

ICS 11.220
B 42

T/CVDA

团体标准

T/CVDA 68-2025

兽用透明质酸类关节止痛注射凝胶的制备和使用技术标准

Preparation and use of veterinary hyaluronic acid-like joint analgesic
injection gel technical standards

XXXX-XX-XX 发布

XXXX-XX-XX 实施

中国兽药协会 发布

中国兽药协会

目录

目 录.....	1
前 言.....	3
兽用透明质酸类关节止痛注射凝胶的制备和使用技术标准	4
1. 范围.....	4
本文件适用于兽用透明质酸类关节止痛注射凝胶的制备、质量控制和猫炎性肠炎治疗等技术和要求的规范。	4
2. 规范性引用文件	4
3. 术语和定义.....	4
3.1 宠物关节炎 Pet arthritis.....	4
3.2 炎症反应期 Inflammatory response period	4
4. 缩略语	5
5. 制备工艺	5
5.1 原料选择	5
5.2 溶解工艺	5
5.3 搅拌与均质化	5
5.4 注射器灌装.....	6
5.5 热风机包装.....	6
6. 质量控制.....	6
6.1 材料.....	6
6.2 外观.....	6
6.3 装量.....	7
6.4 透明质酸钠含量	7
6.5 鉴别.....	7
6.6 渗透压	7
6.7 特性黏数	7
6.8 凝胶 pH 值.....	7
6.9 重金属	7
6.10 乙醇残留量.....	7
6.11 蛋白质含量.....	7
6.12 无菌	8
6.13 内毒素	8
6.14 溶血性链球菌溶血素	8
6.15 细胞毒	8
6.16 皮内反应.....	8
6.17 急性全身毒性	8
6.18 亚慢性毒性.....	8
6.19 植入试验.....	8
7. 检验规则.....	8
7.1 抽样方法和数量.....	8
7.2 复核检查	8
7.3 判定规则	9
8. 储存和运输	9

8.1 储存.....	9
8.2 运输.....	9
9.兽用透明质酸类关节止痛注射凝胶用途及推荐用量.....	10

中国兽药网

前 言

本标准按照 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》的规定起草。

本标准由中国兽药协会提出并归口。

本标准起草单位：苏州修宝生物科技有限公司、陕西佰奥德生物科技有限公司。

本标准主要起草人：补亚忠、杜宝吉、吕长荣、李海龙、杨震、赵锋。

本标准名称：兽用透明质酸类关节止痛注射凝胶的制备和使用技术标准

兽用透明质酸类关节止痛注射凝胶的制备和使用技术标准

1. 范围

本文件规定了兽用透明质酸类关节止痛注射凝胶的制备、质量控制、储存、运输及应用等技术要求。

本文件适用于兽用透明质酸类关节止痛注射凝胶的制备、质量控制和猫炎性肠炎治疗等技术和要求的规范。

2. 规范性引用文件

下列文件中的内容通过本文件的规范性引用而成为本文件必不可少的条款。

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 191 包装储运图示标志

GB/T 6682-2008 分析实验室用水规格和试验方法

YY/T 1571-2017 组织工程医疗器械产品 透明质酸钠

YY/T 0308-2015 医用透明质酸钠凝胶

《中华人民共和国兽药典》（2020 年版）

《中华人民共和国药典》（2020 年版）

GB/T 14233.1-2022 医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法

GB/T 14233.2-2005 医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分：生物学试验方法

GB/T 16886.10-2017 医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验

GB/T 16886.11-2021 医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验

GB/T 16886.6-2022 医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验

GB/T 16886.5-2017 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验

3. 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 宠物关节炎 Pet arthritis

宠物关节炎是指宠物关节发生炎症和疼痛的疾病，常见于狗和猫。其原因包括退行性关节疾病（如骨关节炎）、免疫介导性疾病、外伤或感染。常见症状有跛行、活动减少、关节肿胀或疼痛。治疗方法包括药物止痛、消炎，物理治疗，体重管理及必要时手术，并建议及时就医。

3.2 炎症反应期 Inflammatory response period

关节凝胶注射（如透明质酸、PRP 或生物工程材料）后，部分患者可能在注射部位出现短暂性炎症反应。这种反应通常是由于注射过程中的机械刺激或凝胶材料引发的免疫反应，表现为局部红肿、疼痛和炎症介质释放，这是机体对异物刺激或修复过程的正常生理反应。

4. 缩略语

无

5. 制备工艺

5.1 原料选择

透明质酸（HA）：选用药用级交联透明质酸钠（分子量通常为 800–1500kDa，根据关节黏滞性需求调整），纯度 $\geq 98\%$ ，热源、内毒素符合要求。

辅料：含磷酸盐缓冲液（PBS，pH6.8–7.4）、渗透压调节剂（如氯化钠，使渗透压维持在 280–320mOsm/L），必要时添加微量防腐剂（如苯扎氯铵，浓度 $\leq 0.01\%$ ）。

5.2 溶解工艺

5.2.1 设备

无菌搅拌罐（内壁抛光，材质为 316L 不锈钢，可温控）、磁力搅拌器（转速可调，避免剪切力过大破坏 HA 结构）。

5.2.2 步骤

先将 PBS 缓冲液加热至 30–35℃（加速溶解，避免高温导致 HA 降解），按比例缓慢加入透明质酸钠粉末（固液比通常为 1.5%–3%）。

开启搅拌（转速 50–100rpm），采用“边搅拌边加料”方式，避免粉末结块；搅拌时间 3–6 小时，直至形成均匀、无颗粒的黏稠溶液。

溶解后静置 1–2 小时，让微小气泡自然上浮。或用真空离心机 800 转离心 30–60 分钟。

5.3 搅拌与均质化

5.3.1 设备

搅拌器（配备无菌转子，转速 50–300 rpm）或行星搅拌器（适合高黏度体系）。

5.3.2 参数控制

搅拌时间：15–30 分钟，分 3 次进行（每次 5–10 分钟，间隔 2 分钟），防止过度剪切导致 HA 分子量下降。

温度控制：全程保持 25–40℃，避免因摩擦生热使溶液温度超过 60℃（高温会破坏 HA 的交联结构）。

5.4 注射器灌装

5.4.1 设备

无菌灌装生产线(含自动上料装置、活塞推杆组装机、灌装头)，全程在百级洁净车间(ISO5级)进行。

5.4.2 步骤

注射器预处理：采用预灭菌的一次性注射器(规格通常为1-3mL，针头规格16-24G，根据动物体型调整)，去除包装后在无菌工作站内组装推杆。

5.4.3 灌装参数

灌装量：根据动物体重设定(如小型犬/猫单次剂量0.5-1mL，大型犬2-4mL)，误差控制在±5%以内。

灌装速度：5-10支/分钟，避免流速过快带入气泡；灌装头与注射器管口距离≤1cm，沿管壁缓慢注入。

封口：灌装后立即用橡胶活塞密封，确保无漏液。

5.5 热风机包装

5.5.1 材料

纸塑复合膜(耐高温、阻菌、阻水蒸气)，符合ISO11607包装材料标准。

5.5.2 热封工艺

将灌装后的注射器单支或多支(通常1支/包或多只/包)放入PET塑膜中，放入无菌针头，排列整齐，盖上特卫强包装纸，预留热封边(宽度≥5mm)。

热风机参数：温度120-150℃，热封时间2-3秒/边，确保封边平整、无褶皱、无气泡，剥离强度≥1.5N/15mm(避免灭菌后开封时破裂)。

6. 质量控制

6.1 材料

6.1.1 透明质酸钠符合YY/T 1571-2017 组织工程医疗器械产品透明质酸钠。

6.1.2 注射用水符合《中华人民共和国兽药典》(2020年版)一部的要求。

6.2 外观

按照《中华人民共和国兽药典》2020年版 二部 附录0903 可见异物检查法,将医用透明质酸钠凝胶置于光照度为2000lx~3000lx下检查,应无色、透明黏稠状液体,无任何肉眼可见的异物。

6.3 装量

本法适用于固体、半固体和液体制剂,按照《中华人民共和国兽药典》(2020年版)三部附录3104最低装量检查法规定的方法检验,误差小于5%。

6.4 透明质酸钠含量

取样品,按YY/T 1938-2024医用透明质酸钠敷料附录A方法分进行检测,透明质酸钠的含量为20mg/mL~30mg/mL。

6.5 鉴别

样品制备采用溴化钾压片法,按照《中华人民共和国药典》(2020年版)四部附录0402规定的方法测定,透明质酸钠典型的傅立叶变换红外光谱(FTIR)频率(cm^{-1})有3275~3390(b)、1615(s)、1405(m)、1377(m)、1150、1077、946(m)、693(w)。指纹区实测谱带的波数误差应小于规定值 $\pm 5\text{cm}^{-1}$ (0.5%)。

6.6 渗透压

直接取样,按照《中华人民共和国药典》(2020年版)二部附录0632渗透压摩尔浓度测定法,凝胶的渗透压摩尔浓度应为270mOsmol/kg~450mOsmol/kg。

6.7 特性黏数

透明质酸钠的溶液浓度以流出时间为准,应控制在120s~180s范围内,以0.2mol/L氯化钠为溶剂,按照《中华人民共和国药典》(2020年版)四部附录0633第二法测定,应为其标示值的90%~120%。

6.8 凝胶 pH 值

称取样品中内容物(或挤出液)适量,用水作等质量比稀释,按照《中华人民共和国药典》(2020年版)四部附录0631 pH值测定法规定的方法进行测定,凝胶pH值应在5.8~7.6范围内。

6.9 重金属

按照《中华人民共和国兽药典》(2020年版)二部附录于标准对照管中,重金属含量应不大于10 $\mu\text{g/g}$ 。

6.10 乙醇残留量

按照YY/T 1571-2017《组织工程医疗器械产品 透明质酸钠》附录C规定的方法测定,不得超过4000 $\mu\text{g/g}$ (质量分数)。

6.11 蛋白质含量

按照YY/T 1571-2017《组织工程医疗器械产品 透明质酸钠》附录B规定的方法测定,应

不大于 0.1%（质量分数）。

6.12 无菌

按《中华人民共和国兽药典》（2020 年版）三部 3306 无菌检验或纯粹检验法的方法检测，兽用透明质酸类关节止痛注射凝胶应无菌。

6.13 内毒素

按《中华人民共和国兽药典》（2020 年版）一部 1143 细菌内毒素检查法的方法检测，兽用透明质酸类关节止痛注射凝胶内毒素应符合兽药典体内产品标准。

6.14 溶血性球菌溶血素

用生理盐水配制成 2mg/mL 透明质酸钠,取 1ml 直接接种于血液琼脂平板培养基上,在 37℃ 培养 24h, 应无溶血环。

6.15 细胞毒

按 GB/T 16886.5-2017 医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验中的方法进行，应不大于 I 级。

6.16 皮内反应

按 GB/T 16886.10-2017 医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验中的方法进行，应无皮肤致敏反应。

6.17 急性全身毒性

按 GB/T 16886.11-2021 医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验中的方法进行，应无急性全身毒性。

6.18 亚慢性毒性

按 GB/T 16886.11-2021 医疗器械生物学评价 第 11 部分：亚慢性毒性试验中的方法进行，应无亚慢性毒性。

6.19 植入试验

按 GB/T 16886.6-2022 医疗器械生物学评价 第 6 部分：植入后局部反应试验中的方法进行，组织反应轻度或无组织反应。

7. 检验规则

7.1 抽样方法和数量

7.1.1 在同一个生产周期中，同一生产线，同一批次原材料，同一方法生产出来的产品为一批。

7.1.2 在同一批的成品中随机抽取 3 倍检验量的最小包装单元留样。

7.2 复核检查

根据需要，应由专业检验机构实验室进行复核检验。

7.3 判定规则

7.3.1 检验项目 6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、6.10、6.11、6.12、6.13 全部符合规定，判为合格品；有 1 项及以上不符合本文件规定，则判为不合格品。

7.3.2 复核检验项目 6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、6.10、6.11、6.12、6.13 全部符合规定，判为合格品；有 1 项及以上不符合本文件规定，则判为不合格品。

8. 储存和运输

8.1 储存

置于阴凉、干燥处密封保存。

8.2 运输

应符合医疗器械中玻璃器械的运输条件。

9. 兽用透明质酸类关节止痛注射凝胶用途及推荐用量

序号	用途	使用方式	用法用量
1	小型犬/猫	注射	0.3-0.5mL 10-15，连续注射 3-5 次
2	大型犬/中型动物	注射	0.5-1mL 10-15，连续注射 3-5 次
3	马/大型动物	注射	1-3mL 15-20，连续注射 3-5 次

提示：兽用透明质酸类关节止痛注射凝胶，必须经过标准化生产流程——包括质量检测、制剂配方开发等环节，并与其他符合药用标准的辅料（如稳定剂、缓冲体系等）科学配伍，最终制成符合兽药、兽用医疗器械或生物制品规范的成品（如凝胶剂等），才能确保其安全性、有效性和稳定性，满足临床应用的基本要求。