



中华人民共和国医药行业标准

YY 0308—2004
代替 YY 0308—1998

医用透明质酸钠凝胶

Medical sodium hyaluronate gel

2004-11-08 发布

2005-11-01 实施

国家食品药品监督管理局 发布

前 言

本标准代替 YY 0308—1998《医用透明质酸钠凝胶》。本次修订重点对第 5 章的内容进行了修订和补充,其余各章中条款号及内容不变或稍有改变。

本标准与 YY 0308—1998 相比主要差异如下:

——增加了有效使用量、含量、渗透压、动力粘度和乙醇残留量要求;

——修改了透光率、pH 值、蛋白质含量和细菌内毒素含量指标;

——修改了生物学试验方法,改为采用 GB/T 16886 方法标准。

本标准的附录 A、附录 B 和附录 C 均为规范性附录。

本标准由国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心提出并归口。

本标准起草单位:上海其胜生物材料技术研究所、山东省医疗器械产品质量检验中心。

本标准主要起草人:顾其胜、王文斌、骆红宇、严凯、由少华。

本标准于 1998 年 10 月首次发布。

引 言

透明质酸钠是一种天然直链多糖,是由(1→4)- β -D-葡萄糖醛酸和(1→3)-2-乙酰氨基- β -D-葡萄糖结合而成的双糖结构单元所组成。根据透明质酸钠结构单元的特性,对其进行深加工后制成的医用透明质酸钠凝胶是一种无种属特异性、无毒、溶解性能好、生物相容性良好的新型生物材料,被广泛用于多种眼科手术;用于防治外伤性或退变性骨关节炎;还可用于普通外科、妇产科等腹、盆腔手术预防术后肠粘连和盆腔粘连,及肌腱、关节和神经手术预防组织粘连。

医用透明质酸钠凝胶作为外科手术的辅助剂,在用于关节腔注射时需要与人体正常关节滑液中的透明质酸钠更接近的分子量;在眼科手术中,高动力粘度值对手术操作尤为重要;而用于防止术后组织粘连,主要是依靠高度粘弹性所产生的生物阻隔作用。由于动力粘度值与测定温度和剪切速率密切相关,因此本标准选择在低剪切速率下(即手术器械在眼前房的粘弹剂中操作的状态下)的动力粘度值。

透明质酸钠作为一种植入体内的医用生物材料必须严格控制各类杂质的含量,以确保产品使用的安全性和有效性。考虑到透明质酸钠在提纯和干燥生产工艺中需要使用乙醇,而透明质酸钠是一种较难干燥的高分子材料,乙醇很难完全挥发掉,微量乙醇存在于透明质酸钠中将使产品在使用过程中对患者产生不同程度的刺激作用。因此,为了尽可能降低产品对患者的不良作用,同时也考虑到当前的生产工艺水平,对乙醇残留量进行合理限定是很必要的。

有的透明质酸钠是从动物组织或器官中提取的,因此可能有携带病毒和传染因子的风险,制造商应采取有效的措施和有效的控制去除或灭活动物组织或器官中的病毒和传染因子。

注:关于动物组织中病毒和传染因子的控制措施参见 ISO/CD 22442:2004(EN 12442:2001)。

有的透明质酸钠是采用微生物发酵法制备的,在发酵过程中菌株自身可能会产生代谢产物,制造商应采取有效措施控制有害的链球菌分泌物。

医用透明质酸钠凝胶是采用无菌操作技术生产的无菌产品,因此制造商宜采取相应的措施使生产和包装过程中产生的微生物和微粒污染降至最小,并按照 YY/T 0287、YY 0033 和 ISO 13408 的规定组织生产。

为了便于使用,医用透明质酸钠凝胶的包装往往都具备临床使用的功能要求,以便临床上控制凝胶的使用量和最大限度地降低使用中所引入的二次污染。包装的功能要求应属于产品性能的重要组成,但由于包装的多样性,为了不限制技术创新,本标准没有涉及包装方面的要求。

医用透明质酸钠凝胶

1 范围

本标准规定了医用透明质酸钠凝胶的分类、要求、检验规则、标志和包装。

本标准适用于医用透明质酸钠凝胶。医用透明质酸钠凝胶适用范围包括眼科手术的填充剂、关节腔内注射的润滑剂和外科手术的阻隔剂。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件，其随后所有的修改单（不包括勘误的内容）或修订版均不适用于本标准，然而，鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件，其最新版本适用于本标准。

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分：评价与试验(idt ISO 10993-1:1997)

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(idt ISO 10993-3:1992)

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—2003, ISO 10993-5:1999, 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(idt ISO 10993-6:1994)

GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验(idt ISO 10993-10:1995)

YY/T 0313—1998 医用高分子产品包装、标志、运输和贮存

YY 0466—2003 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号(ISO 15223:2000, IDT)

中华人民共和国药典 2000年版

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

医用透明质酸钠凝胶 **medical sodium hyaluronate gel**

用于人体的、用透明质酸钠配制而成的凝胶状溶液。

3.2

动力粘度 **kinetic viscosity**

非牛顿流体流动时所需切应力随流速的改变而变化，通常把一定剪切速率下切应力与此剪切速率之比称为表观粘度，以此来表示溶液的动力粘度值。

4 分类

4.1 医用透明质酸钠凝胶按临床适用性分为：眼科用、妇科用、外科用和关节腔注射用。

4.2 医用透明质酸钠凝胶按产品包装规格一般分为0.5 mL、0.8 mL、1 mL、2 mL、2.5 mL、3 mL和5 mL等。

5 要求

5.1 外观

将医用透明质酸钠凝胶垂直置于伞棚灯下，照度为1 000 lx，任意旋转，从水平方向观察。医用透

明质酸钠凝胶应为无色、透明粘稠状液体，无任何肉眼可见的异物。

5.2 有效使用量

将每支单包装中医用透明质酸钠凝胶按正常使用方式尽量取出，精密称定后除以医用透明质酸钠凝胶密度($\rho=1.01\text{ g/mL}$)所获得的值应不少于标示装量的85%，平均值应不少于标示装量的90%。

5.3 鉴别

医用透明质酸钠凝胶应呈下列反应：

- 按照附录A方法进行，生成紫红色溶液；
- 取0.1 g医用透明质酸钠凝胶用蒸馏水作10倍稀释，加氯代十六烷基吡啶(1→20)2滴~3滴，生成白色絮状沉淀；
- 取0.1 g医用透明质酸钠凝胶用蒸馏水作10倍稀释，用铂金丝灼烧，火焰为黄色。

5.4 含量

按照附录A规定的方法测定，透明质酸钠含量应为标示质量浓度值的90.0%~120.0%。

5.5 透光率

医用透明质酸钠凝胶用质量浓度为9 g/L的氯化钠溶液作10倍稀释，以配制液为空白对照，按照《中华人民共和国药典》(2000年版)二部附录IV A的方法测定，在波长660 nm处透光率应不小于99.0%。

5.6 pH值

医用透明质酸钠凝胶用蒸馏水作等质量比稀释，按照《中华人民共和国药典》(2000年版)二部VI H规定的方法测定，pH值应在6.8~7.5范围内。

5.7 渗透压

直接取样，按照《中华人民共和国药典》(2000年版)二部附录IX G的方法测定，医用透明质酸钠凝胶渗透压摩尔浓度应为270 mOsmol/L~350 mOsmol/L。

5.8 动力粘度

采用旋转式粘度计，按照《中华人民共和国药典》(2000年版)二部附录VI G第二法测定，在剪切速率不小于0.25 Hz、 $(25 \pm 0.1)^\circ\text{C}$ 条件下，眼科用医用透明质酸钠凝胶动力粘度应不小于10 000 mPa·s，关节腔注射用医用透明质酸钠凝胶动力粘度应不小于10 000 mPa·s。

5.9 特性粘度(分子量)

按照《中华人民共和国药典》(2000年版)二部附录VI G第三法测定，透明质酸钠特性粘度应不小于1 500 cm³/g(840 000 道尔顿)。

注1：一般用质量浓度为9 g/L氯化钠溶液进行适当稀释，医用透明质酸钠凝胶的稀释度以流出时间为准，宜控制在120 s~180 s范围内。

注2：特性粘度用以表征透明质酸钠的分子量，两者的关系式为： $\eta=0.036 M^{0.78}$ 。

式中：

η ——特性粘度，单位为立方厘米每克(cm³/g)；

M ——分子量。

5.10 蛋白质含量

按照附录B规定的方法测定，生物发酵法制备的透明质酸钠蛋白质含量应不大于0.1%(质量分数)，组织提取法制备的透明质酸钠蛋白质含量应不大于0.15%(质量分数)。

5.11 紫外吸收

医用透明质酸钠凝胶用质量浓度为9 g/L氯化钠溶液作10倍稀释，按照《中华人民共和国药典》(2000年版)二部附录IV A的方法测定，测紫外吸收时透明质酸钠溶液浓度约为原浓度的十分之一，结果需换算成原标定浓度时的吸收值，在波长280 nm和260 nm处的吸光度应不大于1.0。

5.12 重金属含量

按照《中华人民共和国药典》(2000年版)二部附录Ⅷ H第三法测定，取医用透明质酸钠凝胶1.0 g

于样品管中,标准铅溶液 1.0 mL 于标准对照管中,医用透明质酸钠凝胶重金属含量应不大于 10 $\mu\text{g/g}$ 。

5.13 乙醇残留量

按照附录 C 规定的方法测定,医用透明质酸钠凝胶乙醇残留量应不大于 400 $\mu\text{g/g}$ 。

5.14 无菌

按照《中华人民共和国药典》二部附录中规定的方法检验,医用透明质酸钠凝胶应无菌。

5.15 细菌内毒素含量

医用透明质酸钠凝胶用细菌内毒素检查用水稀释,按照《中华人民共和国药典》二部附录中规定的方法检验,透明质酸钠细菌内毒素含量应小于 0.5 EU/mg。

5.16 溶血性链球菌溶血素

取生物发酵法制备的医用透明质酸钠凝胶 1 mL 直接接种于血液琼脂平板培养基上,在 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 恒温箱内培养 24 h,应无溶血环。

5.17 生物学评价

5.17.1 总则

医用透明质酸钠凝胶应按照 GB/T 16886.1 的要求进行生物学评价,应不释放出任何对人体有不良作用的物质。

5.17.2 细胞毒性

医用透明质酸钠凝胶用细胞培养液稀释至 1 mg/mL,按照 GB/T 16886.5 规定的浸提液试验方法检验,医用透明质酸钠凝胶供试液接触培养细胞 48 h,细胞相对增殖率应不小于 50%。

5.17.3 致敏

医用透明质酸钠凝胶用质量浓度为 9 g/L 的无菌氯化钠溶液稀释至 1 mg/mL,按照 GB/T 16886.10 规定的最大剂量致敏试验方法检验,应无致敏反应。

5.17.4 皮内反应

医用透明质酸钠凝胶分别用质量浓度为 9 g/L 的无菌氯化钠溶液和新鲜精制植物油稀释至 1 mg/mL,按照 GB/T 16886.10 规定的方法检验,应无皮内刺激反应。

5.17.5 眼刺激

按照 GB/T 16886.10 规定的急性接触方法检验,眼科用医用透明质酸钠凝胶应无眼刺激性。

5.17.6 皮下植入

按照 GB/T 16886.6 规定的方法检验,每植入点皮下注入医用透明质酸钠凝胶 0.5 mL。14 d 后取样镜下观察,样品周围组织相容性良好,可见以嗜中性粒细胞浸润为主的轻微炎症反应。

5.17.7 遗传毒性

医用透明质酸钠凝胶用质量浓度为 9 g/L 的无菌氯化钠溶液稀释至 1 mg/mL,按照 GB/T 16886.3 规定的方法检验,结果应呈阴性。

6 检验规则

6.1 组批

医用透明质酸钠凝胶以同日投料、同一工艺生产的产品为同一批号。

6.2 型式检验

6.2.1 型式检验为全性能检验,其中生物学性能检验按 GB/T 16886.1 的要求进行。

6.2.2 型式检验时,5.1~5.2 各随机抽样 5 支,其他性能检测按标准规定。若所有检验项目全部合格,则判定为合格,否则判定为不合格。

7 标志

7.1 大包装上应至少有下列标志:

- a) 产品名称；
- b) 制造商名称和地址；
- c) 分类、规格；
- d) 生产批号或日期；
- e) 失效日期；
- f) 贮存条件。

7.2 小包装上应至少有下列标志：

- a) 产品名称；
- b) 制造商名称和地址；
- c) 分类、规格；
- d) 生产批号或日期；
- e) 失效日期；
- f) 透明质酸钠标示质量浓度(单位为 mg/mL)；“无菌”、“无热原”、“一次性使用”、“包装破损禁止使用”字样或图示；
- g) 贮存条件。

注：建议采用 YY 0466 中所给出的图形符号。

8 包装

医用透明质酸钠凝胶宜采用符合 YY/T 0313 的规定的Ⅳ类包装的要求。

注：小包装宜采用一次用量包装，优先采用便用式包装设计。适宜的包装型式例如，装入玻璃外套注射器，注射器锥头套上保护帽，再封装于单包装容器(袋或塑料泡罩)内。注射器中的活塞宜采用丁基橡胶制造。

附 录 A
(规范性附录)
透明质酸钠含量测定

A.1 原理

透明质酸钠水解后,葡萄糖醛酸与咪唑试剂作用产生红紫色,生成的颜色深浅与葡萄糖醛酸含量成正比。

A.2 设备

分析天平、紫外分光光度计或相当设备、旋涡式混合器或相当设备。

A.3 溶液制备**A.3.1 体积分数为 0.1% 的咪唑乙醇液**

称取 0.1 g 咪唑,加无水乙醇 100 mL 溶解。移至深棕色瓶中,4℃ 下贮存,有效期为 12 个月。

A.3.2 葡萄糖醛酸(GA)标准溶液

精确称取 10 mg 葡萄糖醛酸于 100 mL 容量瓶中,稀释至刻度,摇匀,在 4℃ 下贮存。

A.3.3 0.025 mol/L 的四硼酸钠硫酸溶液

称取四硼酸钠($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)9.54 g,加入 1 L 浓硫酸中,加盖。不定时的振摇,直至四硼酸钠完全溶解。室温下贮存,有效期为 12 个月。

注:试验所用试剂均为分析纯。

A.4 样品准备

取医用透明质酸钠凝胶约 0.1 g(精确到 0.1 mg),加蒸馏水稀释至约 10 g。充分振荡混匀,使其完全溶解,从中吸出 1 mL 置试管中。

A.5 步骤**A.5.1 按表 A.1 制备葡萄糖醛酸标准液系列。**

A.5.2 将标准液系列各试管和样品试管一起置于冰水浴中,用酸式滴定管缓慢地向每管中加入 0.025 mol/L 四硼酸钠硫酸 5 mL(使用之前在 4℃ 冰箱内贮存至少 2 h),边加边摇匀。加毕后混匀并置沸水浴中煮沸 20 min 后取出,冷却至室温。各试管内均加入咪唑乙醇溶液 0.2 mL,充分摇匀后,置于室温(10℃~30℃)2 h。用 0 号管作对照,用分光光度计测定 550 nm 处各标准管和样品管的吸光度。

表 A.1 葡萄糖醛酸(GA)标准液系列浓度

试管号	0	1	2	3	4	5
GA 标准溶液/mL	0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
蒸馏水/mL	1.0	0.8	0.6	0.4	0.2	0
GA 含量/ $\mu\text{g/mL}$	0	20	40	60	80	100

A.5.3 用标准管绘制吸光度-浓度曲线,根据样品管的吸光度从标准曲线上查得样品管葡萄糖醛酸含量。

A.6 结果计算

按式(A.1)计算透明质酸钠质量浓度 c ,以毫克每毫升表示。

$$c = 2.07\rho_1 \frac{m_2 \times d_1}{m_1 \times d_2} \dots\dots\dots (A.1)$$

式中：

m_1 ——医用透明质酸钠凝胶质量，单位为微克(μg)；

m_2 ——医用透明质酸钠凝胶和蒸馏水质量，单位为毫克(mg)；

d_1 ——医用透明质酸钠凝胶密度，1.01 g/mL；

d_2 ——医用透明质酸钠凝胶和蒸馏水混匀液密度，1.00 g/mL；

ρ_1 ——样品管中葡萄糖醛酸含量，单位为微克每毫升($\mu\text{g}/\text{mL}$)。

注：在理论情况下：

$$2.07 = \frac{\text{透明质酸钠重复双糖单元分子量}}{\text{葡萄糖醛酸分子量}} = \frac{401.3}{194.1}$$

附 录 B
(规范性附录)
蛋白质含量测定

B.1 原理

福林酚试液能够与溶液中的蛋白质发生有色反应,且其颜色深浅与蛋白质的浓度成正比。

B.2 设备

分析天平、紫外分光光度计或相当设备、旋涡式混合器或相当设备。

B.3 溶液制备

B.3.1 试剂 A: 称取 1.0 g 水合硫酸铜($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$),加水溶解并稀释至 100 mL。

B.3.2 试剂 B: 称取 2.0 g 水合酒石酸钾钠($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$),加水溶解并稀释至 100 mL。

B.3.3 试剂 C: 称取 25.0 g 无水碳酸钠及 5.0 g 氢氧化钠,加水溶解后稀释至 250 mL。

B.3.4 试剂 D: 临用前,将等量的试剂 A 及试剂 B 混合。

B.3.5 试剂 E: 临用前,将 1 份试剂 D 及 10 份试剂 C 混合。

B.3.6 试剂 F: 临用前,取福林酚试液(Folin-酚试液)进行 10 倍稀释。

注: 试验所用试剂均为分析纯。

B.4 标准溶液的制备

B.4.1 精密称取经五氧化二磷真空干燥的牛血清白蛋白对照品约 50 mg,加水溶解并稀释至 250 mL (约 200 $\mu\text{g/mL}$)。

B.4.2 精密移取上述标准溶液 1.0 mL、2.0 mL、4.0 mL、5.0 mL、10.0 mL 稀释至 100 mL (浓度约为 2 $\mu\text{g/mL}$ 、4 $\mu\text{g/mL}$ 、8 $\mu\text{g/mL}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ 、20 $\mu\text{g/mL}$)。

B.5 步骤

B.5.1 精密移取上述各标准溶液 1.0 mL,空白管精密移取蒸馏水 1.0 mL,样品管精密称取样品 1.0 g。按式(B.1)计算样品管中透明质酸钠质量,以微克表示。

$$\rho_1 = \frac{m \times c}{d} \times 10^3 \quad \dots\dots\dots (\text{B.1})$$

式中:

m ——医用透明质酸钠凝胶质量,单位为克(g);

c ——透明质酸钠标示质量浓度,单位为毫克每毫升(mg/mL);

d ——医用透明质酸钠凝胶密度为 1.01 g/mL 。

B.5.2 于上述各管中加入试剂 E 1.0 mL,经旋涡振荡器混合,室温放置 10 min。加入 3.0 mL 试剂 F,经旋涡混合器混匀后,在 50℃ 水浴放置 10 min,于 750 nm 处测定吸光度。

B.6 结果计算

用直线回归法计算结果,计算公式按(B.2)计算透明质酸钠蛋白质含量 ρ_3 (质量分数):

$$\rho_3(\%) = \frac{\rho_2}{\rho_1} \times 100$$

.....(B. 2)

式中：

ρ_1 ——样品管中透明质酸钠质量，单位为微克(μg)；

ρ_2 ——样品管中蛋白质质量，单位为微克(μg)。

附 录 C

(规范性附录)

乙醇残留量测定(气相色谱法)

C.1 原理

采用顶空气相色谱法使要测定的乙醇与其他组分分开,用氢火焰离子化检测器检测,并将得到的乙醇色谱峰与外标物得到的色谱峰相比较。

C.2 设备

C.2.1 配有氢火焰离子化检测器与毛细管柱系统的气相色谱仪,要求仪器对所测定的乙醇,在最低检测浓度下产生的信号大于仪器噪音的 2 倍。

C.2.2 色谱数据处理器。

C.2.3 石英毛细柱:SE-30, 50 m×0.53 mm×3.0 μm 或相同分离效果的其他色谱柱。

C.2.4 微量注射器。

C.2.5 电热恒温干燥箱。

C.2.6 无水乙醇;色谱纯(纯度>99.5%)。

C.3 乙醇标准溶液制备

取色谱纯无水乙醇适量置于容量瓶中,精密称定,用纯化水稀释至刻度,摇匀,制成每 1 mL 含 1 mg 的标准贮备溶液。在 4℃ 下储存,有效期为 1 个月。临用前,取上述标准贮备溶液稀释成 50 μg/mL~500 μg/mL 的系列标准溶液。

C.4 操作条件

C.4.1 柱温:50℃,保持 2 min,以 10℃/min 的速率升至 160℃,保持 5 min。

C.4.2 汽化、检测室温度:180℃。

C.5 步骤

取医用透明质酸钠凝胶 1 g,精密称定,置 10 mL 顶空瓶中,准确加入纯化水 1.0 mL,混合均匀。另精密量取乙醇标准溶液各 1.0 mL,置 10 mL 顶空瓶中,准确加入纯化水 1.0 mL,混合均匀。各瓶在 80℃ 的干燥箱中加热 30 min,用在同一温度下加热的注射器抽取顶空气体各 100 μL,在规定的色谱分析条件下,注入气相色谱仪,待乙醇色谱峰流出后,量取乙醇峰的面积值,作为外标的定量标准。

C.6 结果计算

医用透明质酸钠凝胶中乙醇的浓度 c_i 可按式(C.1)计算:

$$c_i = M_i / m \quad \dots\dots\dots (C.1)$$

式中:

c_i ——医用透明质酸钠凝胶中乙醇的浓度,单位为微克每克(μg/g);

M_i ——标准曲线上查得的医用透明质酸钠凝胶中乙醇残留量,单位为微克(μg);

m ——医用透明质酸钠凝胶的称样量,单位为克(g)。

参 考 文 献

- [1] ISO/CD 22442-1:2004 用于制造医疗器械的动物组织及其衍生物 第1部分:风险分析与管理
 - [2] ISO/CD 22442-2:2004 用于制造医疗器械的动物组织及其衍生物 第2部分:来源、收集和处理控制
 - [3] ISO/CD 22442-3:2004 用于制造医疗器械的动物组织及其衍生物 第3部分:病毒和传染因子的去除和(或)灭活确认
 - [4] ISO 13408-1 医疗保健产品的无菌加工 第1部分:通用要求
 - [5] ISO 13408-2 医疗保健产品的无菌加工 第2部分:过滤
 - [6] YY 0033 无菌医疗器械生产管理规范
 - [7] YY/T 0287 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求
-