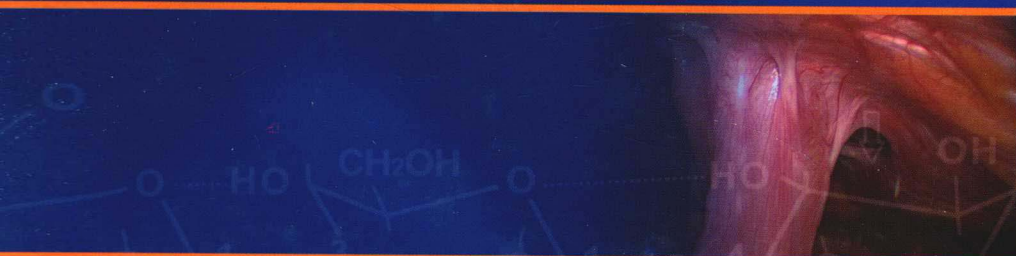


主编 顾其胜
副主编 刘 华 马贤鹏 付爱玲



玻璃酸钠 生产与临床应用

**THE PRODUCTION
AND CLINICAL APPLICATION
OF SODIUM
HYALURONATE**

上海科学技术出版社

玻璃酸钠

生产与临床应用

THE PRODUCTION
AND CLINICAL APPLICATION
OF SODIUM HYALURONATE

主 编 顾其胜

副主编 刘 华 马贤鹏 付爱玲

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

玻璃酸钠生产与临床应用 / 顾其胜主编. —上海: 上海科学技术出版社, 2012. 5

ISBN 978-7-5478-1225-9

I. ①玻… II. ①顾… III. ①免疫佐剂—规模生产
②免疫佐剂—临床应用 IV. ①TQ460.6②R979.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 056796 号

上海世纪出版股份有限公司
上海科学技术出版社 出版、发行

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

苏州望电印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 28.75 插页 4
字数 600 千字

2012 年 5 月第 1 版 2012 年 5 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-1225-9/R·396

定价: 98.00 元

此书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向承印厂联系调换

致 谢

衷心感谢上海景峰制药有限公司
在本书编写过程中给予的全程优质服务
和鼎力资助。

内容提要

玻璃酸钠的研究、规模化生产与临床应用是近年来生物医药与临床都十分关注且热衷的课题。本书汇集了十多位专家渊博的知识和其所掌握的最新国内外动态以及相关人士数十年来工作实践与丰富的经验,以实用为准则、以临床为重点,历经近两年编写而成。

本书内容主要分两大部分:第一,着重并详细介绍玻璃酸钠的规模化生产和产品质量、标准与质控,把多年来的工作实践予以升华。第二,重点放在临床应用,涉及眼科、骨科、外科整形与修复等多个学科,从疾病基础、实践操作乃至应用注意事项予以全面阐述。

本书的读者对象为临床医生、医药科研人员及生产工作者,也可供大专院校学生、研究生以及相关感兴趣的科研工作者参考。

编者名单

主编

顾其胜

副主编

刘 华 马贤鹏 付爱玲

编委会成员(以章节为序)

顾其胜 刘 华 马贤鹏 付爱玲 位晓娟 汤明芳 皇甫小桥
钟 梅 徐 慧 王忠壮

撰稿人(以姓氏笔画为序)

马贤鹏 王 琼 王忠壮 尤本明 叶 琳 付爱玲 刘 华
刘 珊 汤明芳 吴 华 位晓娟 余 江 汪 洋 陈向东
张 云 张延良 金修建 周 艺 周宁辉 钟 梅 皇甫小桥
钱正祥 顾其胜 徐 慧 黄启涛 谢孝兴 谢国明

编委简介

顾其胜 教授级高工



上海其胜生物材料技术研究所所长。在原卫生部上海生物制品研究所尤其是血液制品领域工作了 15 年,随后又在生物医用材料领域奋斗了 20 年,积累了丰富的经验,也取得了很大的成就。

(1) 在学术方面,曾与上海同济大学、四川大学和上海东华大学等多所高校和上海水产研究所等科研院所密切合作,联合带教了一大批硕士、博士以及博士后学生,发表论文 113 篇,出版学术专著 9 本。

(2) 在成果方面,获省部级奖项 3 项以及数十项其他奖项,在 2009 年获国家科技进步二等奖。在科研方面,先后参与“十一五”中“863”项目 1 项、国家“十一五”支撑项目 1 项和国家“十二五”专项 1 项。在天然可降解生物材料的研发领域共申请发明专利 32 项,其中 11 项已获授权。

(3) 在产业化方面,藉其研究所科研成果先后培育并发展了共 3 家企业,产值业已过亿元人民币。

(4) 在社会活动方面,已主持和参与国家行业标准起草 10 余项,并担任中国生物材料和生物医学工程等相关学会、协会的理事/常务理事,兼任中国修复重建外科杂志等多本杂志的编委。

现任上海景峰制药有限公司首席科学家。

**刘 华** 硕士

上海景峰制药有限公司创办人,现任上海景峰制药有限公司副总经理。20年来主要从事生物医药的研究及企业经营管理,曾任珠海丽珠医药集团和中美施贵宝制药有限公司的营销经理,贵州益佰制药创始人之一。其扎实的管理能力和卓越的企业经营业绩得到政府和社会各界的广泛认可。多次参加国内国际生物医药行业发展学术交流和高峰论坛,积极提交上海市政府和上海市科委对生物医药行业发展的发展建议案,得到政府和科委的高度重视。除了致力于推动中国的生物医药行业的发展外,还积极参与各种专业学术书籍的编写与出版,是《中国苗族药物彩色图集》的主要参与者。目前担任上海市科委药品审评专家、资深项目审评专家和上海市宝山区政协委员。

**马贤鹏** 生产部部长

2003年至今从事玻璃酸钠原料药和制剂研究及其生产管理近10年,从玻璃酸钠原料及制剂研究、中试放大和商业化生产到玻璃酸钠及制剂专一车间、设备设施的设计、施工及验证做了细致深入的研究,按照欧盟及中国新版GMP(2010版)标准建设了玻璃酸钠无菌原料药车间、玻璃酸钠小容量注射液车间,已通过SFDA的GMP认证。其中主要组织玻璃酸钠长期的研究工作规划,对玻璃酸钠原料进行纯化研究,先后降低内毒素和总蛋白含量并成为国家制定玻璃酸钠标准的依据,同时开展玻璃酸钠分子量分布的研究和渗透压的研究。在此期间共申请玻璃酸钠及制剂发明专利8项,其中3项已获授权。

**付爱玲** 硕士

上海景峰制药有限公司技术部部长,从事公司新产品的引进、研究、转化、申报等项目推进和管理工作,拥有一定的新产品研究和项目管理经验,现承担了包括一个一类新药在内的8个新产品项目的管理。2003年至2010年担任公司质量事务部部长期间,组织了公司各产品(包括玻璃酸钠原料药及小容量注射剂)的标准转正和提升工作,参与了透明质酸钠行业标准的审定;参与了公司玻璃酸钠原料及小容量注射剂车间的建设及改造,负责软件的编写工作,使车间先后三次通过了SFDA

的 GMP 认证。申请专利 6 项,发表学术论文 2 篇。

位晓娟 博士



2007 年毕业于中国海洋大学,获博士学位。师从奚廷斐教授、顾其胜教授、刘万顺教授等知名专家,主要研究方向为生物医用材料与生物活性物质。曾就职于上海交通大学附属第六人民医院四肢显微外科研究所、上海其胜生物制剂有限公司,主要从事生物医用材料的研发及转化、功能评价、标准制定、临床研究等工作,在再生医学和转化医学领域具有一定的技术和经验积累。曾参与多项国家和省部级科技项目(包括国家“863”项目、国家自然科学基金项目、上海市纳米专项等),现作为主要参与人员或子课题负责人在研国家“863”项目 1 项、国家星火计划 1 项、国家自然科学基金 1 项。申请专利 4 项,发表学术论文近 20 篇,参编专著 1 部。

汤明芳 医学博士,主任医师



在南方医科大学附属南方医院从事眼科专业 25 年,具有扎实的眼科基础理论和丰富的临床经验,能解决眼科疑难杂症,独立完成眼科疑难手术。已使用含玻璃酸钠的眼液及手术用的黏弹剂近 20 年,具有丰富的临床实践经验,掌握了独特的诊疗技术。主持广东省自然科学基金 1 项及南方医院院长基金 3 项;担任国家自然科学基金及广东省自然科学基金的项目组主要成员各 3 项。获军队科技进步三等奖 2 项。在国内外杂志上发表论文 40 余篇。兼任南方医院医学伦理委员会委员。

皇甫小桥 主任医师 副教授



上海交通大学附属第六人民医院骨科、关节镜外科主任医师。专业从事微创治疗肩、膝、髋、肘、踝关节的运动性损伤,对肩膝关节退变性疾病治疗有丰富经验。尤其在玻璃酸钠关节腔注射治疗骨关节病的 10 余年间积累了丰富的实践经验,另还侧重于关节镜下手术治疗肩峰撞击综合征、肩袖损伤、复发性肩关节脱位 SLAP 损伤等。擅长膝关节多发性韧带损伤、止点撕脱骨折治疗。关节镜下治疗各关节难治性滑膜炎和髋关节撞击征孟唇损伤。关节镜微创松解治疗关节粘连僵直。多次参加国内国际学术交流,与国

际关节镜技术发展保持同步。现任中华医学会上海骨科分会关节镜学组委员兼秘书,上海创伤学会关节镜学组委员。



钟 梅 主任医师 教授

南方医科大学附属南方医院妇产科主任、主任医师、博士生导师。专业从事妇产科临床、科研及教学工作 27 年,其中从事玻璃酸钠在妇产科应用数年。有丰富的临床经验,擅长于高危妊娠的诊治、孕产妇危急重症抢救和产前诊断、遗传咨询等方面。除致力于医疗工作外,积极开展临床研究及基础研究。内容包括:“围生期高危人群下肢深静脉栓塞的早期诊断与预测”等 10 余项。在围生期栓塞性疾病防治方面的成果获得国家级“十一五”子课题和广东省科技计划项目的资助,并取得良好进展。在地中海贫血的产前宫内基因诊断方面,于 1988 年开始从事相关临床研究,该系列研究获广东省科技进步三等奖。



徐 慧 医学博士 副教授

毕业于浙江大学医学院临床医学专业。1997 年至 2003 年在日本产业医科大学研究生院从事细胞与细胞生物学研究,并获医学博士。2003 年起在上海交通大学医学院附属第九人民医院皮肤科工作。长期从事皮肤科临床、医学美容、皮肤科教学和科研。担任和参与多项国家级和市科委的科研项目。发表多篇 SCI 论文。从 2007 年起开始透明质酸的注射美容,取得良好的临床效果。



王忠壮 主任药师 教授

1995 年获得生药学博士学位,现供职于第二军医大学附属长海医院药学部,主要从事中药鉴定、中药科研、教学、社区药学服务等工作。建立了药用植物 2 新种:太白槲木、陕鄂槲木,主持的课题获军队科技进步二等奖 1 项,另获军队科技进步三等奖 2 项,还被授予国家发明专利,发表论文 100 余篇,主编《槲木属植物的生物学研究及应用》、《现代中药学》等 2 部专著,参编其他 14 部著作,科研工作获得国家自然科学基金、上海市基金等多项资助,开发有 20 余种中药制剂,具有丰富的中药鉴定和社区药学服务经验。

前言

玻璃酸钠(又称透明质酸钠)是一种糖胺聚糖,在生物医药、生物材料、功能食品以及化妆品等领域的应用业已获得广泛的认可并深受欢迎。鉴于我国国家食品药品监督管理局对该产品依据用途所进行的行政管理:作为药品,用于骨关节腔注射治疗骨关节炎、干眼症和伤口愈合,称为玻璃酸钠;作为生物材料,用于眼科手术的充填剂、外科手术防止术后组织粘连的隔离剂以及医学整形美容领域中作为填充,称为透明质酸。本书的作者都是从事医药方面的研究、生产以及临床工作的,故本书采用玻璃酸钠为名阐述全文。

本书的特点是:①生产实践。为了让广大读者,尤其是从事该物质研究和生产并广泛接触或密切联系的人员对本书的认识能一目了然,本书编写不仅从大规模生产的基础原理、方法以及操作层面充分全面地介绍其相关知识,而且从工艺、纯化以及生产实施与管理进行了全面阐述,读者十分容易理解并掌握其技能。②临床应用。鉴于本书是面对广大医务工作者,显然必须着重从临床应用的角度去思考和认知。为了比较全面了解并掌握其临床应用,本书介绍了其在骨科、外科(含妇产科)、眼科、医学美容、创伤修复等诸多临床的实际使用,从疾病的发生和认知,使用的具体操作乃至注意事项全方位阐述该物质的临床实际使用。

在本书编写中,我们组织了上海交通大学医学院附属第九人民医院、第二军医大学附属长海医院、上海交通大学附属第六人民医院、南方医院、上海其胜生物材料技术研究所、上海景峰制药有限公司、杭州嘉伟生物制品有限公司和上海空军 94826 部队医院等八家单位的十多位专家及奋战在一线经验丰富的年轻学者和专业人员,根据其本人的工作性质和多年的研究以及常年积累的工作经验共同参

与本书编写工作。

本书共分九章,每位编委负责一章。主编顾其胜负责第一章;富有生产经验的生产部部长马贤鹏负责第二章;精通法规及相关标准的技术部部长付爱玲负责第三章;基础研究十分出色的位晓娟博士负责第四章;南方医院眼科专家汤明芳负责第五章;上海交通大学附属第六人民医院骨科专家皇甫小桥负责第六章;南方医院妇产科专家钟梅负责第七章;上海交通大学医学院附属第九人民医院医学美容专家徐慧负责第八章;第二军医大学附属长海医院药学专家王忠壮负责第九章。每位专家与学者都结合自己的工作实践和丰富的经验,组织相关人员理论联系实际地撰写相关章节,最后由顾其胜与刘华负责统稿。

在本书编写中,上海景峰制药有限公司的多名技术及相关人员,有的亲自参加编写,把自己的生产、技术、质检等多年实践的宝贵经验贡献出来,有的自始至终参与组织、服务、整理等工作,为本书编写不仅付出了辛勤的劳动而且花费了不少资金。在此,尤其要感谢张亮、陶峥和申峰梅同志,他们在本书稿的启动、组织、编写和审稿等全过程中作出了很大的贡献。

读者通过阅读本书,既能熟悉并掌握玻璃酸钠制备与检验、规模化生产出合格产品,又能按其临床病症知道如何使用该产品。既能了解、熟悉并掌握玻璃酸钠相关知识,又能了解该物质的发展趋势和最新动态,可以较为全面深刻地认识玻璃酸钠。

由于参与编写人员来自不同岗位和各个学科,所以在各章节之间的衔接、平衡以及规范用词用语等诸多方面可能存在不足或缺陷。另外,尽管本书编写花费了两年多时间,但仍存在编写、审稿等时间上不足。因此错误和遗漏在所难免,敬请广大读者不吝指正。

顾其胜

2011年12月

目 录

第一章 玻璃酸钠概述	1
第一节 学术与产业及其发展	1
一、命名与管理	1
二、国际学术交流	2
三、工艺与产品型式	4
四、玻璃酸钠在药物缓释中的应用	10
五、再生医学与玻璃酸钠	13
第二节 结构与性能	21
一、化学结构	21
二、物理性质	24
三、化学性质	30
第三节 流变学性质	36
一、溶液的基本状态	38
二、离子强度的影响	44
三、pH 与温度的影响	45
四、分子量与浓度的影响	47
第四节 生物学功能	48
一、对细胞的作用	48
二、隔离细胞和润滑胶原蛋白的作用	50
三、与玻璃酸钠结合蛋白的作用及产生的生理功能	50
四、机械性刺激感受器的作用	52
五、渗透压调节和分子排阻作用	52
第五节 细胞受体 CD44 结构与功能	52
一、CD44 的结构特性	54
二、CD44 作为玻璃酸钠受体的细胞功能	57
三、细胞内玻璃酸钠的功能	63
第二章 玻璃酸钠的制备	69
第一节 制备原理概述	69

一、动物组织的提取制备玻璃酸钠	69
二、细菌发酵制备玻璃酸钠	70
第二节 鸡冠制备工艺	71
一、工艺	71
二、物料	73
三、工艺设备	75
第三节 细菌发酵制备工艺	75
一、工艺	75
二、物料	83
三、工艺设备	84
第四节 玻璃酸钠纯化	86
一、常用分离纯化技术	86
二、玻璃酸钠分离纯化	87
三、玻璃酸钠分离纯化中的物料特性	92
四、玻璃酸钠分离纯化中的主要设备设施简介	93
第五节 玻璃酸钠制剂制备	94
一、玻璃酸钠注射液制备	94
二、眼用制剂部分	117
第六节 生产管理设施	130
一、生产管理	130
二、生产设施	134
 第三章 标准与质控	143
第一节 国内外标准的比较分析	143
一、玻璃酸钠原料国内外标准	144
二、玻璃酸钠制剂的国家药品标准和医疗器械行业标准的主要区别	148
第二节 玻璃酸钠的分析检验	150
一、玻璃酸钠原料药的检测方法	150
二、玻璃酸钠注射液及医用玻璃酸钠凝胶检测(制剂)	166
第三节 玻璃酸钠的标准研究	174
一、质量标准制定	174
二、方法学验证或确认	175
三、玻璃酸钠质量标准的研究	177
四、玻璃酸钠稳定性研究	180
五、OOS 调查	191
 第四章 玻璃酸钠衍生物	194
第一节 玻璃酸钠衍生物概述	194
一、制备玻璃酸钠衍生物的结构基础	194

二、化学改构玻璃酸钠的策略	194
三、常见制备玻璃酸钠衍生物的方法	195
四、美国上市的玻璃酸钠衍生物医用产品	195
五、玻璃酸钠衍生物的安全性	196
第二节 化学修饰玻璃酸钠衍生物	197
一、羧基修饰	197
二、羟基修饰	202
三、醛基修饰	204
四、去乙酰氨基修饰	205
第三节 交联玻璃酸钠衍生物	205
一、羟基交联	205
二、羧基交联	208
三、乙酰氨基交联	213
四、其他交联	214
第四节 玻璃酸钠衍生物的应用	216
一、注射填充美容	216
二、治疗骨关节炎	224
三、用于预防术后粘连	225
四、组织工程	228
五、眼科临床	231
六、创面愈合	232
七、在给药体系中的应用	232
八、其他	234
第五章 玻璃酸钠在眼科中的应用	236
第一节 玻璃酸钠生物作用及物理功能	236
一、玻璃酸钠对细胞的作用	236
二、玻璃酸钠对组织和器官的作用	237
三、玻璃酸钠的主要物理功能	237
第二节 玻璃酸钠在眼科应用的发展	240
一、在眼科应用的发展史	240
二、黏弹性外科	241
三、软壳技术	243
第三节 玻璃酸钠在眼科手术中的应用	244
一、在白内障手术中的应用	245
二、在青光眼手术治疗中的应用	247
三、在眼外伤手术中的应用	249
四、在角膜手术、治疗及眼库技术中的应用	253
五、在视网膜脱离手术中的应用	255

六、在其他手术及治疗、检查中的应用	256
七、临床存在的问题	259
第四节 玻璃酸钠在眼用制剂中的作用	260
一、玻璃酸钠的物理增稠作用	261
二、玻璃酸钠的膜亲和作用	261
三、玻璃酸钠的药物结合作用	261
四、玻璃酸钠对药物的增效作用	261
五、玻璃酸钠降低药物副作用	262
第五节 玻璃酸钠在治疗干眼方面的应用	263
一、泪膜的结构及泪液动力学	264
二、干眼的病因	264
三、干眼的临床评估	265
四、干眼的临床诊断	266
五、干眼的病因诊断及分类	268
六、干眼的治疗	269
七、玻璃酸钠治疗干眼	270
第六章 玻璃酸钠在骨科中的应用	277
第一节 关节的结构及功能	277
一、关节的分类	277
二、滑膜关节的构成	278
三、滑膜关节的组成	279
四、关节的生理功能	283
五、关节的润滑	284
第二节 关节炎的治疗	285
一、关节炎病因及病理	285
二、关节炎诊断	286
三、关节炎预防	287
四、关节炎治疗	289
第三节 软骨保护剂机制	294
一、关节软骨的正常结构及功能	294
二、影响软骨代谢的因素	295
三、软骨保护药物	297
第四节 玻璃酸钠的作用	300
一、黏弹性物补充疗法的概念与内涵	300
二、关节滑液中的玻璃酸	302
三、玻璃酸钠治疗关节疾病的作用机制	304
第五节 注射技能	305
一、注射的适应证和禁忌证	305

二、注射术前准备	306
三、关节穿刺方法	306
四、用法及用量	310
五、安全性	310
六、不良事件及处理	310
第六节 护理以及注意事项	311
一、注射前护理	311
二、注射时护理	311
三、注射后护理	311
四、健康指导	312
五、注意事项	313
 第七章 玻璃酸钠在腹盆腔外科的应用	 318
第一节 腹盆腔的解剖学基础	318
一、腹盆腔的解剖	318
二、腹膜形成的结构	319
三、腹膜与腹盆腔脏器的关系	321
第二节 腹盆腔组织粘连的发生机制及基础研究	321
一、腹盆腔粘连发生的机制	321
二、相关基础研究	322
第三节 腹、盆腔粘连的病因、临床表现、辅助检查	325
一、腹腔粘连常见病因及临床表现	325
二、盆腔粘连常见病因及临床表现	329
三、腹盆腔粘连的常用辅助检查	332
第四节 玻璃酸钠的性质	333
一、玻璃酸钠的结构及理化性质	334
二、玻璃酸钠的作用特点	334
第五节 玻璃酸钠在腹部普通外科手术中的应用	336
一、粘连性肠梗阻	336
二、甲状腺手术	337
第六节 玻璃酸钠在妇产科手术中的应用	338
一、剖宫产	338
二、宫腹腔镜操作	341
三、输卵管操作	344
四、异位妊娠及输卵管通液术	347
五、在阴道及子宫内的应用	350
第七节 玻璃酸钠的安全性探讨	352
第八节 玻璃酸钠相关产品开发的卫生法规及指导	352
一、技术报告	353