



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0606.8—2008

组织工程医疗产品 第 8 部分：海藻酸钠

Tissue engineered medical products—Part 8: Alginate

2008-04-25 发布

2009-06-01 实施



国家食品药品监督管理局 发布

前 言

YY/0606《组织工程医疗产品》分为：

- 第 1 部分：通用要求；
- 第 3 部分：通用分类；
- 第 4 部分：皮肤产品的分类；
- 第 5 部分：基质及支架的性能和测试；
- 第 6 部分：I 型胶原蛋白；
- 第 7 部分：壳聚糖；
- 第 8 部分：海藻酸钠；
- 第 9 部分：透明质酸；
- 第 10 部分：修复或再生关节软骨的植入物体内评价；
- 第 12 部分：细胞、组织、器官的加工处理。

本部分为 YY/0606 的第 8 部分。

本部分的附录 A、附录 B、附录 C 是规范性附录，附录 D 是资料性附录。

本部分由国家食品药品监督管理局中检所医疗器械质量监督检验中心归口。

本部分由国家食品药品监督管理局中检所医疗器械质量监督检验中心起草。

本部分主要起草人：孙雪、奚廷斐、陈亮。

组织工程医疗产品

第8部分:海藻酸钠

1 范围

YY/T 0606 的本部分适用于制备组织工程医疗产品及外科植入物的海藻酸钠。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过 YY/T 0606 的本部分的引用而成为本部分的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本部分,然而,鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本部分。

GB/T 191 包装储运图示标志

GB/T 2828.1—2003 技术抽样检验程序 第1部分:按接受质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划

GB/T 16886.1—2001 医疗器械生物学评价 第1部分:评价与试验(idt ISO 10993-1:1997)

GB/T 16886.3—1997 医疗器械生物学评价 第3部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验(idt ISO 10993-3:1992)

GB/T 16886.4—2003 医疗器械生物学评价 第4部分:与血液相互作用试验选择(ISO 10993-4:2002, IDT)

GB/T 16886.5—2003 医疗器械生物学评价 第5部分:体外细胞毒性试验(ISO 10993-5:1999, IDT)

GB/T 16886.6—1997 医疗器械生物学评价 第6部分:植入后局部反应试验(idt ISO 10993-4:1994)

GB/T 16886.10—2005 医疗器械生物学评价 第10部分:刺激与迟发型超敏反应试验(ISO 10993-10:2002, IDT)

GB/T 16886.11—1997 医疗器械生物学评价 第11部分:全身毒性试验(idt ISO 10993-11:1993)

GB/T 16886.12—2005 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与参照样品(ISO 10993-12:2002, IDT)

YY/T 0313—1998 医用高分子制品包装、标志、运输和贮存

中华人民共和国药典(2005版)

美国药典 USP26/NF21 海藻酸钠

ASTM F2064-00 作为用于生物医学和组织工程医用产品初始材料的海藻酸盐的表征和试验标准指南

ASTM F2259-03 用于检测海藻酸盐的化学成分和序列结构的¹H-核磁共振(¹H NMR)标准实验方法

3 术语和定义

下列术语和定义适用于 YY/T 0606 的本部分。

3.1

分解 decomposition

由于暴露在环境中,化学的或热的因素导致海藻酸钠结构的改变,例如温度高于 180 °C。分解作用

可导致海藻酸钠产生毒性变化。

3.2

降解 degradation

降解是指材料的化学结构、物理性质或外观发生改变。聚合物的降解通常依靠酸催化水解,断裂糖苷键来实现,在受热时也常会发生降解。降解不是分解。对聚合物而言,降解通常是指解聚。

3.3

解聚 depolymerization

解聚是指聚合物链的长度缩小成为较短的链段。解聚可以将聚合物变为寡糖和/或单糖单元。对海藻酸钠而言,糖苷键的水解是解聚的首要因素。

3.4

水合胶体 hydrocolloid

当水合时水溶性聚合物形成的胶体。

3.5

平均分子量 molecular mass average(molecular weight average)

平均分子量最常用的表达方式是数均分子量(M_n)和重均分子量(M_w),其计算公式如下:

$$M_n = \sum N_i M_i / \sum N_i$$

$$M_w = \sum w_i M_i / \sum w_i = \sum N_i M_i^2 / \sum N_i M_i$$

式中:

N_i ——具有特定分子量 M_i 的分子数量;

w_i ——具有特定分子量 M_i 的分子质量。

在一个多分散体系中, $M_w > M_n$ 。 M_w/M_n 即分子量分布数值,海藻酸钠的 M_w/M_n 通常在 1.0~3.0 之间。

4 要求

4.1 性状

应为白色或淡黄色粉末状固体。

4.2 鉴别

通过傅里叶变换红外光谱(FI-IR)检测且其典型特征峰(cm^{-1})为:3 375~3 390(b),1 613(s),1 416(s),1 320(w),1 050~1 125(b),903(m),600~710(b)。其中,s:强带;m:中级带;w:弱带;b:宽带。

4.3 结构组成

采用 ^1H -核磁共振光谱(NMR)检测,典型 ^1H -NMR 谱如图 1 所示。

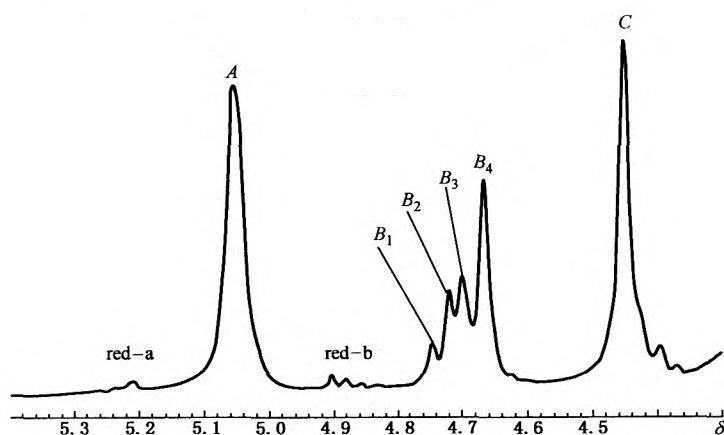


图 1

4.4 平均分子量及其分子量分布

平均分子量应符合产品标示值并注明检测方法。海藻酸钠的分子量分布数值在 1.0~3.0 之间。

4.5 干燥失重

应不大于 15.0%(质量分数)。

4.6 灰分

应为 18.0%~27.0%(质量分数)。

4.7 重金属含量

以铅计重金属总量应不大于 0.004%(质量分数),其中砷含量应不大于 0.000 15%(质量分数),铅含量应不大于 0.001%(质量分数)。

4.8 蛋白质含量

应不大于 0.3%(质量分数)。

4.9 细菌内毒素

应不大于 0.5 EU/mL。

4.10 微生物限度

细菌总量应不大于 200 CFU。

4.11 生物学评价

4.11.1 细胞毒性试验:细胞毒性反应应不大于 1 级。

4.11.2 皮内刺激试验:原发性刺激指数(PⅡ)应不大于 0.4。

4.11.3 致敏试验:应无皮肤致敏反应。

4.11.4 急性全身毒性试验:应无急性全身毒性反应。

4.11.5 溶血试验:溶血率应不大于 5%。

4.11.6 植入试验:皮下植入 14 d、30 d 和 90 d,组织反应与阴性对照无显著差异。

4.11.7 遗传毒性试验:应无遗传毒性。

5 试验方法**5.1 性状**

肉眼观察,应符合 4.1 规定。

5.2 鉴别

通过傅里叶变换红外光谱(FI-IR)测定(溴化钾压片法),应符合 4.2 规定。

5.3 结构组成

采用¹H-核磁共振光谱(NMR)检测,试验方法详见附录 A,应符合 4.3 规定。

5.4 平均分子量及其分子量分布

平均分子量可通过以下两种方法来确定:特性黏数法,以及凝胶渗透色谱联合多角度激光散射测定仪(SEC-MALLS)测定分子量。试验方法详见附录 B,应符合 4.4 规定。

5.5 干燥失重

采用《中华人民共和国药典》(2005 版)二部附录Ⅷ L 规定的方法测定。应符合 4.5 规定。

5.6 灰分

按照《中华人民共和国药典》(2005 版)一部附录Ⅸ K 的方法测定,推荐应在 800 ℃下灼烧至少 6 h。应符合 4.6 规定。

5.7 重金属含量

按照《中华人民共和国药典》(2005 版)一部附录Ⅸ B 第一法原子吸收分光光度法测定,应符合 4.7 规定。

5.8 蛋白质含量

按照附录 C 规定的方法测定,应符合 4.8 规定。

5.9 细菌内毒素

按照《中华人民共和国药典》(2005 版)二部附录 XI E 规定的方法进行测定。应符合 4.9 规定。

5.10 微生物限度

按照《中华人民共和国药典》(2005 版)二部附录 XI J 规定的方法测定,应符合 4.10 规定。

5.11 生物学评价

5.11.1 细胞毒性试验

按照 GB/T 16886.12 规定的方法制备实验样品,然后按照 GB/T 16886.5 规定的方法测定,应符合 4.11.1 规定。

5.11.2 皮内刺激试验

按照 GB/T 16886.12 规定的方法制备实验样品,然后按照 GB/T 16886.10 规定的方法测定,应符合 4.11.2 规定。

5.11.3 致敏试验

按照 GB/T 16886.12 规定的方法制备实验样品,然后按照 GB/T 16886.10 规定的方法测定,应符合 4.11.3 规定。

5.11.4 急性全身毒性试验

按照 GB/T 16886.12 规定的方法制备实验样品,然后按照 GB/T 16886.11 规定的方法测定,应符合 4.11.4 规定。

5.11.5 溶血试验

按照 GB/T 16886.12 规定的方法制备实验样品,然后按照 GB/T 16886.4 规定的方法测定,应符合 4.11.5 规定。

5.11.6 植入试验

按照 GB/T 16886.12 规定的方法制备实验样品,然后按照 GB/T 16886.6 规定的方法测定,应符合 4.11.6 规定。

5.11.7 遗传毒性试验

按照 GB/T 16886.12 规定的方法制备实验样品,然后按照 GB/T 16886.3 规定的 Ames 试验、微核试验和染色体畸变试验方法进行测定,应符合 4.11.7 规定。

6 检验规则

6.1 批检验

6.1.1 产品以同日投料,同一工艺生产的产品为同一批号。

6.1.2 批检验应进行 4.1,4.5,4.6,4.7,4.8,4.9,4.10 的检测。

6.2 型式检验

6.2.1 型式检验为全性能检验。

6.2.2 型式检验时,若所有检验项目全部合格,则判定为合格,否则判定为不合格。

6.3 抽样检验

抽样方案按照 GB/T 2828.1 进行。

7 标志

7.1 大包装应有下列标志:

- a) 生产厂名和地址;
- b) 产品名称;

- c) 产品注册号和执行标准编号；
- d) 分类和规格；
- e) 生产批号或日期；
- f) 失效日期；
- g) 贮存条件。

7.2 小包装应有下列标志：

- a) 产品名称；
- b) 生产厂名和地址；
- c) 分类和规格；
- d) 生产批号或日期；
- e) 原料来源；
- f) 失效日期；
- g) 贮存条件。

7.3 储运标志应符合 GB/T 191 中的规定。

8 包装、运输和贮存

8.1 包装应采用适宜的包装，确保海藻酸钠产品的安全性和有效性。

8.2 产品的包装、贮存、运输应符合 YY/T 0313 的规定。

附录 A

(规范性附录)

海藻酸钠的结构组成和序列结构的¹H-核磁测试方法

A.1 范围

A.1.1 本检测方法用于制备组织工程医疗产品及外科植入物的海藻酸钠。

A.1.2 描述海藻酸钠的参数,包括 F_G (G 含量), F_M (M 含量) M/G 、 $N_{G>1}$ (连续 G 单元的平均数量大于 1 的数值,即不包括 -MGM- 在内的 G 单元的平均长度) 等。

A.2 使用和有效性

采用¹H-NMR 的方法进行测定时,海藻酸钠溶液的黏性有可能导致 NMR 谱线加宽,从而影响测定结果。因此在测定前,需要先通过条件温和的部分水解降低海藻酸钠样品溶液的黏性。把海藻酸钠溶解于 99%D₂O 中之后冻干,再将其溶解于 99.9%D₂O 再冻干从而制备低¹H₂O 含量的样品。三乙烯四胺六乙酸(TTHA)被用作螯合剂以防止二价阳离子与海藻酸钠反应,这种反应可以导致谱线加宽以及信号强度的选择性丢失。

A.3 材料

A.3.1 化学物质

A.3.1.1 海藻酸钠样品。

A.3.1.2 去离子水。

A.3.1.3 HCl 溶液(1 mol/L, 0.1 mol/L)。

A.3.1.4 NaOH 溶液(1 mol/L, 0.1 mol/L)。

A.3.1.5 D₂O(99%~99.9%, 99.9%)。

A.3.1.6 三乙烯四胺六乙酸(TTHA, D₂O 中 0.3 mol/L, DCl 或 NaOD 调 pH 值至 5~5.5)。

A.3.2 仪器

A.3.2.1 分析天平(0.1 mg)。

A.3.2.2 振荡器。

A.3.2.3 pH 计。

A.3.2.4 水浴(100 °C)。

A.3.2.5 冻干装置。

A.3.2.6 NMR 仪(推荐 300 MHz 区域强度或更高)。

A.4 步骤

A.4.1 样品制备

A.4.1.1 制备 100 mL 1 mg/mL 海藻酸钠水溶液。

A.4.1.2 HCl 溶液(1 mol/L, 0.1 mol/L)调 pH 值为 5.6, 将其置于 100 °C 水浴中 1 h。

A.4.1.3 HCl 溶液(1 mol/L, 0.1 mol/L)调 pH 值为 3.8, 将其置于 100 °C 水浴中 30 min。

A.4.1.4 NaOH 溶液(1 mol/L, 0.1 mol/L)调 pH 值为 7~8, 冻干样品过夜。

A.4.1.5 在 99%~99.9% D₂O 5 mL 中溶解海藻酸钠样品, 再次冻干。

A.4.1.6 在 99.9%D₂O 1 mL 中溶解海藻酸钠样品 10 mg~12 mg。

A.4.1.7 在 NMR 样品管中加入 0.7 mL 海藻酸钠样品, 再加入 20 μL, 0.3 mol/L TTHA。

A.4.2 技术参数

A.4.2.1 酸钠¹H-NMR 参数

¹H-NMR 应在 80 °C, 20 Hz 的标准一围脉冲中获得。

原子核	¹ H
质子谱带宽度(δ)	-0.5→9.5
扫描次数	64
弛豫时间	2 s
质子脉冲角度	90°
扫描时间	4.096 s

取得样品数据点的数量取决于谱带宽度(Hz)和扫描时间;32 768(400 Hz 时)推荐使用数字式滤波器以及适合的数字信号处理器以获得良好的基线。

A.4.2.2 参考谱图

见图 1。

A.4.3 计算

A.4.3.1 ¹H-NMR 数据由一系列方程式或影响因素进行计算。这些因素包括(i)数据的最高平均数;(ii)保证黏度(例如, $F_M = F_{MM} + F_{MG}$)。在图 1 中显示了信号 A, B₁, B₂, B₃, B₄ 和 C 的积分强度。¹H-NMR 中这些信号的意义如下:

red-a:	alpha reducing-ends
A:	G
red-b:	beta reducing-ends
B ₁ :	G <u>G</u> M
B ₂ :	M <u>G</u> M
B ₃ :	<u>M</u> G
B ₄ :	<u>M</u> M
C:	<u>G</u> G

海藻酸钠的化学成分和序列结构取决于信号的强度,它反映了各个成分的量。

A.4.3.2 相关公式如下:

$$G = 0.5[A + C + 0.5(B_1 + B_2 + B_3)] \dots\dots\dots (A.1)$$

$$M = B_4 + 0.5(B_1 + B_2 + B_3) \dots\dots\dots (A.2)$$

$$GG = 0.5[A + C - 0.5(B_1 + B_2 + B_3)] \dots\dots\dots (A.3)$$

$$MG = GM = 0.5(B_1 + B_2 + B_3) \dots\dots\dots (A.4)$$

$$MM = B_4 \dots\dots\dots (A.5)$$

$$GGM = MGG = (B_1)0.5(B_1 + B_2 + B_3)/(B_1 + B_2) \dots\dots\dots (A.6)$$

$$MGM = (B_2)0.5(B_1 + B_2 + B_3)/(B_1 + B_2) \dots\dots\dots (A.7)$$

$$GGG = GG - GGM \dots\dots\dots (A.8)$$

$$F_G = G/(M + G) \dots\dots\dots (A.9)$$

$$F_M = M/(M + G) \dots\dots\dots (A.10)$$

$$F_{GG} = GG/(M + G) \dots\dots\dots (A.11)$$

$$F_{MM} = MM/(M + G) \dots\dots\dots (A.12)$$

$$F_{GM} = F_{MG} = MG/(M + G) \dots\dots\dots (A.13)$$

$$F_{GGG} = GGG/(M + G) \dots\dots\dots (A.14)$$

$$F_{MGM} = MGM/(M + G) \dots\dots\dots (A.15)$$

$$F_{GGM} = F_{MGG} = GGM/(M + G) \dots\dots\dots (A.16)$$

$$N_G = F_G / F_{GM} \quad \dots\dots\dots (A.17)$$

$$N_{G>1} = (F_G - F_{MGM}) / F_{GGM} \quad \dots\dots\dots (A.18)$$

$$N_M = F_M / F_{MG} \quad \dots\dots\dots (A.19)$$

如果 reducing end signals 也被积分(“red-a”和“red-b”),则平均聚合度的评估公式如下:

$$DP_n = (M + G + \text{red-a} + \text{red-b}) / (\text{red-a} + \text{red-b}) \quad \dots\dots\dots (A.20)$$

式中:

- G—— α -L-古罗糖醛酸;
- M—— β -D-甘露糖醛酸;
- GG、GGG—— α -L-古罗糖醛酸聚合嵌段;
- MM、MMM—— β -D-甘露糖醛酸聚合嵌段;
- MG、GGM、MGM—— α -L-古罗糖醛酸和 β -D-甘露糖醛酸聚合嵌段;
- F_G —— α -L-古罗糖醛酸含量;
- F_M —— β -D-甘露糖醛酸含量;
- F_{GG} 、 F_{GGG} —— α -L-古罗糖醛酸聚合嵌段含量;
- F_{MM} —— β -D-甘露糖醛酸聚合嵌段含量;
- F_{GM} 、 F_{MGM} 、 F_{GGM} —— α -L-古罗糖醛酸和 β -D-甘露糖醛酸聚合嵌段含量;
- N_G ——连续的 α -L-古罗糖醛酸单体的平均数量;
- $N_{G>1}$ ——连续的 α -L-古罗糖醛酸单体的平均数量大于 1 的数值,即不包括-MGM-在内的 G 单元的平均长度;
- N_M ——连续的 β -D-甘露糖醛酸单体的平均数量;
- DP_n ——平均聚合度。

A.5 标准偏差和结果

A.5.1 F_G 及其标准偏差(SD)应精确到 0.01。

A.5.2 G 含量高的海藻酸钠应给出 G 含量,例如, F_G 为 0.68(标准偏差=±0.01)。

M 含量高的海藻酸钠应给出 M 含量,例如, F_M 为 0.66(标准偏差=±0.01)。

附 录 B

(规范性附录)

海藻酸钠平均分子量及其分子量分布的测试方法

B.1 概述

海藻酸钠的分子量决定着它的某些特性,如黏度和/或胶体拉伸率等。由于上述原因以及这些特性的不同对最终用途的影响,采用直接或间接的方法测定海藻酸钠的分子量是十分必要的。海藻酸钠是一个确定分子量范围的多分散体系。分子量可用数均分子量(M_n)和重均分子量(M_w)来表示。可以通过下述方式来测定:

B.2 依据特性黏数测定海藻酸钠分子量

特性黏数是描述单位质量聚合物在溶液中的流体力学体积,表征聚合物在特定溶剂和温度条件下的一种特性,与浓度无关,与聚合物的平均分子量成比例。特性黏数的计算公式为:Mark-Houwink-Sakurada 方程 $[\eta]=KM^\alpha$,其中 K 为常数, M 为平均分子量, α 为描述聚合物组成的经验常数,通常为 0.5~1。当 $\alpha=1$ 时, $M\eta=M_w$ 。

对海藻酸钠而言,在离子强度为 0.1 时(例如,0.1 mol/L NaCl 溶液),其指数 α 接近于 1。通过测定特性黏数,并已知样品的 K 和 α 值,则可确定聚合物的黏均分子量。特性黏数可以通过乌氏黏度计测定。整个测定过程应确保在温度恒定为 20 °C,含有 0.1 mol/L NaCl 溶液和足够低的海藻酸钠浓度等条件下进行。

其具体操作方法如下。精密称取 105 °C 干燥 6 h 的海藻酸钠 0.2 g,置于约 50 mL 的 0.1 mol/L NaCl 溶液中(内含 0.05% 乙二胺四乙酸二钠),放置 24 h 后溶解并稀释至 100 mL,按《中华人民共和国药典》(2005 版)二部附录 VI G 第三法测定特性黏数(η)(温度控制在 20 °C \pm 0.05 °C),其中 $K=2.0 \times 10^{-5}$, $\alpha=1$,代入 Mark-Houwink-Sakurada 方程,即可计算得到海藻酸钠的平均分子量。

B.3 用凝胶渗透色谱(GPC)与多角度激光散射测定仪(SEC-MALLS)测定海藻酸钠平均分子量及其分子量分布

多角度激光散射测定仪作为测分子量用的附加检测器,不需标准品校准,克服了样品与标准品的化学组成、分子结构及大小不同带来的误差。由于通常无法获得海藻酸钠的标准品,GPC 结合 SEC-MALLS 方法为测定其平均分子量提供了新的途径。

色谱条件如下:采用 TSK G4000Pwx 色谱柱;多角度激光检测器及示差折光检测器;流动相为 0.1 mol/L NaNO₃ 溶液;流速为 0.5 mL/min。

采用 GPC 结合 SEC-MALLS,在 690.0 nm 的波长和 25 °C 下测定散射光强。海藻酸钠溶液的溶剂为超纯水。将样品按上述色谱条件进样,测定分子量及其分子量分布。由 Z_{imm} 图用外推法计算 M_n , M_w 以及分子量分布指数 M_w/M_n 。

附 录 C
(规范性附录)
海藻酸钠蛋白质含量测定

C.1 原理

库马斯亮蓝 G-250 具有两种色调,在游离状态下呈红色,与蛋白质结合后转为青色,且其色深浅与蛋白质的浓度成正比。

C.2 设备

C.2.1 分析天平。

C.2.2 分光光度计。

C.2.3 旋涡式混合器。

C.3 溶液制备

注:实验所用试剂均为分析纯。

C.3.1 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% (体积分数) 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。

C.3.2 蛋白质标准液: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 °C 下贮存。

C.4 样品准备

取海藻酸钠约 5 mg,精确称重,置于试管中,加 1 000 mL 蒸馏水后精确称重。充分振荡混匀,使其完全溶解。按式(C.1)计算样品管中海藻酸钠含量($\mu\text{g/g}$)。

$$\rho_1 = m_1 \times c / m_2 \times d \quad \dots\dots\dots (C.1)$$

式中:

m_1 ——海藻酸钠质量,单位为微克(μg);

m_2 ——海藻酸钠和蒸馏水的质量,单位为克(g);

c ——海藻酸钠测定浓度值,%;

d ——该浓度下测得的海藻酸钠密度,单位为克每毫升(g/mL)。

C.5 测定步骤

C.5.1 按表 C.1 制备蛋白质标准液系列。

表 C.1 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

C.5.2 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,并在温度(20 ± 10)°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。

C.5.3 用标准管绘制吸光度-浓度曲线,根据样品的吸光度值从标准曲线上查得样品管的蛋白质含量。

C.6 结果表示

按式(C.2)计算海藻酸钠蛋白质含量 ρ_4 (%):

$$\rho_4 = \rho_2 / \rho_1 \times 100 \quad \dots\dots\dots(C.2)$$

式中:

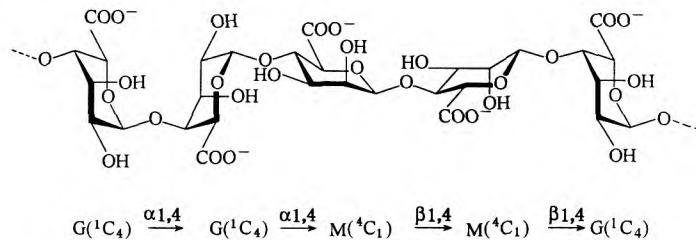
ρ_1 ——样品管中海藻酸钠含量,单位为微克每克($\mu\text{g/g}$);

ρ_2 ——样品管中蛋白质含量,单位为微克每克($\mu\text{g/g}$)。

附录 D
(资料性附录)
背景资料

D.1 背景

“海藻酸盐”是指 1,4-糖苷键连接的 β-D-甘露糖醛酸(M)和 α-L-古罗糖醛酸(G)单元非支链二元共聚物家族。两种糖醛酸单体的数量以及它们的排布序列的不同取决于海藻酸盐的来源。糖醛酸单元沿着聚合物链排列成一系列的嵌段,嵌段形式是 G 单元均聚嵌段(G 嵌段),M 单元均聚嵌段(M 嵌段)以及 M 和 G 单元共存交替系列嵌段(MG 嵌段)。因此,海藻酸盐分子不能单独用单体来描述。需要海藻酸盐链中 M 和 G 单元嵌段的 NMR 特征用于计算不同嵌段含量。NMR 的检测结果表明海藻酸盐不具有规则的重复单体。海藻酸盐会在制造过程中发生自然降解。海藻酸钠成品的分子量很少超过 500 000 g/mol,相当于聚合度大约为 2 500。



D.2 海藻酸钠产品的原料

D.2.1 概述

目前,大部分海藻酸钠是由褐藻中提取出来的,同时,细菌合成也可被用来制备海藻酸钠,已经建立了切实可行的发酵办法来制造一定等级的海藻酸钠。海藻主要自然生长在温带,但是大量的海藻在远东地区养殖,特别是靠近中国和日本的海岸线。植物的坚硬程度反应了 G 嵌段的含量。钙与海藻酸钠的结合可以提高海藻酸钠的交联度,使 G 嵌段长度的增加从而导致水凝胶强度的提高。

D.2.2 海藻酸钠的化学组成和序列结构的变化

海藻酸钠的化学组成和序列结构的变化与提取海藻酸钠的海草和海藻种类有关。表 D.1 罗列了由不同海藻中提取的海藻酸钠成分的差别,同时表明在生物医药和组织工程医疗产品应用中,必须规定和描述海藻酸钠的组成范围。依据最终用途的不同,海藻酸钠的化学组成和序列结构的范围可以增大或缩小。

表 D.1

海 藻	M/G	M/%	G/%	MM/%	GG/%
寒带昆布属植物(茎)	0.45	30	70	18	58
寒带昆布属植物(叶)	1.22	55	45	36	26
寒带昆布属指状植物	1.22	55	45	39	29
巨型囊肿梨形植物	1.50	60	40	40	20
<i>Lessonia nigrescens</i>	1.50	60	40	43	23
<i>Ascophyllum nodosum</i>	1.86	65	35	56	26
<i>Laminaria japonica</i>	1.86	65	35	48	18
<i>Durvillea antarctica</i>	2.45	71	29	58	16
<i>Durvillea potarum</i>	3.33	77	23	69	13

D.2.3 海藻酸钠的功能特性和应用

D.2.3.1 对于大多数用于生物医药的海藻酸钠来说,其最重要的功能特性是黏性。可溶性、可膨胀性和成膜性是在生物医药应用中开拓的其他特性。

D.2.3.2 凝胶化特性是与 M/G 和 M 与 G 序列结构相关的功能。连续古罗糖醛酸单体形成 G 嵌段,它提供了海藻酸钠分子中能与多价阳离子交联的区域。在实际应用中,钙离子是最常用于交联阳离子。

D.2.3.3 海藻酸钠的黏性与分子量和溶液中分子的构象有关。在高浓度的海藻酸钠溶液中,海藻酸钠与其他分子的相互作用和对水的竞争作用影响着海藻酸钠溶液的流动特性。由于少量的钙离子或其他因素的存在,使海藻酸钠溶液发生交联而黏性增加。加入多价螯合剂可以避免这一现象的发生。

D.2.3.4 不同原料加入的顺序也可导致海藻酸钠的凝胶化性质的改变。

D.2.3.5 海藻酸钠的可溶性与海藻酸钠分子的分散度有关。pH<3 时,海藻酸钠以海藻酸的形式存在。

D.2.3.6 降解。就如 3.2 中描述的那样,断裂糖苷键可使海藻酸钠发生降解。与其他糖相比,在强酸中(通常用来将多糖转化成单糖的条件下),糖醛酸中的糖苷键几乎不发生水解。pH 小于 1 时,降解速率直接与质子浓度相关。当 pH 值接近于海藻酸钠的 pKa 值(即 pH 1~4)时,降解速率不完全依赖于 pH 值。在这个范围内,除了由质子引起的原因外,M 和 G 的质子化形式对水解也有贡献。由于这个原因,在 pH 1~5 时,海藻酸钠不如其他的一些聚合物(如甲基纤维素)稳定。在 pH 7~8 时,海藻酸钠最稳定。pH 值大于 8 时,会发生其他的降解反应。在绝大多数情况下,降解导致溶液黏度降低。

参 考 文 献

美国材料实验学会(ASTM)标准

[1] ASTM F2064-00 作为用于生物医学和组织工程医用产品初始材料的海藻酸盐的表征和试验标准指南.

[2] ASTM E386 关于高分辨率核磁共振波谱实验的表征.

美国药典(USP)

[3] USP24-NF19〈761〉 Nuclear Magnetic Resonance.

其他参考文献

[4] H. Grasdalen, B. Larsen & Smidsrod (1979) A. P. M. R. study of the composition and sequence of uronate residues in alginates. Carbohydr. Ees. ,68:23-31.

[5] H. Grasdalen, B. Larsen & Smidsrod (1981) ¹³C-NMR studies of monomeric composition and sequence in alginate. Carbohydr. Res. ,89:179-191.

[6] H. Grasdalen (1983) High-field ¹H-NMR spectroscopy of alginate: sequential structure and linkage conformations. Carbohydr. Res. ,118:255-260.

中华人民共和国医药
行业标准
组织工程医疗产品
第8部分:海藻酸钠
YY/T 0606.8—2008

*

中国标准出版社出版发行
北京复兴门外三里河北街16号
邮政编码:100045

网址 www.spc.net.cn

电话:68523946 68517548

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

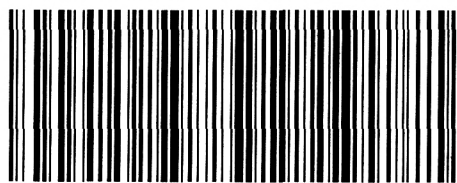
*

开本 880×1230 1/16 印张 1.25 字数 27 千字
2008年11月第一版 2008年11月第一次印刷

*

书号: 155066·2-19135 定价 18.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68533533



YY/T 0606.8—2008