

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)21-0007-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.21.002



注射填充用透明质酸钠监管发现的问题及应对策略

郭艳¹, 万佳^{2△}, 陶明¹, 魏峥琦¹, 梁冬林¹, 储旭¹, 孟鑫¹, 李晔¹

(1. 河南省药品医疗器械检验院, 河南 郑州 450018; 2. 河南省药品监督管理局, 河南 郑州 450008)

摘要:目的 为注射填充用透明质酸钠监管中发现的问题提出相应监管策略。方法 总结注射填充用透明质酸钠在注册、生产、经营、使用等监管环节中发现的问题, 对发现的问题进行分析, 并有针对性地提出应对策略。结果与结论 在各环节的监管中发现的问题较多, 主要为注射填充用透明质酸钠的非法制售, 在医疗美容场所注射作为药品管理的透明质酸钠, 在使用过程中出现较严重的不良反应, 可能有交联剂残留物风险及免疫原性风险等副作用。针对这些问题, 监管部门应严格把控注册关口和实施分类管理; 加强监督检查, 严查混乱使用情况; 运用监督抽检手段, 列入省级重点关注; 主动监测不良反应, 提高报告质量水平; 敏锐捕捉热点舆情, 深度关注“315”投诉举报。通过这些监管策略, 积极思考监管方向, 提高监管靶向性, 做到科学监管, 保障注射填充用透明质酸钠的使用安全。

关键词:透明质酸钠; 注射填充; 医疗美容; 药品监管

Problems Found in the Supervision of Sodium Hyaluronate for Injection Filling and Corresponding Strategies

GUO Yan¹, WAN Jia², TAO Ming¹, WEI Zhengqi¹, LIANG Donglin¹, CHU Xu¹, MENG Xin¹, LI Ye¹

(1. Henan Institute for Medical Device Inspection, Zhengzhou, Henan, China 450018; 2. Henan Drug Administration, Zhengzhou, Henan, China 450008)

Abstract: Objective To put forward corresponding regulatory strategies for the problems found in the supervision of Sodium Hyaluronate for Injection Filling. **Methods** The problems found in the supervision process of registration, production, operation, and use of Sodium Hyaluronate for Injection Filling were summarized and analyzed, and the targeted response strategies were put forward. **Results and Conclusion** There are many problems found in the supervision of various links, mainly as follows: illegal production and sale of Sodium Hyaluronate for Injection Filling, Injection of Sodium Hyaluronate used as drug management in medical beauty venues, serious adverse reactions during the application, and possible side effects such as crosslinking agent residue risk and immunogenicity risk. In response to these problems, regulatory authorities should strictly control the registration process and implement categorized management, strengthen supervision and inspection, strictly investigate the chaotic use, utilize supervision and sampling methods to be listed as a key focus at the provincial level, proactively monitor adverse drug reactions and improve the quality of reporting, sharp capture of hot public opinion and deep attention to “315” complaints and reports. Through these regulatory strategies, we should actively consider regulatory directions, improve regulatory targeting, achieve scientific supervision, and ensure the safety of the application of Sodium Hyaluronate for Injection Filling.

Key words: sodium hyaluronate; injection filling; medical cosmetology; drug administration

近年来,我国医疗美容市场增长势头迅猛,其中注射填充用透明质酸钠在医疗美容行业的应用日益广泛。注射填充用透明质酸钠作为长期植入类医疗器械,管理类别为三类,属无源非外科植入物。由于该产品的生物特殊性及使用技术的高要求性,使其在监管中发现了不少问题,涉及注册、生产、销售、使用等环节。目前发现的问题主要有非法制售,在医疗美容场所注射作为药品管理的透明质酸钠在使用过程中出现较严重的不良反应,可能有交联剂残留物风险、免疫原性风险等副作用。本研究中对这些问题进行了分析,并有针对性地提出了应对策略。现报道如下。

1 监管分析

1.1 原料

透明质酸又称玻尿酸,分子式为 $(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$,是由D-葡萄糖醛酸和N-乙酰葡萄糖胺组成的双糖单位糖胺聚糖。D-葡萄糖醛酸和N-乙酰葡萄糖胺之间由 $\beta-1,3$ -配糖键相连,双糖单位之间由 $\beta-1,4$ -配糖键相连。1934年,MEYER等^[1]最先从牛眼玻璃体中分离提取出透明质酸,并发现其广泛存在于结缔组织、上皮组织和神经组织中。透明质酸钠是透明质酸的钠盐,是构成人体细胞的重要组成部分^[2]。我国透明质酸钠的原料主要来源为鸡冠提取和生物发酵。

第一作者:郭艳,女,硕士研究生,高级工程师,研究方向为医疗器械,(电子信箱)1020696840@qq.com。

△通信作者:万佳,女,博士研究生,研究方向为化妆品监管,(电子信箱)64871715@qq.com。

1.2 管理类别

根据国家药品监督管理局(NMPA)2022年11月发布的《关于医用透明质酸钠产品管理类别的公告》^[3],无论是用作眼用粘弹剂、可吸收外科防粘连材料,还是注射填充或注射到真皮的透明质酸钠,目前都纳入了第三类医疗器械管理。

1.3 注册情况

目前,境内已批准上市的注射用透明质酸钠凝胶产品有注射用透明质酸钠凝胶、注射用修饰透明质酸钠凝胶、注射用交联透明质酸钠凝胶等。根据NMPA网站资料,注射用透明质酸钠凝胶产品现有注册证37个。其中,国产注册证16个,涉及生产企业10家;进口注册证21个,涉及生产企业9家,分布在韩国、法国、瑞典、比利时、瑞士和奥地利。进口代理企业主要在上海和北京。截至目前,国内有4家生产企业经NMPA批准生产透明质酸钠原料药。

1.4 监督抽检情况

检验标准:本产品国内目前适用的行业标准为《整形手术用交联透明质酸钠凝胶》(YY/T 0962—2021),于2022年9月1日起实施。该标准是推荐性标准,国外尚无适用的相关标准。

监督抽检情况:根据国家医疗器械抽检质量评估报告,2022年NMPA对注射用透明质酸钠进行了监督抽检,考察项目为渗透压、pH值、含量、交联残留剂、游离透明质酸钠含量等,发现的不合格项目为游离透明质酸钠含量超标。游离透明质酸钠含量是影响该产品有效性的重点项目,若含量超标,则产品抗酶解能力减弱,注射后降解周期缩短,无法持久发挥纠正皱纹的作用,无法保证产品的有效性。不合格原因,一是生产企业作为润滑剂主动添加的游离透明质酸钠添的量过大;二是降解产生的或未交联完全的在工艺中未能完全去除。2015年至2023年,NMPA曾抽检过3次类似产品医用透明质酸钠凝胶,为非交联透明质酸钠凝胶,用于外科手术的填充剂或眼科手术粘弹剂。

1.5 监督检查情况

根据国家医疗器械抽检质量评估报告,目前注射填充用透明质酸钠在使用环节主要发现如下问题:使用走私或无医疗器械注册证的透明质酸钠、注射填充透明质酸钠;在医疗美容场所注射作为药品管理的透明质酸钠,如眼用透明质酸钠等;备案为化妆品,但作为注射剂使用;注册为一类或二类医疗器械,但作为三类医疗器械使用;按三类医疗器械注册,但适用证不相关;注册申请方式不合规,且注册证已过期。

1.6 不良反应情况

在大量临床实践中,发现透明质酸钠存在注射相关的不良反应^[4]:1)注射反应。包括疼痛、瘀斑、水肿、红斑

等。2)丁达尔现象。注射了过量的填充剂且层次偏浅或皮肤菲薄的部位,易发生外观呈淡蓝色、紫色等色泽改变。3)结节和隆起。即皮肤表面不平整、隆起或组织内部形成结节。4)充填物迁移。多由肌肉运动挤压推挤造成。5)感染。注射填充后发生感染可由病原体直接侵入人体造成,细菌感染最常见,也可能发生病毒感染,甚至有些细菌如表皮葡萄球菌会产生一种聚合物形成生物膜,将菌体包裹在内,逃避机体免疫系统和药物攻击,造成持续感染。6)过敏反应。表现为注射部位不同程度和形态的皮疹、水肿等,可伴瘙痒等症状,极少数患者会出现过敏性休克。7)炎性肉芽肿。表现为单个或多个皮下硬结,有时可呈面部弥散性水肿和红斑。8)血管栓塞。血管栓塞是透明质酸注射的严重不良反应,面部浅层动脉栓塞较常见,如由滑车上动脉供血的眉间区、由角动脉供血的鼻翼区可发生皮肤坏死、组织坏死、失明、偏瘫,甚至危及生命。有报告在临床发现了1例透明质酸致视力永久性丧失^[5]的情况,表明了规范性应用在临床的重要性。

2 国家相关监管政策

为加强注射用透明质酸钠经营使用的监管力度,保证产品质量安全,2014年原国家食品药品监督管理总局(CFDA)开展过注射用透明质酸钠产品经营使用环节的监督检查,由各省(区、市)食品药品监督管理部门组织对行政区域内经营和使用注射用透明质酸钠的企业、医疗美容机构及互联网进行监督检查。检查重点为经营和使用注射用透明质酸钠的单位及网站是否有相应资质;经营和使用的注射用透明质酸钠是否从已取得相应资质的企业购进;经营和使用的注射用透明质酸是否具有医疗器械产品注册证书;互联网经营企业是否按《互联网药品交易服务资格证书》的服务范围销售注射用透明质酸钠产品^[6]。

根据市场上存在非法制售透明质酸钠的情况^[7],为切实维护广大消费者的合法权益,保障消费者的用械安全,严厉打击非法制售和使用注射用透明质酸钠的行为,原CFDA联合工业和信息化部、公安部、国家卫生健康委员会、国家市场监督管理总局等部门于2015年10月至2016年3月在全国范围内开展“打击非法制售和使用注射用透明质酸钠行为专项行动”。查处、曝光一批非法制售和使用注射用透明质酸钠的企业和单位,有效遏制了非法制售和使用注射用透明质酸钠的行为^[7]。

2018年,有媒体报道,一些生活美容院、小诊所和网络游医使用聚丙烯酰胺水凝胶(注射用)(俗称奥美定)冒充注射用透明质酸钠(俗称透明质酸)进行面部填充等医疗美容手术,造成严重不良事件。原CFDA发布消费警示:已于2006年4月30日撤销了聚丙烯酰胺水凝胶(注射用)等相关产品的《医疗器械注册证》,全面停止该产品的生产、经营和使用。请广大消费者在进行医疗美容时选择有

资质的正规医疗机构或医疗美容机构,并使用经过注册的注射用透明质酸钠等合法医疗器械产品^[8]。

2021年6月10日,国家卫生健康委员会等八部委联合发布《关于印发打击非法医疗美容服务专项整治工作方案的通知》^[9],决定于2021年6月至12月联合开展打击非法医疗美容服务专项整治工作。一要严厉打击非法开展医疗美容相关活动的行为;二要严格规范医疗美容服务行为;三要严厉打击非法制售药品医疗器械行为;四要严肃查处违法广告和互联网信息。

3 监管策略建议

3.1 严把注册关口,严格分类管理

根据NMPA 2022年第103号公告^[3],产品应按不同预期用途(适应证)、工作原理等进行分类。用于治疗关节炎、干眼症等的产品,按药品管理;医用透明质酸钠(玻璃酸钠)产品作为可吸收外科防粘连材料、作为眼用粘弹剂、作为注射填充增加组织容积、作为注射到真皮层具有保湿补水等作用、用于修复膀胱上皮氨基葡萄糖保护层,均按第三类医疗器械管理,作为医用敷料等应用时按第二类医疗器械管理;另外还有一些特殊情况,如含透明质酸钠(玻璃酸钠)的药械组合产品,应根据产品首要作用方式判定为以药品作用为主或以医疗器械作用为主的药械组合产品;以涂擦、喷洒或其他类似方法施用于皮肤、毛发、指甲、口唇等人体表面,以清洁、保护、修饰、美化为目的的产品,不按药品或医疗器械管理。

有些产品究竟是按药品,还是按医疗器械进行注册管理,或究竟是按医疗器械,还是按化妆品进行注册管理,建议监管部门从源头上进行梳理,真正做到分类管理、科学监管。

3.2 加强监督检查,严查混乱使用情况

近几年在医疗美容机构或网络游医执业场所发现的一些问题较突出,或宣称为外国进口产品,实为“三无”产品,或面部注射作为药品注册管理的眼用、关节用透明质酸钠,或作为二类或一类医疗器械注册管理的透明质酸钠等。这些行为违反了相关法律法规,增加了临床不良事件的发生概率,可能伤害消费者的身体健康。建议监管部门加强对此类机构的日常监督检查力度,严查混乱使用情况。

3.3 运用监督抽检手段,列入省级重点关注

除了国家级,在拟订省级医疗器械质量监督抽查工作方案时,加入注射用透明质酸钠品种,对此类产品的省内生产、经营和使用环节进行监督抽检。对其渗透压、酸碱度、含量、交联残留剂、游离透明质酸钠含量、无菌和细菌内毒素等项目进行检验,持续关注其产品质量。

3.4 主动监测不良反应,提高报告质量水平

根据《医疗器械监督管理条例》第六十一条,国家建

立医疗器械不良事件监测制度,对医疗器械不良事件及时进行收集、分析、评价、控制。主动监测,加强对使用机构上报不良事件的技术指导,设定目标靶向,提高报告的整体质量水平。遴选监测哨点,主动收集监测哨点一段时间内的临床使用情况,掌握透明质酸钠的不良反应发生率、风险严重程度、风险特征及其影响因素,对不良反应发生率及其损害程度进行分析,并得出风险分级结论。

3.5 敏锐捕捉热点舆情,深度关注“315”投诉举报

2022年的“315”晚会上,央视曝光数起注射用透明质酸钠引发的医疗美容事故,其中1例无资质操作造成了中央动脉阻塞、左眼失明、大面积脑梗死的严重后果。针对近年来反复出现的医疗美容事件,作为监管人员,不仅要严格监管,还要敏锐捕捉相关社会热点问题,高度关注大众关注的焦点问题,深入思考,是消费者盲目跟风、缺乏风险意识,医疗美容机构的管理问题,临床医疗美容从业人员的使用问题,还是监管出现的漏洞等,进一步明确监管方向,做到科学监管,保障消费者的使用安全。

参考文献

- [1] MEYER K, PALMER JW. The polysaccharide of the vitreous humor[J]. J Biol Chem, 1934, 107(3): 629 - 634.
- [2] 周俊, 胡桦, 戴力维, 等. 透明质酸钠可溶微针的制备及性能特征[J]. 中国药业, 2022, 31(3): 26 - 30.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于医用透明质酸钠产品管理类别的公告(2022年第103号)[A/OL]. (2022-11-14)[2024-01-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20221114155641144.html>.
- [4] 殷悦, 李潼, 杨青, 等. 透明质酸注射填充的不良反应及处理[J]. 中国美容医学, 2020, 29(1): 49 - 54.
- [5] 刘丽敏, 孙蕾. 玻尿酸注射致视力永久性丧失1例[J]. 基层医学论坛, 2017, 12(34): 4889.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 国家食品药品监督管理总局办公厅关于开展注射用透明质酸钠监督检查的通知[A/OL]. (2014-04-25)[2024-01-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20140425153401959.html>.
- [7] 国家食品药品监督管理总局, 工业和信息化部, 公安部, 等. 国家食品药品监督管理总局等部门关于印发开展打击非法制售和使用注射用透明质酸钠行为专项行动工作方案的通知[A/OL]. (2015-10-14)[2024-01-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20151014120001640.html>.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 关于聚丙烯酰胺水(注射用)凝胶的消费警示[EB/OL]. (2018-03-28)[2024-01-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxjgd/20180328085701942.html>.
- [9] 国家卫生健康委委员会办公厅, 中共中央网信办秘书局, 公安部办公厅, 等. 关于印发打击非法医疗美容服务专项整治工作方案的通知[EB/OL]. (2021-05-28)[2024-01-03]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-06/11/content_5617048.htm.

(收稿日期: 2024-01-11; 修回日期: 2024-04-20)