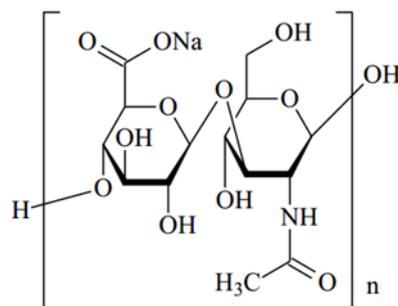


附件：玻璃酸钠药用辅料标准草案公示稿

玻璃酸钠

Bolisuanna

Sodium Hyaluronate

 $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n$

[9067-32-7]

本品系鸡冠或微生物（马疫链球菌）发酵液中提取的酸性黏多糖，由 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖双糖单位构成的糖胺聚糖的钠盐。按干燥品计算，含 $(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n$ 应为 90.0%~110.0%。

由鸡冠提取制得的制品，应去除或灭活病毒和传染因子；由发酵法制备的制品，应控制有害的链球菌分泌物。

【性状】 本品为白色或类白色粉末、颗粒或纤维状物。

本品在乙醇、丙酮或乙醚中不溶。

【鉴别】（1）本品的红外光吸收图谱应与对照图谱（光谱集 1173 图）一致。

（2）本品的水溶液显钠盐的鉴别反应（通则 0301）。

【检查】特性黏数 本品极易引湿，称量过程中注意防潮。

精密称取供试品适量，置 200ml 量瓶中，加 0.2mol/L 氯化钠溶液适量使溶解，仔细观察待供试品溶液中无气泡，用 0.2mol/L 氯化钠溶液稀释至刻度，作为供试品溶液（1）。

取供试品溶液（1）分别用 0.2mol/L 氯化钠溶液稀释至 0.8 倍、0.6 倍和 0.4 倍，作为供试品溶液（2）、供试品溶液（3）和供试品溶液（4），必要时经 3 号垂熔玻璃漏斗滤过后使用。

采用黏度测定法（通则 0633 第二法），采用乌氏黏度计，在 $30 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 下测定 0.2mol/L 氯化钠溶液的流出时间 t_0 与四个供试品溶液的流出时间 t_1 、 t_2 、 t_3 、 t_4 ；选用合适内径乌氏粘度计，使 0.2mol/L 氯化钠溶液流出时间为 200~300 秒，调整供试品溶液（1）称样量，使其流出时间为 0.2mol/L 氯化钠溶液流出时间的 2.0~2.4 倍。所有测试采用同一黏度计，不重装试样，依法

重复测定3次，3次测定值与平均值的差值不得超过平均值的±0.35%。采用四点法，最小二乘法线性回归计算特性黏数 $[\eta]$ ，以比浓黏度 $[\eta]_{sp}/C$ ，即 $(\eta_r-1)/C$ 对浓度（C）作线性回归，当浓度趋近于0时，线性回归方程的截距即为特性黏数，线性回归系数应不小于0.95，单位为L/g。

按干燥品计算，特性黏数在1.00L/g~2.49L/g之间或2.50L/g~5.50L/g。

平均分子量 根据本品的特性黏数 $[\eta]$ 计算平均分子量，计算结果应在标示分子量范围内。

标示平均分子量范围在500,000至1,490,000，按下式计算平均分子量：

$$\text{平均分子量} = \left(\frac{[\eta] \times 10^6}{36} \right)^{\frac{1}{0.78}}$$

标示平均分子量范围在1,500,000至3,900,000，按下式计算平均分子量：

$$\text{平均分子量} = \left(\frac{[\eta] \times 10^6}{22.8} \right)^{\frac{1}{0.816}}$$

酸碱度 取本品适量（按干燥品计算），加水溶解并稀释制成每1ml中含5mg的溶液，依法测定（通则0631），pH值应为5.0~8.5。

溶液的澄清度与颜色 取本品0.10g（按干燥品计算），加0.9%氯化钠溶液30ml，振摇使其混匀并溶解，溶液应澄清（通则0902第一法）；照紫外-可见分光光度法（通则0401），在600nm的波长处测定，吸光度不得过0.01。

氯化物 取本品约10mg，依法检查（通则0801），与标准氯化钠溶液5.0ml制成的对照液比较，不得更浓（0.5%）。

硫酸盐（适用于鸡冠提取产品） 取本品约10mg，加水2ml溶解，加盐酸2ml置沸水浴中水解6小时，取出放冷后，加氯化钡试液5滴，不得立即产生沉淀。

蛋白质 取本品适量，精密称定，加0.1mol/L氢氧化钠溶液溶解并稀释制成每1ml中含20mg（按干燥品计算）的溶液，作为供试品溶液。

另取牛血清白蛋白对照品适量，加0.1mol/L氢氧化钠溶液溶解并稀释制成每1ml中含10 μ g的溶液，作为对照品溶液。

精密量取供试品溶液、对照品溶液和空白溶液各1.0ml，分别加碱性酒石酸铜溶液（取无水碳酸钠20g，加0.1mol/L氢氧化钠溶液溶解成1000ml，摇匀，作为A液；取硫酸铜0.5g，加酒石酸钾钠溶液（1g→100ml）溶解成100ml，作为B液。临用前，取A液与B液按50:1混

合，摇匀) 5ml，混匀，室温放置 10 分钟，再加福林试液 1ml，混匀，室温放置 30 分钟，照紫外-可见分光光度法(部通则 0401)，在 750nm 波长处测定吸光度。供试品溶液的吸光度不得大于对照品溶液的吸光度(0.05%)。

核酸 取本品适量，加水溶解并稀释制成每 1ml 中含 2mg(按干燥品计算)的溶液，照紫外-可见分光光度法(通则 0401)，在 260nm 的波长处测定，吸光度不得大于 0.1。

干燥失重 取本品 0.5g，以五氧化二磷为干燥剂，在 60℃减压干燥 6 小时，减失重量不得过 15.0%(通则 0831)。

铁 取供试品约 0.5g，精密称定，置聚四氟乙烯消解罐内，加硝酸 10ml，置微波消解炉内，进行消解。消解完全后，取消解内罐缓缓加热至红棕色蒸气挥尽并近干，放冷，用 2%硝酸溶液转移至 25ml 量瓶中，并用 2%硝酸溶液稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。

同法制备空白溶液。

另取铁单元素标准溶液，用 2%硝酸溶液稀释制成每 1ml 中含铁 10 μ g 的标准贮备液，临用时，分别精密量取适量，用 2%硝酸溶液稀释制成每 1ml 含铁 0~2000ng 的对照品溶液。

取供试品溶液、空白溶液和对照品溶液，以火焰为原子化器，照原子吸收分光光度法(通则 0406 第一法)，在 248.3nm 的波长处测定。按干燥品计算，含铁不得过 0.008%。

重金属 取本品 0.5g，依法检查(通则 0821 第二法)，含重金属不得过百万分之二十。

砷盐 取供试品约 1.0g，置坩埚中，加 2%硝酸镁乙醇溶液 10ml，将坩埚内的液体引燃，待火焰熄灭后，先用小火使炭化，至内容物变成近白色的物质；再在 500~600℃炽灼使完全灰化，放冷，加盐酸 5ml 与水 23ml，水浴加热使溶解，依法检查(通则 0822 第一法)，应符合规定(0.0002%)。

溶血性链球菌(适用于微生物发酵来源产品) 取本品 0.5g，置 150ml 锥形瓶中，加 0.9% 无菌氯化钠溶液 100ml，振荡至溶解作为待测溶液。分别取 0.5ml 待测溶液涂血琼脂平板 2 块，置 37℃培养箱培养 48 小时。应无溶血性菌群出现或显微镜下未观察到溶血性链球菌。

溶血(适用于微生物发酵来源产品) 取本品 0.4g，置 150ml 锥形瓶中，加 0.9% 无菌氯化钠溶液 100ml，振荡至溶解作为待测溶液，分别取 0.5ml 待测溶液加入至 2 个试管中，再分别加入 1%血液混悬液 0.5ml，混匀，作为供试品溶液。

各取 0.9% 无菌氯化钠溶液 0.5ml，分别置 2 个试管中，再分别加入 1%血液悬液 0.5ml，混匀，作为空白对照溶液。

取灭菌纯化水 0.5ml，同空白对照溶液同法操作，作为阳性对照溶液。

取样品溶液、空白对照溶液和阳性对照溶液置 37℃培养箱静放 2 小时，观察结果。

结果判断：阳性对照管浑浊，空白对照管与供试品管中的红血球沉淀且上清液均为澄清透明，判为阴性；如果空白对照管上清液为澄清透明，而供试品管的上清液为浑浊，判为阳性。

微生物限度 取本品 5.0g,加入含玻璃酸酶 45000 单位的无菌磷酸盐缓冲液(pH7.2)100ml, 4℃放置 4 小时后,取出,放至室温,42℃振摇 30 分钟,制得 1:20 的溶液作为供试品溶液。

照非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法（通则 1105）和控制菌检查法（通则 1106），每 1g 供试品中需氧菌总数不得过 10^2 cfu，霉菌和酵母菌总数不得过 20cfu，不得检出金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌。鸡冠提取来源产品，每 10g 供试品中不得检出沙门菌。

【含量测定】 取本品，精密称定，加水溶解并稀释制成每 1ml 中约含 80 μ g 的溶液，摇匀，作为供试品溶液。

精密称取葡萄糖醛酸对照品适量，加水溶解并稀释制成每 1ml 中约含 60 μ g 的溶液，摇匀，作为对照品溶液。

精密量取对照品溶液 0、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0ml，分别置 25ml 具塞试管中，依次分别加水至 1.0ml，振摇，冰浴中冷却，并在不断振摇下缓缓滴加 0.025mol/L 硼砂硫酸溶液 5.0ml，密塞，沸水浴中加热 10 分钟，迅速冷却，精密加入 0.125% 咪唑无水乙醇溶液 0.2ml，摇匀，沸水浴中加热 15 分钟，冷却至室温。照紫外-可见分光光度法（通则 0401），以 0 管为空白，在 530nm 的波长处测定吸光度，以葡萄糖醛酸的 μ g 数对相应的吸光度计算回归方程。

精密称取供试品溶液 1g（1g 相当于 1ml），置 25ml 具塞试管中，自“冰浴中冷却”起照标准曲线制备项下的方法测定，由回归方程计算葡萄糖醛酸的含量，乘以 2.0675，即得。

【类别】 药用辅料，增稠剂、润滑剂和润湿剂等。

【贮藏】 避光，密封，冷处保存。

【标示】 应标明样品来源；应标明特性黏数、平均分子量的标示量；细菌内毒素如需控制，应标明限值。

注：本品极具引湿性，在水中溶胀。

积极参与单位：华熙生物科技股份有限公司、山东博士伦福瑞达制药有限公司、艾伟拓(上海)医药科技有限公司、山东众山生物科技有限公司

山东众山生物

玻璃酸钠药用辅料标准草案起草说明

一、删除化学鉴别

国家食品药品监督管理局国家药品标准 WS₁-(X-072)-2011Z 收载化学鉴别(1), 因此标准中有红外与钠盐的专属性鉴别, 且化学鉴别中使用的氯化十六烷基吡啶有一定的毒性, 因此删除此鉴别(1)。

二、特性黏数和平均分子量

EP9.0 和 JP X VII 均采用乌氏黏度计测定特性黏数, 但方法和计算方式略有不同, 且 EP9.0 未收载平均分子量, 因此我院参考 JP X VII 和实验数据起草的特性黏数和平均分子量检查项。

三、残留溶剂

在标准起草初期, 我院建立了残留溶剂的测定方法并对收集到的样品进行检验, 结果均符合规定。鉴于不同企业生产工艺不同, 所用溶剂不同, 同时 CDE《化学药品残留溶剂研究指导原则》、ICH Q3C IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS、药典凡例以及 0251 药用辅料等均对残留溶剂进行了要求, 故本标准未收载残留溶剂检查项, 各企业需根据本单位生产工艺对可能残留的溶剂进行检测。