum und die Angaben zur Sterilität brauchen nur auf dem Sterilbarrieresystem angegeben zu werden, wenn dieses nicht transparent ist und die erforderlichen Informationen nicht direkt der Primärverpackung entnommen werden können, ohne dass dabei der Verschluss beschädigt wird.				

Anhang A (informativ)

Beispiel für ein geeignetes Verfahren zur Messung des pH-Wertes und der Bestimmung der Pufferkapazität

A.1 Allgemeines

Dieser Anhang enthält ein Beispiel für ein geeignetes Verfahren zur Messung des pH-Wertes und der Bestimmung der Pufferkapazität an.

A.2 Geräte und Reagenzien

A.2.1 Kalibriertes pH-Messgerät.

A.2.2 10-ml-Bürette, mit der die Titrationslösung auf 0,1 ml dosiert werden kann.

A.2.3 Rührplatte.

A.2.4 Rührstäbchen.

A.2.5 Natronlauge, 0,005 N volumetrischer Standard.

A.2.6 Salzsäure, 0,01 N volumetrischer Standard.

A.3 Verfahren

Natronlauge und Salzsäurelösung werden dem Arzneibuch-Verfahren entsprechend zubereitet und vor Gebrauch auf die entsprechenden Konzentrationen eingestellt.

25 ml (V_S) Probe werden in ein Fläschchen gegeben und mit einer kalibrierten pH-Elektrode aus Glas wird der pH-Wert gemessen (pH_1). Mit der 10-ml-Bürette (A.2.1) wird so lange HCl-Titrationslösung hinzugegeben, bis eine pH-Änderung um 1,0 pH-Einheit erreicht ist (pH_2). Die hierzu erforderliche Menge Titrationslösung wird dokumentiert (V_t). Der Vorgang wird mit einem zweiten Aliquot der Probenlösung mit Natronlauge als Titrationslösung wiederholt.

Die Pufferkapazität wird nach Gleichung (A.1) berechnet:

$$\frac{V_t \times N}{V_s \times (pH_2 - pH_1)} \quad (A.1)$$

Dabei ist N die Normalität der jeweiligen Titrationslösung.

Die Pufferkapazitäten sowohl gegen Säure als auch gegen Base werden in mol/l je pH dokumentiert.

Handelt es sich um Lösungen mit erheblicher Pufferkapazität, so darf das Probenvolumen angepasst werden, um ein vernünftiges Volumen an Titrationslösung zu erhalten.

Anhang B (normativ)

Partikuläre Kontamination: Sichtbare Partikel

B.1 Allgemeines

Diese Prüfung zielt darauf ab, ein einfaches Verfahren für die visuelle Beurteilung der ophthalmischen Spüllösung auf sichtbare Partikel bereitzustellen.

B.2 Prüfeinrichtung

Die Prüfeinrichtung für die visuelle Beurteilung besteht aus den folgenden Teilen:

B.2.1 Matt-schwarze Platte, von geeigneter Größe, befestigt in vertikaler Position.

B.2.2 Blendfreie weiße Platte, von geeigneter Größe, befestigt in vertikaler Position, direkt neben der schwarzen Platte.

B.2.3 Verstellbare Lampenhalterung, in die eine geeignete Lichtquelle und ein geeigneter Lichtdiffusor montiert werden.

Jede geeignete Lichtquelle für sichtbares Licht ist zulässig, sofern die damit erzielte Beleuchtungsstärke am Beobachtungsort mehr als 2 000 lx beträgt. Für Behälter aus gefärbtem Glas oder aus Kunststoff wird vorzugsweise eine noch höhere Beleuchtungsstärke verwendet.

B.3 Verfahren

Eventuell vorhandene Klebeetiketten werden vom Behälter entfernt und dieser wird außen gewaschen und getrocknet. Der Behälter wird dann sanft geschüttelt, wobei darauf zu achten ist, keine Luftblasen hervorzu-rufen; er wird vor der weißen Platte beobachtet, und es werden über eine Zeitspanne von 5 s die sichtbaren Partikel gezählt. Dieses Vorgehen wird vor der schwarzen Platte wiederholt. Die Summe der beiden Zählungen vor der weißen und der schwarzen Platte wird als Gesamtzahl der in der ophthalmischen Spüllösung gefunde-nen Partikel dokumentiert.