



中华人民共和国医药行业标准

YY 0308—1998

标准分享网
www.bzfxw.com
免费 专业 丰富

医用透明质酸钠凝胶

Medical hyaluronan gel

1998-04-08 发布

1998-10-01 实施

国家医药管理局 发布

前 言

由于没有检索到国外有关标准,因此,本标准是在查阅有关国内外文献资料,并对国内外产品进行验证的基础上制定的。

本标准的附录 A、附录 B 都是标准的附录。

本标准由国家医药管理局医用高分子产品质量检测中心归口。

本标准起草单位:上海其胜生物材料技术研究所,国家医药管理局医用高分子产品质量检测中心。

本标准主要起草人:顾其胜、王文斌、由少华、梁志红。

中华人民共和国医药行业标准

医用透明质酸钠凝胶

YY 0308—1998

Medical hyaluronan gel

1 范围

本标准规定了医用透明质酸钠凝胶产品分类、要求、检验规则、标志、包装、运输、贮存。

本标准适用于医用透明质酸钠凝胶。该产品供眼科、外科和关节腔注射用。

2 引用标准

下列标准所包含的条文,通过在本标准中引用而成为本标准的条文。本标准出版时,所示版本均为有效。所有标准都会被修订,使用本标准的各方应探讨使用下列标准最新版本的可能性。

GB 2828—87 逐批检查计数抽样程序及抽样表(适用于连续批的检查)

GB 7919—87 化妆品安全性评价程序和方法

GB/T 14233.2—93 医用输液、输血、注射器具检验方法 第二部分:生物试验方法

GB/T 14518—93 胶粘剂的 pH 值测定

GB/T 16175—1996 医用有机硅材料生物学评价试验方法

ZB C48 006—89 医用高分子产品包装、标志、运输和贮存

中华人民共和国药典 1995 年版

3 定义

本标准采用以下定义。

3.1 医用透明质酸钠凝胶 medical hyaluronan gel

由葡萄糖醛酸与氨基葡萄糖双糖单元反复交替连接而成的聚糖配制成的凝胶状溶液(以下简称“质酸钠”)。

4 产品分类

4.1 质酸钠按适用性分为眼科用、外科用、关节腔注射用等类别。

4.2 质酸钠的规格分为 0.5 mL、1 mL、2 mL、2.5 mL、3 mL。

注:特殊规格由供需双方协商而定。

5 要求

5.1 外观

垂直置于伞棚灯下,照度为 1 000 lx,质酸钠任意旋转,从水平方向观察。质酸钠应无色、透明,无任何肉眼可见的异物。

5.2 透光率

质酸钠用生理盐水作 10 倍稀释,按照《中华人民共和国药典》1995 年版二部附录 IV 中的方法进行,

在波长 660 nm 处的透光率眼科用质酸钠应不小于 99%，其他用质酸钠应不小于 97%。

5.3 pH 值

质酸钠用蒸馏水作对倍稀释，按照 GB/T 14518 中的方法进行，pH 值应为 6.8~7.5。

5.4 特性粘度

质酸钠的稀释度以流出时间为准，应控制在 120~180 s 范围内，一般用生理盐水作 20 倍稀释。按照《中华人民共和国药典》二部附录 VI G 第三法进行，特性粘度应不小于 1 500 cm³/g。

特性粘度用以表征质酸钠的分子量，两者的关系见式(1)：

$$\eta = 0.036M^{0.78} \dots\dots\dots (1)$$

式中：η——特性粘度，cm³/g；

M——分子量。

5.5 葡萄糖醛酸含量

按照附录 A 规定的方法进行，葡萄糖醛酸含量应为 40%~55%(m/m)。

5.6 蛋白质含量

按照附录 B 规定的方法进行，组织提取法制备的质酸钠蛋白质含量应不大于 0.3%(m/m)，生物发酵法制备的质酸钠蛋白质含量应不大于 0.1%(m/m)。

5.7 紫外吸收

质酸钠用生理盐水作 10 倍稀释，按照《中华人民共和国药典》二部附录 IV 中的方法进行，测紫外吸收时溶液浓度约为 1 mg/mL，结果需换算成 10 mg/mL(1%)浓度时的吸收值，在波长 280 nm 处的吸光度应不大于 1.0；在波长 260 nm 处的吸光度应不大于 1.5。

5.8 重金属含量

取质酸钠 1.0 g 于样品管中，标准铅溶液 1.0 mL 于标准对照管中，按照《中华人民共和国药典》二部附录 VII H 第三法进行试验时，重金属含量应不大于 10 mg/kg。

5.9 鉴别

质酸钠应呈下列反应：

a) 按附录 A 方法进行呈紫色；

b) 取 0.1 g 质酸钠用蒸馏水作 10 倍稀释，加氯代十六烷基吡啶(1→20)2~3 滴，生成白色絮状沉淀；

c) 取 0.1 g 质酸钠用蒸馏水作 10 倍稀释，焰火反应呈黄色。

5.10 无菌

每管培养基接种样品 0.5 mL，按照 GB/T 14233.2 中规定的方法进行，质酸钠应无菌。无菌有效期应不少于两年。

5.11 细菌内毒素限量

质酸钠用无热原水作 10 倍稀释，鲎试剂灵敏度应≤1 EU/mL，按照 GB/T 14233.2 中规定的方法进行，质酸钠细菌内毒素限量应小于 1 EU/mg。

5.12 急性全身毒性

质酸钠用无菌无热原生理盐水作 10 倍稀释，注入小白鼠腹腔，其他试验步骤按照 GB/T 14233.2 中规定的方法进行，质酸钠应无急性全身毒性。

5.13 溶血

供试品组取 3 支试管，每管加入质酸钠 1 mL 及生理盐水 9 mL，其他试验步骤按照 GB/T 14233.2 中规定的方法进行，质酸钠溶血率应不大于 5%。

5.14 细胞毒性

质酸钠用细胞培养液作 10 倍稀释，按照 GB/T 14233.2 中规定的方法进行，质酸钠细胞毒性反应不大于 1 级。

5.15 皮内刺激

质酸钠用无菌无热原生理盐水作 10 倍稀释,按照 GB/T 14233.2 中规定的方法进行,质酸钠应无皮内刺激反应。

5.16 皮肤致敏

质酸钠用无菌无热原生理盐水作 10 倍稀释,按照 GB/T 14233.2 中规定的方法进行,质酸钠皮肤致敏率应不大于 8%。

5.17 短期皮下植入

采用新西兰兔 3 只,免脊柱两侧各选 2 个植入点,每点皮下注入质酸钠 0.5 mL,14 日后取样观察,其他试验步骤按照 GB/T 14233.2 中规定的方法进行,质酸钠皮下植入 14 日组织相容性应良好,炎症反应程度不大于Ⅲ级。

5.18 眼刺激

眼科用质酸钠按照 GB/T 16175 中规定的方法进行一次眼刺激试验,应无眼刺激性。

5.19 鼠伤寒沙门氏菌回复突变

按照 GB 7919 中规定的方法进行,质酸钠应为阴性结果。

5.20 溶血性链球菌溶血素

生物发酵法制备的质酸钠进行溶血性链球菌溶血试验,质酸钠 1 mL 直接接种于血液琼脂平板培养基上,37℃培养 24 h,质酸钠接种周围应无溶血环。

6 检验规则

6.1 质酸钠必须成批提交检查,检查分为出厂检验和型式检验。

6.2 出厂检验

6.2.1 出厂检验项目为 5.1~5.8、5.10、5.11 和 5.20。

6.2.2 对 5.1 的检验,按照 GB 2828 规定进行,检查水平(IL)为 S-2,合格质量水平(AQL)为 2.5。

6.2.3 出厂检验时,若所有检验项目全部合格,则综合判定合格,否则综合判定不合格。

6.3 型式检验

6.3.1 在下列情况下应进行型式检验:

- a) 新产品投产前;
- b) 在设计工艺、原料、试剂有重大改动时;
- c) 连续生产中每年不少于一次;
- d) 产品停产两年以上再恢复生产时。

6.3.2 在 6.3.1 规定的 a)、b)、d) 情况下,型式检验项目为全项性能;在 c) 周期检查情况下,可免检 5.16~5.19。

7 标志、包装、运输、贮存

7.1 质酸钠可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(袋或盒)内,并附有检验合格证及使用说明书。单包装上应有下列标志:

- a) 产品名称和商标;
- b) 制造厂名称;
- c) 产品注册号;
- d) 分类、规格;
- e) 特性粘数和/或分子量;
- f) 质酸钠标称浓度值(%);
- g) 生产批号或日期;

h) 无菌有效期;

i) “无菌”、“无热原”、“一次性使用”、“包装破损禁止使用”;

j) 生产方法。

7.2 运输

运输应防止重压、阳光直晒和雨雪浸淋,不得冷冻。常温条件下运输不得超过一个月。

7.3 贮存

应贮存于 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$,相对湿度不超过 80%的条件下。

7.4 其他要求应符合 ZB C48 006 规定。

附录 A

(标准的附录)

透明质酸钠葡萄糖醛酸含量测定

A1 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。

A2 设备

A2.1 分析天平。

A2.2 紫外分光光度计或相当设备。

A2.3 旋涡式混合器或相当设备。

A3 溶液制备

注:试验所用试剂均为分析纯。

A3.1 0.1%的咪唑乙醇液

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。

A3.2 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。

A3.3 0.025 mol/L 的四硼酸钠硫酸溶液

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

A4 样品准备

取质酸钠约 0.1 g,精确称重,加蒸馏水稀释至约 10 g,精确称重。充分振荡混匀,使其完全溶解,从中吸出 1 mL 置试管中。按式(A1)计算样品管中透明质酸钠含量 ρ_1 ($\mu\text{g/g}$)。

$$\rho_1 = \frac{m_1}{m_2} \times c \quad \dots\dots\dots (A1)$$

式中: m_1 ——质酸钠质量, μg ;

m_2 ——质酸钠和蒸馏水质量, g;

c ——质酸钠标称浓度值, %。

A5 测定步骤

A5.1 按表 A1 制备葡萄糖醛酸标准液系列。

表 A1 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

A5.2 将标准液系列各试管和样品试管一起置冰水浴中,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(使用之前在4℃冰箱内贮存至少2 h)5 mL,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。各试管内均加入吡唑乙醇溶液0.2 mL,充分摇匀后,置室温(20℃±10℃)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。

A5.3 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。

A6 结果表示

按式(A2)计算质酸钠葡萄糖醛酸含量 $\rho_3(\%)$ 。

$$\rho_3 = \frac{\rho_2}{\rho_1} \times 100 \quad \dots\dots\dots (A2)$$

式中: ρ_1 ——样品管中透明质酸钠含量, $\mu\text{g/g}$;

ρ_2 ——样品管中葡萄糖醛酸含量, $\mu\text{g/g}$ 。

附录 B

(标准的附录)

透明质酸钠蛋白质含量测定

B1 原理

库马斯亮蓝 G-250 具有二种色调,在游离状态下呈红色,与蛋白质结合后转为青色,且其颜色深浅与蛋白质的浓度成正比。

B2 设备

B2.1 分析天平。

B2.2 紫外分光光度计或相当设备。

B2.3 旋涡式混合器或相当设备。

B3 溶液制备

注:试验所用试剂均为分析纯。

B3.1 库马斯亮蓝 G-250 试液:称取库马斯亮蓝 G-250 100 mg 溶解于 50 mL 的 95%乙醇中,再加入 85%(m/V)的磷酸 100 mL,并用蒸馏水稀释至 1 000 mL,置于棕色瓶内,室温贮存。

B3.2 蛋白质标准溶液:精确吸取 5%人血清白蛋白标准液 0.2 mL 于 1 000 mL 容量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,4℃下贮存。

B4 样品准备

取质酸钠约 0.5 g,精确称重,置于试管中,加 0.5 g 蒸馏水后精确称重。充分振荡混匀,使其完全溶解。按式(B1)计算样品管中透明质酸钠含量($\mu\text{g/g}$)。

$$\rho_1 = \frac{m_1}{m_2} \times c \quad \dots\dots\dots (B1)$$

式中: m_1 ——质酸钠质量, μg ;

m_2 ——质酸钠和蒸馏水质量,g;

c ——质酸钠标称浓度值,%。

B5 测定步骤

B5.1 按表 B1 制备蛋白质标准液系列

表 B1 蛋白质标准管溶液系列浓度

试管号	0	1	2	3	4	5
蛋白质标准溶液, mL	0	0.1	0.2	0.4	0.8	1.0
蒸馏水, mL	1.0	0.9	0.8	0.6	0.2	0
蛋白质浓度, $\mu\text{g/mL}$	0	1	2	4	8	10

B5.2 在标准液系列的各试管及样品试管中分别加入 5 mL 的库马斯亮蓝 G-250 溶液。用旋涡式混合器使试管中溶液充分混合,并在室温 $20^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$ 下放置 15 min。用 0 号管作对照,用分光光度计测定 595 nm 处各标准管和样品管的吸光度。

B5.3 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蛋白质含量。

B6 结果表示

按式(B2)计算透明质酸钠蛋白质含量 $\rho_1(\%)$:

$$\rho_1 = \frac{\rho_2}{\rho_1} \times 100 \quad \dots\dots\dots (B2)$$

式中: ρ_1 ——样品管中透明质酸钠含量, $\mu\text{g/g}$;

ρ_2 ——样品管中蛋白质含量, $\mu\text{g/g}$ 。