

YY/T XXXX《注射用透明质酸钠溶液》

行业标准编制说明

一、工作简况

(一)任务来源

2024年4月11日，国家药品监督管理局发布了《国家药监局综合司关于印发2024年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》（药监综械注〔2024〕27号），YY/T XXXX《注射用透明质酸钠溶液》被列入2024年医疗器械行业标准制修订项目，由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会（SAC/TC110）负责归口，由中国食品药品检定研究院牵头起草。项目编号：N2024045-T-tj。

(二)主要工作过程

1.预研阶段

承担单位根据目前注射用透明质酸钠溶液产品的生产工艺信息、产品特点和临床使用情况，结合对国内外相关标准的调研，梳理、整合了标准预研信息，并在此基础上形成标准草案稿。

2.起草阶段

标准起草初期，承担单位及时确定工作方案，并成立了以中国食品药品检定研究院为牵头单位的起草工作组，根据工作计划安排和前期工作情况，结合组内各起草单位对标准草案稿的反馈意见，《注射用透明质酸钠溶液》行标制定启动会暨标准草案讨论会于2024年4月15日以腾讯会议的方式召开。参加本次会议的有中国食品药品检定研究院、爱美客技术发展股份有限公司、杭州协合医疗用品有限公司、北京溪颜空间生物医药有限公司、华熙生物科技股份有限公司、济南磐升生物技术有限公司、新型生物材料与高端医疗器械广东研究院、深圳市药品检验研究院（深圳市医疗器械检测中心）、吉林省医疗器械检验研究院、北京瑞美思生物技术有限公司、北京大学等十余家单位的三十余名代表。此次会议结合标准反馈意见对标准草案稿中范围、要求和试验方法等内容进行了讨论、修改，同时确定了标准验证工作计划和标准验证方案的内容。在标准起草工作中，各起草单位结合标准草案稿、标准验证方案开展了验证工作，对产品的现状、标准的范围、具体性能要求、试验方法等内容等进行了认真研究和论证，在分析验证结果和对标准内容进行充分讨论后，于2024年7月达成共识并形成了征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

(一) 标准制定的意义和工作背景

注射用透明质酸钠溶液是以透明质酸钠为主要成分的水溶液，还可包含氨基酸、维生素、盐酸利多卡因等其他成分，用于注射到人体真皮层，主要通过所含透明质酸钠等材料的保湿、补水等作用，来改善皮肤状态，在医美行业应用日益广泛。

自 2022 年注射用透明质酸钠溶液作为第Ⅲ类医疗器械管理以来，许多企业投身于注射用透明质酸钠溶液/注射用透明质酸钠复合溶液的研发中。但至今尚无产品获得国家药监局批准上市。我国目前尚无注射用透明质酸钠溶液的行业标准和国家标准。为了充分保障该类产品的安全有效性，促进该产业健康发展，制定注射用透明质酸钠溶液产品的行业标准是非常必要的，对规范该行业的发展具有重要意义。

(二) 标准编制原则

该标准按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》中所列规则起草，同时参考 YY/T 0308-2015《医用透明质酸钠凝胶》、YY/T 0962-2021《整形手术用交联透明质酸钠凝胶》、YY/T 1571《组织工程医疗器械产品 透明质酸钠》和《中国药典》2020 年版四部等相关内容进行起草。

(三) 确定标准主要内容的论据

以下为标准中主要内容的说明（条款号同标准）。

1 范围

此部分列出了该标准规定的内容（即“注射用透明质酸钠溶液的要求、检验方法、包装和标志”）和适用的产品范围（即“本文件适用于注射用透明质酸钠溶液。注射用透明质酸钠溶液用于注射到真皮层，主要通过所含透明质酸钠等材料的保湿、补水等作用，改善皮肤状态。”）。

5 要求

此部分对注射用透明质酸钠溶液的各项技术要求作出了规定。基于对产品实际使用中安全性、有效性的充分考察，本部分列出了包括外观、有效使用量、鉴

别、透明质酸钠含量、其他成分含量、pH 值、渗透压、特性黏数、透明质酸钠重均分子量及分子量分布、蛋白质含量、重金属总量、紫外吸光度（如适用）、乙醇残留量（如适用）、无菌、细菌内毒素、溶血性链球菌溶血素、生物学评价在内的 17 项技术要求。

5.1 外观

该指标属于产品物理外观要求，该产品是主要成分为透明质酸钠的水溶液，通常为无色透明液体，若添加有色组分，如添加维生素 C，溶液将呈现黄色。因此标准规定按照 2020 版《中华人民共和国药典》四部通则 0904 可见异物检查法测定，注射用透明质酸钠溶液应为无色透明液体，无任何肉眼可见的异物。若注射用透明质酸钠溶液中含有影响溶液颜色和透明度的成分，外观应符合制造商的规定。经过试验验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本上能满足该外观要求。

5.2 有效使用量

产品的有效使用量对于临床应用具有非常重要的参考价值，医护人员通常根据患者需要选择不同规格的产品。经过调研，目前市场上的产品规格及包装形式并不固定，规定有效使用量应为标示装量的 90%~120%。经过试验验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.3 鉴别

透明质酸钠是本产品的主要成分，鉴别是确定产品中是否含有透明质酸钠的手段。本标准参考 YY/T 0308-2015 的鉴别方法，由于本产品中透明质酸钠的浓度相比较透明质酸钠凝胶要低，因此鉴别时直接取样，不再稀释。另外增加了冻干后采用 KBr 压片法，按照《中华人民共和国药典》（2020 年版 四部） 0402 红外分光光度法对产品进行鉴别的方法。经过试验验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.4 透明质酸钠含量

透明质酸钠是本产品的主要成分，其含量是保证产品有效性的重要指标，也是反映产品生产工艺稳定性和质量稳定性的重要依据。不同厂家的产品其含量可能不同，因此，本标准规定含量应为标示含量的 90%~120%，并给出了两种测定方法：以附录 A 的形式给出了气相色谱的测定方法和 YY/T 0308-2015 附录 A 的方法。经过试验验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的

要求。

5.5 其他成分含量

本产品除了含有主要成分透明质酸钠外，还可能含有氨基酸、维生素、盐酸利多卡因等其他成分，本标准规定这些成分的含量应在标称数值范围内，并以资料性附录的形式给出了注射用透明质酸钠溶液中氨基酸、肌肽、水溶性维生素、盐酸利多卡因的测定方法。经过试验验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.6 pH 值

注射用透明质酸钠溶液在临床使用中，用于注射到真皮层，为减少对皮肤的刺激，产品 pH 值应在近中性范围内，另外参考 YY/T 0962-2021，本标准规定 pH 值应在 6.0~7.6 范围内，直接取样按照《中华人民共和国药典》2020 版四部通则 0631 pH 值测定法测定。经过试验验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.7 渗透压

注射用透明质酸钠溶液在临床使用中，用于注射到真皮层，为减少对皮肤的刺激，应对产品渗透压值进行规定。结合市售产品的渗透压值（60 mOsmol/kg -80 mOsmol/kg），并参考 YY/T 0962-2021（200 mOsmol/kg -400 mOsmol/kg），同时考虑多款已进入临床阶段产品的渗透压范围（20 mOsmol/kg -400 mOsmol/kg），本标准未规定渗透压的具体范围，而是规定渗透压应在标称数值范围内，直接取样按照《中华人民共和国药典》2020 版四部通则 0632 渗透压摩尔浓度测定法测定。经过试验验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.8 特性黏数

特性黏数 $[\eta]$ 是高聚物溶液黏度的最常用的表示方法，也是黏度法测聚合物分子量的基础，并且可针对注射用透明质酸钠溶液有效期内的降解行为进行一定程度的质量控制，是考察产品在临床使用中安全性、有效性的重要指标。由于各制造商对产品的黏度指标控制范围存在一定差异，不同的试验条件也会对试验结果产生影响，因此标准中暂未对该项目作出明确的指标要求，在标称数值范围内即可。具体测试方法为：取注射用透明质酸钠溶液，一般用 0.2mol/L 的 NaCl 溶液进行适当稀释，然后按照《中华人民共和国药典》2020 版四部通则 0633 黏度测定法第二法测定。经过试验验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能

满足本项目的要求。

5.9 透明质酸钠重均分子量及分子量分布

重均分子量及分子量分布是高分子材料最基本的参数之一，参考 YY/T 0308-2015，本标准规定重均分子量应在标称数值范围内，分布系数 $\overline{M}_w / \overline{M}_n$ 应为 1.0~3.0，按照 YY/T 0308-2015 附录 B 的方法测定。经过试验验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.10 蛋白质含量

由于残留蛋白质能够引起机体免疫原性反应，应对其进行严格控制。参考 YY/T 0962-2021，本标准规定蛋白质含量应不大于 20 $\mu\text{g/g}$ ，以附录的形式给出了福林酚法和考马斯亮蓝法两种测定方法。经过试验验证，标准给出的两种方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.11 重金属总量

注射用透明质酸钠溶液在生产过程中可能会受到重金属污染，这些重金属可能会对人体造成伤害，进行本试验的目的是控制产品中残留的重金属总量，考察产品是否满足安全性要求。参考 YY/T 0962-2021，本标准规定重金属总量应不大于 5 $\mu\text{g/g}$ （以 Pb^{2+} 计），测定方法：取注射用透明质酸钠溶液，按照《中华人民共和国药典》2020 版四部通则 0821 重金属检查法测定，该法有 3 种方法，制造商可根据具体产品情况选择其中一种方法。经过试验验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.12 紫外吸光度（如适用）

注射用透明质酸钠溶液的主要成分透明质酸钠为生物发酵法来源或动物来源，可能会有蛋白质和核酸残留，蛋白质和核酸残留可能对人体产生免疫反应，进行本试验的目的是控制产品中残留的蛋白质和核酸，考察产品是否满足安全性要求，其中，280nm处是蛋白质的吸收峰，260nm处是核酸的吸收峰。由于本产品还可能添加氨基酸、维生素等其他成分，这些成分的存在可能影响280 nm和260 nm处的吸光度值，因此针对具体产品，需要评估该指标的适用性。参考YY/T 0308-2015，本标准规定在波长280 nm和260 nm处的吸光度应不大于1.0，测定方法：取注射用透明质酸钠溶液，用质量浓度为9g/L氯化钠溶液作10倍稀释，按照《中华人民共和国药典》2020版四部通则0401紫外-可见分光光度法测定，结果

需乘以稀释倍数换算成注射用透明质酸钠溶液原浓度的吸收值。经过试验验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.13 乙醇残留量

乙醇是注射用透明质酸钠溶液生产中常用到的沉淀剂，如未完全除去可能残留在最终产品中，对使用部位产生一定的刺激。因此需要对其进行控制。参考 0308-2015，本标准规定乙醇残留量应不大于200 $\mu\text{g/g}$ ，以附录的形式给出了气相色谱的测定方法。经过试验验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.14 无菌

注射用透明质酸钠溶液作为第三类植入器械，应无菌。无菌检查常用于监督抽检，不能替代灭菌过程的开发、确认和常规控制用于产品放行。按《中华人民共和国药典》2020年版四部1101 无菌检查法测定。经过验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.15 细菌内毒素

注射用透明质酸钠溶液在临床使用时注射到真皮层，可能会进入血液循环，同时，根据YY/T 0618直接或间接与血管内、淋巴内或鞘内接触的产品应评价内毒素，参考YY/T 0962-2021，本标准规定细菌内毒素应小于0.5 EU/mL，试验方法为：按《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）1143 细菌内毒素检查法检验。经过验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.16 溶血性链球菌溶血素

注射用透明质酸钠溶液的主要成分透明质酸钠目前主要的生产方式是链球菌发酵法，因此溶血性链球菌溶血素是需要控制的安全性指标。参考YY/T 0962-2021，本标准规定溶血性链球菌溶血素应无溶血环，试验方法为：取注射用透明质酸钠溶液1mL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24h 后观察。经过验证，标准方法可行可靠，目前相关产品基本能满足本项目的要求。

5.17 生物学评价

注射用透明质酸钠溶液属于植入医疗器械，可能对人体产生生物学危害，须按照 GB/T 16886.1 对其进行生物学评价。评价过程中可能需要进行生物相容性试验，具体试验项目应按照 GB/T 16886.1 的原则结合产品临床使用情况选择。

评价结果应满足注射用透明质酸钠溶液临床使用的安全性要求。标准中不规定具体试验项目和要求。

三、 主要试验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证，预期的经济效果

中国食品药品检定研究院、爱美客技术发展股份有限公司、杭州协合医疗用品有限公司、北京漾颜空间生物医药有限公司、华熙生物科技股份有限公司、济南磐升生物技术有限公司、新型生物材料与高端医疗器械广东研究院、深圳市药品检验研究院（深圳市医疗器械检测中心）、天津市医疗器械质量监督检验中心、吉林省医疗器械检验研究院、北京丽徕科技有限公司、北京瑞美思生物科技有限公司、丝瑞美生物科技（浙江）有限公司、长春圣博玛生物材料有限公司等单位（排名不分先后）参加了验证工作。

为验证标准中各项要求及试验方法的科学性、合理性、可行性和可靠性，起草工作组结合草案稿中内容制定了标准验证方案，并收集多批次的注射用透明质酸钠溶液样品。验证单位对标准中内容开展了验证工作，验证项目涵盖标准草案中的所有项目。经验证，所收集的典型性、代表性样品基本能满足标准中各项要求，标准中的技术要求合理，各项试验方法可靠、可行。

该标准规定了适用于以透明质酸钠为主要成分，用于注射到人体真皮层，主要通过所含透明质酸钠等材料的保湿、补水等作用，来改善皮肤状态的透明质酸钠溶液的主要技术要求及试验方法，可为此类产品的各相关方提供有效的技术参考。该标准的实施与推广，将有助于加强注射用透明质酸钠溶液的质量控制，并推动此类产品的生产工艺改进和产品质量提升。

四、 采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况

迄今为止，经检索NMPA官网、ISO官网、美国ASTM等官网，涉及的相关标准为YY/T 0308-2015《医用透明质酸钠凝胶》、YY/T 0962-2021《整形手术用交联透明质酸钠凝胶》、YY/T 1571《组织工程医疗器械产品 透明质酸钠》共3份行业标准，其中，YY/T 1571为透明质酸钠原材料标准，YY/T 0962-2021为用于注射到真皮层和/或皮下组织，以填充增加组织容积的交联型透明质酸钠凝胶标准，YY/T 0308-2015为用于眼科手术的黏弹剂、关节腔内注射的润滑剂和外科

手术的阻隔剂的非交联型透明质酸钠凝胶标准。在本标准制定过程中参考了这3个标准，并结合临床应用及生产工艺等产品特性制定了该标准。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系

该标准与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

无。

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议

按照《医疗器械标准管理办法》《医疗器械强制性标准确定原则》等文件中对医疗器械强制性标准和推荐性标准的界定原则，该标准中的技术要求不是全部强制，且为引导、规范产业发展而制定本标准，因此为了不限产业的发展创新，建议作为推荐性标准发布。

八、贯彻行业标准的要求和措施建议

标准发布后，归口单位将在标准实施日期前通过标准宣贯会等形式对该标准的技术内容进行宣贯。依托上述宣贯措施，该标准在发布之日后 12 个月的过渡期内，可完成其贯彻和实施。

九、废止现行有关标准的建议

无

十、其他应予说明的事项

无。

《注射用透明质酸钠溶液》标准起草工作组

2024 年 7 月