



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0962—2014

整形手术用交联透明质酸钠凝胶

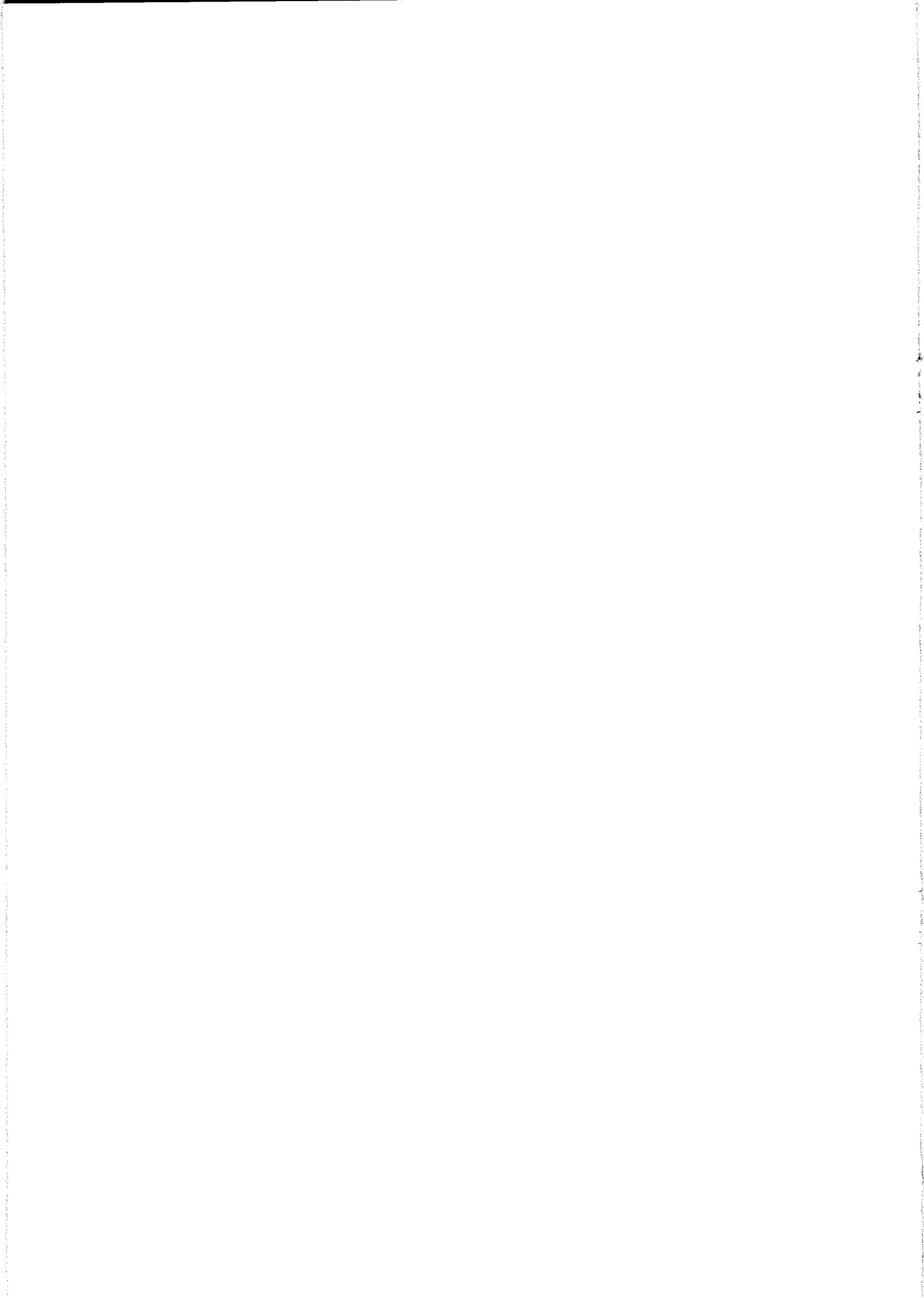
Cross-linked sodium hyaluronate gel for plastic surgery

2014-06-17 发布

2015-07-01 实施

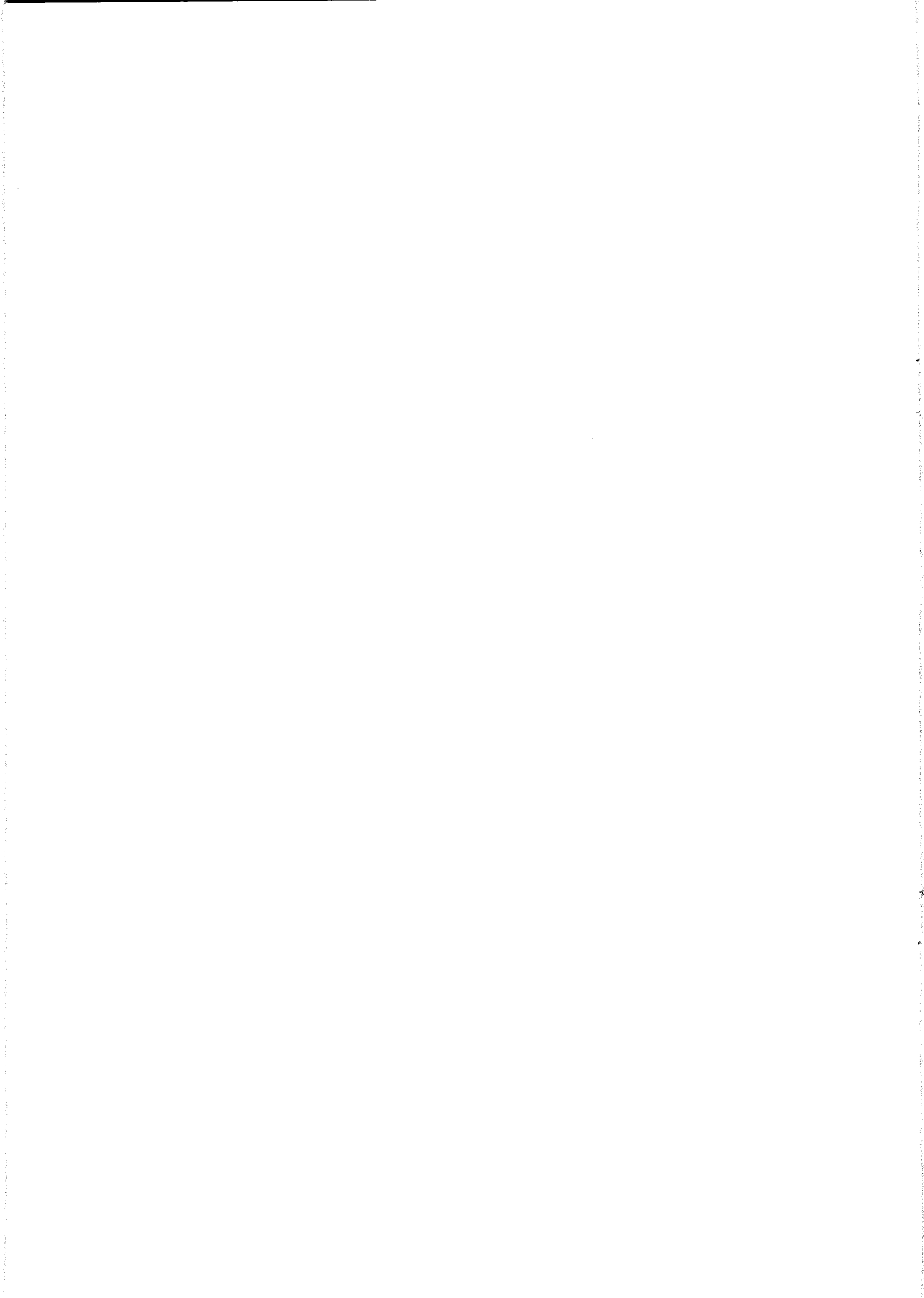
国家食品药品监督管理总局 发布





目 次

前言	Ⅲ
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 材料要求	2
5 要求	2
6 检验方法	3
7 检验规则	5
8 包装	5
9 制造商提供的信息	5
附录 A (规范性附录) 交联透明质酸钠粒径分布实验方法	7
附录 B (规范性附录) 交联透明质酸钠凝胶针筒推挤力的测定方法	8
附录 C (规范性附录) 交联透明质酸钠红外检测	9
附录 D (规范性附录) 交联透明质酸钠溶胀度计算方法	10
附录 E (规范性附录) 透明质酸钠含量测定	11
附录 F (规范性附录) 交联剂 1,4-丁二醇二缩水甘油基醚(BDDE)的残留量测定	13
附录 G (规范性附录) 游离透明质酸钠含量测定	16



前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

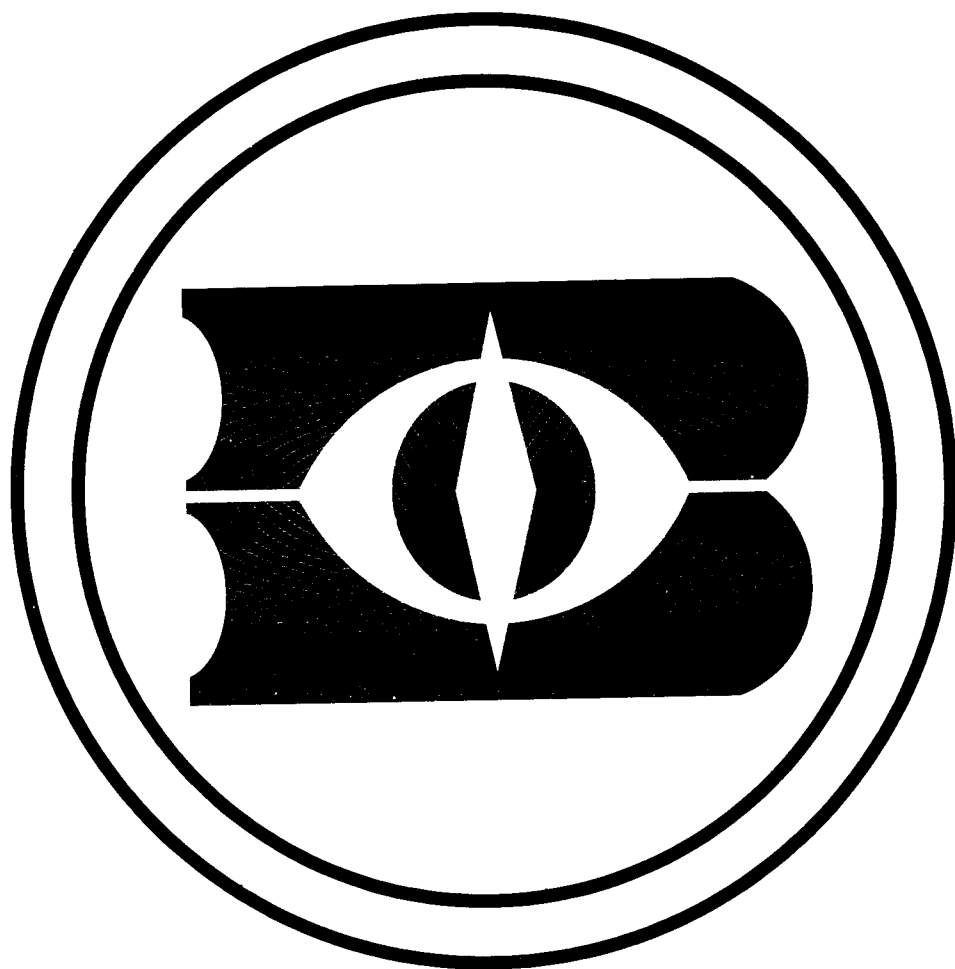
本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会(SAC/TC 110)归口。

本标准起草单位:中国食品药品检定研究院、北京蒙博润生物科技有限公司、山东福瑞达生物医药有限公司、杭州嘉伟生物制品有限公司。

本标准主要起草人:王召旭、付步芳、刘丽、章娜、郭学平、蒙一纯、冯晓明、王春仁。



整形手术用交联透明质酸钠凝胶

1 范围

本标准规定了整形手术用交联透明质酸钠凝胶的要求、检验方法、检验规则、标志、包装和由制造者提供的信息。

本标准适用于整形手术用交联透明质酸钠凝胶。适用范围为面部皮肤真皮层的填充。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分:评价与实验

GB/T 16886.3 医疗器械生物学评价 第3部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验

GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价 第5部分:体外细胞毒性试验

GB/T 16886.6 医疗器械生物学评价 第6部分:植入后局部反应试验

GB/T 16886.10 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

YBB 0011—2004 预灌封注射器组合件(带注射针)(试行)

YY/T 0313 医用高分子产品包装、标识、运输和贮存

YY 0466 医疗器械 用于医疗器械标志、标记和提供信息的符号

YY/T 0606.9—2007 组织工程医疗产品 第9部分:透明质酸钠

YY/T 0640 无源外科植入物 通用要求

中华人民共和国药典二部(2010年版)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

透明质酸 hyaluronic acid

一种由D-葡萄糖醛酸和N-乙酰基-D-葡萄糖胺通过 β -(1-3)糖苷键连接而成的双糖重复结构单元组成的线性多糖。每个双糖单元通过 β -(1-4)糖苷键与另一个双糖单元连接起来。

3.2

交联剂 cross-linking agent

用于透明质酸钠交联的化学试剂。

3.3

交联透明质酸钠凝胶 cross-linked sodium hyaluronate gel

透明质酸钠与交联剂发生化学反应,形成的凝胶。

3.4

溶胀度 swelling degree

交联透明质酸钠溶胀时重量变化的量度,反映该凝胶的交联程度。

4 材料要求

所采用材料应符合 YY/T 0606.9 的要求或其他规定。

5 要求

5.1 外观

交联透明质酸钠凝胶应无色、透明,无任何肉眼可见的异物。

5.2 有效使用量

所测得值应在标示装量的 90%~120%之间。

5.3 粒径分布

交联透明质酸钠凝胶的粒径分布应在标示范围内。

5.4 注射器柄推挤力

注射器柄推挤力应在标示最小值范围内,并提供平均值。

5.5 红外鉴别

交联透明质酸钠凝胶应具有特征性红外光谱。

5.6 溶胀度

交联透明质酸钠凝胶的溶胀度

5.7 渗透压

交联透明质酸钠凝胶渗透压摩尔浓度应为 270 mOsmol/L~350 mOsmol/L。

5.8 pH

pH 应在 6.8~7.6 范围内。

5.9 含量

交联透明质酸钠含量应为标示值的 90%~120%之间。

5.10 蛋白质

生物发酵法制备的透明质酸钠原料蛋白质含量应不大于 0.1%(质量分数)。

5.11 重金属总量

重金属总量应不大于 5 $\mu\text{g/g}$ 。

5.12 交联剂残留量

交联剂残留量应包括透明质酸钠颗粒内的交联剂残留量。1,4-丁二醇二缩水甘油基醚(1,4-Butanediol diglycidyl ether,简称(BDDE)交联剂残留量应不大于 2.0 $\mu\text{g/g}$ 。若使用其他交联剂,需提供质

量控制指标和检验方法。

5.13 添加剂、润滑剂

润滑剂如为游离透明质酸钠,应在标示范围内。如在生产过程中加入添加剂、润滑剂等助剂,应提供其限量要求及检测方法。

5.14 无菌

交联透明质酸钠凝胶应无菌。

5.15 细菌内毒素

交联透明质酸钠凝胶细菌内毒素应小于 0.5 EU/mL。

5.16 溶血性链球菌溶血素

应无溶血环。

5.17 生物学评价

交联透明质酸钠凝胶应按照 GB/T 16886 的要求进行生物学的评价。

5.18 降解试验

整形外科用交联透明质酸钠的降解是指在体内降解吸收至局部显微镜下材料消失并且无局部炎症反应,不包括材料在植入局部以外的进一步代谢过程。如果产品的降解时间过长,可以用其他适当的方法进行降解试验。

6 检验方法

6.1 外观

交联透明质酸钠凝胶垂直置于照度为 1 000 lx 下任意旋转,从水平方向观察,应符合 5.1 的规定。

6.2 有效使用量

将每支单包装中交联透明质酸钠凝胶按正常使用方式尽量取出,精密称定后除以交联透明质酸钠凝胶密度($\rho=1.01\text{ g/mL}$),应符合 5.2 的规定。

6.3 粒径分布

按照附录 A 的方法或激光粒径分布仪测定,应符合 5.3 的规定。

6.4 注射器柄推挤力

按附录 B 方法测定,应符合 5.4 的规定。

6.5 红外鉴别

按附录 C 方法测定,应符合 5.5 的规定。

6.6 溶胀度

按附录 D 方法测定,应符合 5.6 的规定。

6.7 渗透压

直接取样,按照《中华人民共和国药典(二部)》附录Ⅸ G 的方法测定,应符合 5.7 的规定。

6.8 pH

交联透明质酸钠凝胶用纯化水作等质量比例稀释,按照《中华人民共和国药典(二部)》附录Ⅵ H 的方法测定,应符合 5.8 的规定。

6.9 含量

按照附录 E 方法测定,并除去游离透明质酸钠(如含有),应符合 5.9 的要求。

6.10 蛋白质

按照 YY/T 0606.9—2007 附录 B 规定的方法测定透明质酸钠原料蛋白质含量,应符合 5.10 的规定。

6.11 重金属总量

按照《中华人民共和国药典(二部)》附录Ⅷ H 第三法测定重金属总量[以铅(Pb)计],应符合 5.11 的规定。

6.12 交联剂残留量

按照附录 F 中规定的方法检验,应符合 5.12 的要求。

若使用其他交联剂,需提供质量控制指标。

所有交联剂的残留量检测方法应能将交联透明质酸钠颗粒内的交联剂残留量一并检出。

6.13 添加剂、润滑剂

游离透明质酸钠含量测定见附录 G。如在生产过程中加入添加剂、润滑剂等助剂,应提供其限量要求及检测方法。

6.14 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,应符合 5.14 要求。

6.15 细菌内毒素

交联透明质酸钠凝胶用细菌内毒素检测用水浸提,按照《中华人民共和国药典(二部)》附录中规定的方法检验,应符合 5.15 的要求。

6.16 溶血性链球菌溶血素

取交联透明质酸钠凝胶 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,结果应符合 5.16 的要求。

6.17 生物学评价

交联透明质酸钠凝胶应按照 GB/T 16886 的要求进行生物学的评价。

6.18 降解试验

以 GB/T 16886 为原则,根据产品的特性设计降解试验。

7 检验规则

7.1 出厂检验

7.1.1 出厂检查项目为 5.1~5.9, 5.11~5.16。

7.1.2 对 5.1~5.4 的检验,采用一次抽样方案,包装单位总数为 N ,当 $N \leq 3$ 时,按包装单位取样,当 $3 < N \leq 300$ 时,按 $\sqrt{N} + 1$ 随机取样,当 $N > 300$ 时,按 $\sqrt{N}/2 + 1$ 随机取样。其中经 5.1 检验合格的样品可用于 5.15 和 5.16 的检验,经 5.2、5.3 和 5.4 检验合格的样品可用于 5.5~5.14 的检验。

7.2 型式检验

7.2.1 型式检验为全项性能检验。

7.2.2 型式检验时,5.1~5.4 各随机抽样 5 支;其他性能检测按标准规定。

8 包装

交联透明质酸钠凝胶单包装宜采用一次用量包装,优先采用使用式包装设计。适宜的包装型式,例如装入玻璃注射器,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。

9 制造商提供的信息

9.1 使用说明书

如果适用,使用说明书应包括如下信息:

- a) 制造商名称和地址;
- b) 植入剂的描述,包括类型、主要的化学成分;
- c) 如果适用,包装中内容物为无菌和所使用灭菌方法的表示;
- d) 植入剂预期一次性使用的说明;
- e) 预期寿命;
- f) 植入剂的预期目的的明确陈述;
- g) 植入剂的预期性能和任何非预期的副作用;
- h) 贮存条件;
- i) 禁忌症;
- j) 使用说明(特别是过敏的皮试和判断规则);
- k) 单次注射的最大剂量和注射频次;
- l) 植入剂使用前,所需的任何处理和操作细节;例如,最终装配、清洁、灭菌等;
- m) 潜在的并发症以及相应的解决办法;
- n) 手术及术后护理注意事项;
- o) 医疗随访的建议;
- p) 对于植入剂如不能一次使用完,任何专门的贮存和/或处理条件;

9.2 标志

9.2.1 单包装上应有下列标志:

- a) 产品名称或商标;
- b) 制造厂名称和地址;
- c) 产品注册号;
- d) 规格;
- e) 生产批号或日期;
- f) 失效日期;
- g) “无菌”、“一次性使用”、“包装破损禁止使用”等字样或图示;
- h) 贮存条件。

9.2.2 外(大、中)包装上应有下列标志:

- a) 制造厂名称、地址;
- b) 产品名称和商标;
- c) 产品注册号、执行标准编号;
- d) 生产批号或日期;
- e) 规格;
- f) 失效日期;
- g) 贮存条件;
- h) 体积、重量;
- i) “温度限制”“湿度限制”等文字或标志。

9.2.3 标签

应包括至少两个附加标签贴附在手术记录和联系卡片。附加标签应列出:

- a) 产品名称和商品名;
- b) 制造商名称和地址;
- c) 产品序列号和/或批号;
- d) 注射部位及注射量;
- e) 患者姓名和联系方式。

9.2.4 告知患者的信息

一份关于要求医生保证能够向患者提供信息的声明;以下信息应该在手术前由医生告知患者,一些相关告知的内容还应该在手术后以适当的方式提供(例如填写在患者卡上)。

- a) 产品名称或商品名,制造商地址;
- b) 植入剂的描述,包括类型、主要的化学成分;
- c) 追溯用的制造商识别卡(例如:序列号和批号)等;
- d) 实际注射量;
- e) 预期寿命;
- f) 以下警告:告知患者“注射植入剂的过程为不可逆过程,一旦注射通过任何方法都不可能取出这些植入剂”;
- g) 预期效果;
- h) 预期风险:信息包括所有潜在的局部并发症,例如:过敏反应、炎性反应、流动或者位移至非预期部位,还应该说明其他潜在的影响健康的全身反应;
- i) 副作用:例如疼痛、感染、外形不满意(不对称、移位、瘢痕)等;
- j) 需要向外科医生咨询医疗随访事宜;
- k) 提示患者当怀疑有并发症发生的时候应该向医生咨询。

附 录 A

(规范性附录)

交联透明质酸钠粒径分布实验方法

A.1 显微镜的校准

A.2 样本的染色

A.2.1 配制甲苯胺蓝染液:用 70%乙醇 10 mL,加入甲苯胺蓝 20 mg 配成 0.2%的染液。

A.2.2 取约 0.1 mg 交联透明质酸钠凝胶加 0.5 mL 甲苯胺蓝染液染色 45 s。

A.2.3 离心 1 000 r/min,弃上清液,加蒸馏水 1 mL 混匀,离心 1 000 r/min,弃上清液,加 95%乙醇分色 5 min,1 000 r/min,弃上清液,加蒸馏水 1 mL,混匀备用。

A.3 滴片

取已自备混悬液一滴,滴在载玻片上,盖玻片倾斜 30°轻放在滴液上,拇指轻压出气泡。

A.4 镜检

将滴片置于显微镜下,随机选取 10 个视野,每个视野选取 20 个颗粒进行测试。以长轴的轴向长度测量值作为不规则颗粒粒径。

附 录 B

(规范性附录)

交联透明质酸钠凝胶针筒推挤力的测定方法

B.1 目的

通过推挤力试验,了解交联透明质酸钠凝胶实际使用时的状况,以作为产品品质的评估指标之一。

B.2 原理

本试验以恒定的速度推动注射器推进杆,实验时,安装上注射针,模拟实际使用情况。以恒定速度推动推进杆,注射器中的样品经由针头被推挤出。得到推挤力曲线。由推挤力曲线可以看出样品挤出过程中推挤力的变化,推挤力小,样品容易被挤出,推挤力大,样品不容易被挤出;另外,推挤力的高低落差大,表明样品有分散不均或聚集浓缩现象,这样也会影响注射时的适手性。

B.3 仪器

万能材料试验机。

B.4 实验方法

B.4.1 样品测试前需 $2\text{ }^{\circ}\text{C}\sim 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷藏保存,测量前平衡至室温。

B.4.2 安装注射针,推挤注射器排除前端少量空气。

B.4.3 将注射器安装到检测设备上,以 30 mm/min 的推动速度进行测定。

附 录 C
(规范性附录)
交联透明质酸钠红外检测

C.1 原理

红外光谱是物质定性的重要的方法之一,几乎所有的有机化合物中的特征功能基团均能吸收一定频率的红外射线。红外光谱将显示与键伸展和弯曲相关的吸收谱带,因此能作为一种特定化合物独特的“指纹区”。它的解析能够提供许多关于官能团的信息,可以帮助确定部分乃至全部分子类型及结构。

C.2 仪器

傅里叶红外光谱仪、压片机、干燥箱、电子天平。

C.3 实验方法

C.3.1 用低温冷冻法将适量的交联透明质酸钠凝胶干燥。

C.3.2 直接用交联透明质酸干燥样品或采用溴化钾压片法制备样品,按照《中华人民共和国药典(二部)》附录Ⅳ C 规定的方法测定。

C.3.3 获得的红外图谱应用厂家备案的图谱一致。

附 录 D

(规范性附录)

交联透明质酸钠溶胀度计算方法

D.1 目的

溶胀度是体现水凝胶亲水性能的重要的物理参数,本方法定量测定交联透明质酸钠凝胶的溶胀度。

D.2 原理

交联透明质酸钠凝胶保留了透明质酸钠与水亲和的性质。交联透明质酸钠的饱和水凝胶的含水量多少与交联透明质酸钠的密度(即交联透明质酸钠凝胶三维网格的大小)呈正相关。溶胀度是评价交联透明质酸钠凝胶的结构的量化指标。在 80 ℃ 的温度下烘干至恒重时,滴加水至膨胀后,分别测得烘干后质量 m_1 与膨胀后质量 m_2 。通过式(D.1)计算其溶胀度。

$$Q = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \dots\dots\dots (D.1)$$

式中:

Q —— 交联透明质酸钠凝胶溶胀度;

m_1 —— 交联透明质酸钠凝胶烘干后质量;

m_2 —— 交联透明质酸钠凝胶膨胀后质量。

D.3 仪器

干燥箱。

培养皿。

电子天平。

D.4 实验方法

D.4.1 分别将约 0.2 g 交联透明质酸钠凝胶置于两个培养皿上。

D.4.2 将两个培养皿放入干燥箱中,80 ℃ 下至恒重后称量,记作 m_1 。

D.4.3 滴加水至膨胀,除去多余的水分后称量,记作 m_2 。

D.4.4 根据溶胀度计算式(D.1)计算溶胀度。

附录 E

(规范性附录)

透明质酸钠含量测定

E.1 原理

交联透明质酸钠水解后,葡萄糖醛酸与吡啶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。

E.2 仪器

分析天平、紫外分光光度计、旋涡式混合器或相当设备。

E.3 溶液制备

E.3.1 体积分数为 0.125% 的吡啶溶液

称取 0.125 g 吡啶,加入 100 mL 水。移至棕色瓶中贮存,有效期 2 个月。

E.3.2 葡萄糖醛酸(GA)标准溶液

精密称取葡萄糖醛酸对照品,置 100 mL 量瓶中,加水至刻度,摇匀,作为贮备液。精密量取贮备液 5.0 mL,置 100 mL 容量瓶中,加水至刻度,摇匀,在 4℃ 下贮存,有效期 6 个月。

E.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 12 个月。

E.3.4 0.5 mol/L 硫酸溶液

取 98% 硫酸 5 mL,加入到含有 179 mL 水的烧杯中,混合均匀。

E.3.5 1 mol/L 氢氧化钠溶液

取氢氧化钠 10 g,加水 250 mL,搅拌溶解。

E.3.6 供试品溶液

取适量交联透明质酸钠凝胶,精密称定(精确到 0.1 mg),加 0.5 mol/L 硫酸溶液 10 mL,置 $(95 \pm 5)^\circ\text{C}$ 恒温箱,加热使完全溶解,加 1 mol/L 氢氧化钠溶液 10 mL,加水稀释至含透明质酸钠约 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$,充分振荡混匀,从中吸出 1 mL 置试管中。

注:试验所用试剂均为分析纯。

E.4 实验方法

E.4.1 按表 E.1 制备葡萄糖醛酸标准溶液系列。

表 E.1 葡萄糖醛酸标准溶液系列

试管编号	0(空白)	1	2	3	4	5
葡萄糖醛酸标准溶液体积/mL	0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
水/mL	1.0	0.8	0.6	0.4	0.2	0
葡萄糖醛酸含量/($\mu\text{g/mL}$)	0	10	20	30	40	50

E.4.2 将标准液系列各试管和样品试管一起置于冰水浴中,用移液器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 10 min 后取出,冷却至室温。各试管内均加入咔唑试液 0.20 mL,充分摇匀后,置沸水浴中加热 15 min,冷却至室温。用 0 号管作对照,用分光光度计测定 530 nm 处各标准管和样品管的吸光度。

E.4.3 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。

E.5 结果计算

按式(E.1)计算透明质酸钠的质量浓度值 ρ ,以毫克每毫升表示。

$$\rho = 2.0675 c_1 \frac{m_2 \times \rho_1}{m_1 \times \rho_2} \dots\dots\dots (E.1)$$

式中:

ρ ——透明质酸钠的质量浓度,单位为毫克每毫升(mg/mL);

c_1 ——样品管中葡萄糖醛酸含量,单位为微克每毫升($\mu\text{g/mL}$);

m_2 ——交联透明质酸钠凝胶和蒸馏水质量,单位为毫克(mg);

ρ_1 ——交联透明质酸钠凝胶密度,按 1.01 g/mL 计;

m_1 ——交联透明质酸钠凝胶质量,单位为微克(μg);

ρ_2 ——交联透明质酸钠凝胶和蒸馏水混匀液密度,按 1.00 g/mL 计。

理论情况下:

$$2.0675 = \frac{\text{透明质酸钠重复双糖单元相对分子质量}}{\text{葡萄糖醛酸相对分子质量}} = \frac{401.3}{194.1}$$

附录 F

(规范性附录)

交联剂 1,4-丁二醇二缩水甘油基醚(BDDE)的残留量测定

F.1 酶标法

F.1.1 目的

对交联透明质酸钠凝胶中的交联剂 1,4-丁二醇二缩水甘油基醚(BDDE)的残留量进行测定,要求 BDDE 的残留量小于 $2 \mu\text{g/g}$ 。

F.1.2 原理

本方法是检测环氧化合物高灵敏度的方法。环氧化合物与烟碱反应在激发光 370 nm 作用下产生荧光,其荧光强度与环氧化合物的量成正比,荧光分光光度计在发射波长为 440 nm 处可检测其荧光强度。

F.1.3 仪器与试剂

- F.1.3.1 多功能酶标仪。
- F.1.3.2 万分之一天平。
- F.1.3.3 恒温水浴锅。
- F.1.3.4 微量加样器。
- F.1.3.5 透明质酸酶。
- F.1.3.6 1,4-丁二醇二缩水甘油基醚。
- F.1.3.7 尼克酰胺。
- F.1.3.8 苯乙酮。
- F.1.3.9 氢氧化钾。
- F.1.3.10 甲酸(分析纯 $\geq 88\%$)。
- F.1.3.11 乙醇(分析纯 $\geq 99.5\%$)。

F.1.4 溶液配制

F.1.4.1 2.0 mg/mL BDDE 标准储备液

精密称取 0.1 g 的 95% BDDE 置 50 mL 容量瓶中,加纯化水定容,混匀,备用。

F.1.4.2 125 mmol/L 尼克酰胺溶液

精密称取 $0.7630 \text{ g} \sim 0.7635 \text{ g}$ 尼克酰胺置 50 mL 容量瓶中,加纯化水定容,混匀,备用。

F.1.4.3 15%苯乙酮溶液

移取 1.5 mL 苯乙酮溶液置 10 mL 容量瓶中,加无水乙醇定容,混匀备用(因苯乙酮在水中的溶解度不好,故此处用无水乙醇)。

F.1.4.4 1 mol/L 氢氧化钾溶液

精密称取 7.0 g 氢氧化钾,溶解于 15 mL 纯水中(放置冰面上),置 100 mL 容量瓶中,用纯化水定

容。混匀保存在具塞瓶中静置 24 h,取上清液备用(氢氧化钾为分析纯,含量>82%)。

F.1.4.5 3 mg/mL 透明质酸酶溶液

称取 30 mg 透明质酸酶用纯水定容于 10 mL 容量瓶。取 80 μ L 于离心管中,临用前配制。

F.1.5 实验步骤

F.1.5.1 系列标准溶液配制

F.1.5.1.1 取 1 mL 的 2.0 mg/mL BDDE 标准储备液,用纯化水定容至 25 mL,得到 80 μ g/mL BDDE 溶液。

F.1.5.1.2 取 1 mL 的 80 μ g/mL BDDE 溶液,用纯化水定容至 10 mL,得到 8.0 μ g/mL BDDE 溶液。

F.1.5.1.3 取 5 mL 的 8.0 μ g/mL BDDE 溶液,用纯化水定容至 10 mL,得到 4.0 μ g/mL BDDE 溶液。

F.1.5.1.4 取 5 mL 的 4.0 μ g/mL BDDE 溶液,用纯化水定容至 10 mL,得到 2.0 μ g/mL BDDE 溶液。

F.1.5.1.5 取 5 mL 的 2.0 μ g/mL BDDE 溶液,用纯化水定容至 10 mL,得到 1.0 μ g/mL BDDE 溶液。

F.1.5.1.6 取 5 mL 的 1.0 μ g/mL BDDE 溶液,用纯化水定容至 10 mL,得到 0.5 μ g/mL BDDE 溶液。

F.1.5.1.7 取 5 mL 的 0.5 μ g/mL BDDE 溶液,用纯化水定容至 10 mL,得到 0.25 μ g/mL BDDE 溶液。

F.1.5.2 标准曲线制作

精密量取各浓度标准溶液 20 μ L,加 10 μ L 的 125 mmol/L 尼克酰胺溶液混合,在 37 $^{\circ}$ C 下水浴 120 min。离心甩下壁上水分,向其中加入 0.1 mL 的 15% 苯乙酮溶液和 0.1 mL 的 1 mol/L 氢氧化钾溶液,混匀后置冰上 10 min。加入 0.5 mL 甲酸溶液,在 60 $^{\circ}$ C 下水浴 5 min,随后在冰上冷却。在室温下 10 min~15 min 后,用多功能酶标仪测定荧光值,激发和发射波长分别为 370 nm 和 430 nm。

F.1.5.3 样品测定

精密称取 80.8 mg 交联透明质酸钠凝胶样品(根据交联透明质酸钠凝胶的密度(1.01 g/mL)计算所称取样品的体积),然后加等体积的透明质酸酶溶液,水浴摇床 37 $^{\circ}$ C,70 r/min,24 h 后获得交联透明质酸钠凝胶酶解液。移取交联透明质酸钠凝胶酶解液 20 μ L 加 10 μ L 的 125 mmol/L 尼克酰胺溶液混合,其余操作同 F.1.5.2。

F.2 气相色谱法

F.2.1 原理

气相色谱法的分离原理是利用要分离的诸组分在流动相和固定相两相间的分配有差异,当两相作相对运动时,这些组分在两相间的分配反复进行,即使组分的分配系数只有微小的差异,随着流动相的移动可以有明显的差距,最后使这些组分得到分离。各组分先后进入检测器,用数据处理系统记录色谱信号。

F.2.2 仪器与试剂

气相色谱仪、FID 检测器、DB-17 色谱柱(30 m $\times$ 0.32 mm,膜厚 0.50 μ m)或类似色谱柱、1,4-丁二醇二缩水甘油醚标准品、丙酮。

F.2.3 色谱条件

F.2.3.1 色谱柱:DB-17(0.32 mm $\times$ 30 m,膜厚 0.50 μ m)。

F.2.3.2 柱温:初温 150 °C,以 30 °C/min 升至 260 °C,保持 10 min。

F.2.3.3 检测器:FID。

F.2.3.4 载气:N₂。

F.2.3.5 进样口温度:260 °C。

F.2.3.6 检测器温度:300 °C。

F.2.3.7 载气流速:5 mL/min。

F.2.4 溶液制备

F.2.4.1 对照溶液贮备液

精密称取 BDDE 8 mg 于 100 mL 容量瓶中,加丙酮稀释至刻度,摇匀。

F.2.4.2 对照品溶液

精密量取对照品溶液贮备液 1.0 mL 于 100 mL 容量瓶中,加丙酮稀释至刻度,摇匀。制成含 BDDE 0.8 μg/mL 的对照品溶液。

F.2.4.3 供试品溶液

取交联透明质酸钠凝胶样品(HAFG)4 g,精密称定,置 10 mL 量瓶中,加丙酮适量,振摇后稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液。

F.2.5 实验方法

按照《中华人民共和国药典(二部)》附录Ⅷ P 中规定的方法进行试验,柱温:初温 150 °C,以 30 °C/min 升至 260 °C,保持 10 min;检测器温度为 300 °C;进样口温度为 260 °C;载气流速为 5 mL/min。分别精密量取供试品溶液和对照品溶液各 1 μL,注入气相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算,交联透明质酸钠凝胶中交联剂残留量应不大于 2 μg/g。

附 录 G
(规范性附录)
游离透明质酸钠含量测定

G.1 样品液的准备

G.1.1 稀释

取适量交联透明质酸钠凝胶,精密称定,加适量水振荡均匀。

注:稀释倍数根据添加量计算。

G.1.2 离心

将溶液倒入离心管中,15 000 r/min 离心 15 min,定量取上清液进行葡萄糖醛酸含量测定。

G.2 测定

见附录 E 透明质酸钠含量测定。

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
整形手术用交联透明质酸钠凝胶
YY/T 0962—2014

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

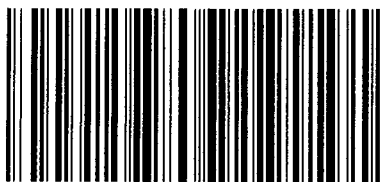
*

开本 880×1230 1/16 印张 1.5 字数 34 千字
2015 年 8 月第一版 2015 年 8 月第一次印刷

*

书号: 155066·2-28397 定价 29.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 0962-2014