

医疗器械产品技术要求编号:

注射用交联透明质酸钠凝胶

Cross-linked Sodium Hyaluronic Acid Gel for Injection

1. 产品型号/规格及其划分说明

1.1 产品型号:

1.2 产品规格及其划分说明:

1.3 透明质酸钠浓度: XXX mg/ml, 其中交联透明质酸钠浓度 XXXmg/ml, 游离透明质酸钠浓度 XXX mg/ml。

2. 性能指标

2.1 外观: 应无色、透明, 无任何肉眼可见的异物。

2.2 有效使用量: 应在标示装量的 90%~120% 之间。

2.3 粒径分布: 颗粒粒径在 801 ~ 1,300 μm 之间的分布占 90% 以上。

2.4 注射器柄推挤力: 应在最大推挤力 XXXN 和最小推挤力 XXXN 之内, 平均力为 $\text{XXX} \pm \text{Y N}$ 。

2.5 红外鉴别: 应具备其特征性红外图谱。

2.6 溶胀度: 应在 XXX-YYY 范围内。

2.7 渗透压: 应为 270~350mOsm/kg。

2.8pH 值: 应在 6.8~7.6 范围内。

2.9 含量: 应为标示值的 90%~120% 之间。

2.10 蛋白质含量: 应不大于 0.1% (质量分数)。

2.11 重金属总量: 应不大于 5 $\mu\text{g/g}$ 。

2.12 交联剂残留量: 应不大于 2.0 $\mu\text{g/g}$ 。

2.13 添加剂、润滑剂: 润滑剂如为游离透明质酸钠, 应在标示范围内。如在生产过程中加入添加剂、润滑剂等助剂, 应提供其限量要求及检测方法。

2.14 乙醇残留：应不大于 200 $\mu\text{g/g}$ 。

2.15 无菌试验：应无菌。

2.16 细菌内毒素：应小于 0.5EU/mL。

2.17 溶血性链球菌溶血素：应无溶血环。

2.18 注射器要求

2.18.1 外观：玻璃针管管套应无裂缝或裂痕，卷边应无变形；锥头、卷边应无裂缝或断裂；针管外表面应无斑点、污点、擦痕；无影响使用的印刷缺陷。

2.18.2 玻璃针管

2.18.2.1 外观：在自然光线明亮处，应无色透明；表面应光洁、平整，不应有明显的玻璃缺陷；任何部位不得有裂纹。

2.18.2.2 鉴别

(1)线热膨胀系数：中硼硅玻璃的线热膨胀系数应为 $(3.5\sim6.1)\times10^{-6}\text{K}^{-1}$ (20~300°C)；

高硼硅玻璃的线热膨胀系数应为 $(3.2\sim3.4)\times10^{-6}\text{K}^{-1}$ (20~300°C)。

(2)三氧化二硼含量：中硼硅玻璃含三氧化二硼应不得小于 8%；

高硼硅玻璃含三氧化二硼应不得小于 12%。

2.18.2.3 玻璃颗粒在 121°C 颗粒耐水性：玻璃颗粒在 121°C 耐水性应符合 1 级。

2.18.2.4 内表面耐水性：内表面耐水性应符合 HCl 级。

2.18.2.5 内应力：按照 3.18.2.5 的检测方法进行检测时，退火后的最大永久应力造成的光程差不得过 40nm/mrn。

2.18.2.6 砷、锑、铅、镉浸出量：每升浸出液中砷不得过 0.2mg、锑不得过 0.7mg、铅不得过 1.0mg、镉不得过 0.25mg。

2.18.2.7 注射器针管的尺寸

2.18.3 橡胶活塞（溴化丁基橡胶）

2.18.3.1 外观：表面色泽应均匀，不得有污点、杂质、气泡、裂纹、缺胶、粗糙、胶丝、胶屑、海绵状、毛边；不得有除边造成的残缺或锯齿现象；不得有模具造成的明显痕迹。

2.18.3.2 鉴别

2.18.3.2.1 按照3.18.3.2 .1的方法进行操作，应产生淡黄色沉淀。

2.18.3.2.2 橡胶活塞的红外光谱图。

2.18.3.3 灰分：按照3.18.3.3的方法进行操作，遗留残渣不得过50%。

2.18.3.4 挥发性硫化物：挥发性硫化物应不得超过($50\mu\text{gNa}_2\text{S}/20\text{cm}^2$) 。

2.18.3.5 不溶性微粒：按照3.18.3.5的方法操作，每1ml中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过60粒，含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过6粒。

2.18.3.6 化学性能

2.18.3.6.1 澄清度与颜色：按照3.18.3.6方法制定的供试液应澄清无色。如显浑浊，与2号浊度标准液比较，不得更浓；如显色，与黄绿色5号标准比色液比较，不得更深。

2.18.3.6.2 pH变化值：按照3.18.3.6方法制定的供试液与空白液的pH之差不得过 1.0。

2.18.3.6.3 吸光度：按照3.18.3.6方法制定的供试液在220~360nm波长范围内，吸光度不得大于0.1。

2.18.3.6.4 易氧化物：按照3.18.3.6.4的方法进行操作，供试液与空白液消耗硫代硫酸纳滴定液 (0.01mol/L)之差不得过3.0ml。

2.18.3.6.5 不挥发物：按照3.18.3.6.5的方法进行操作，供试液与空白液在105°C干燥至重，两者之差不得过4.0mg。

2.18.3.6.6 重金属：重金属的含量不得超过1ppm。

2.18.3.6.7 铵离子：铵离子的含量不得超过0.0002% 。

2.18.3.6.8 锌离子：锌离子的含量不得超过0.0003% 。

2.18.3.6.9 电导率：按照3.18.3.6方法制定的供试液，其电导率不得过 $40.0\mu\text{S}/\text{cm}$ 。

2.18.3.7 活塞尺寸：活塞尺寸。

2.18.4 活塞与推杆的配合性：(仅适用于带螺纹的活塞)按照 3.18.4 的检测方法进行检测，推杆应保持稳定，不应与活塞分离。

2.18.5 活塞润滑性：推杆活塞应平滑的移动，不应有突然的停顿。

2.18.6 活塞滑动性能：活塞滑动的最大启始力为 10N 和活塞持续滑动的最大持续力为 5N。

2.18.7 器身密合性：活塞与针筒接触部位不得有泄漏。

2.18.8 注射器针管残留量：注射器针管残留量应 $\leq 1.5\%$ 。

2.18.9 分度容量准确度（有刻度的针管）：分度容量准确度应符合表 2-3 的规定。

表 2-3 分度容量准确度

规格（标示容量, ml）	分度容量公差	
V<2	小于标示容量一半	等于或大于标示容量一半
	$\pm(1.5\%V + \text{实际容量的 } 2\%)$	$\pm 5\%$ 的实际容量

2.18.10 硅油量：注射器最大硅油量为 0.7mg.

2.18.11 不溶性微粒：注射器中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒数不得过 60 粒；含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒数不得过 6 粒。

2.18.12 细菌内毒素：按照 3.18.13 的方法进行供试液制备和检测，每 1ml 供试品溶液中含内毒素不得过 0.5EU/ml。

3. 检验方法

3.1 外观：交联透明质酸钠凝胶垂直置于照度为 1000lx 下任意旋转，从水平方向观察，应符合 2.1 条的规定。

3.2 有效使用量：将每支单包装中交联透明质酸钠凝胶按正常使用方式尽量取出，精密称定后除以交联透明质酸钠凝胶密度 ($\rho=1.01\text{g/mL}$)，所获得的值应符合 2.2 条的规定。

3.3 粒径分布：按 YY/T 0962-2014 中附录 A 的方法测定，应符合 2.3 条规定。

3.4 注射器柄推挤力：按 YY/T 0962-2014 附录 B 的方法测定，应符合 2.4 条规定。

3.5 红外鉴别：按 YY/T 0962-2014 附录 C 的方法进行测定，应符合 2.5 条规定。

3.6 溶胀度：按 YY/T 0962-2014 中附录 D 方法测定，应符合 2.6 条规定。

3.7 渗透压：直接取样，按照《中华人民共和国药典》2015 版四部通则 0632 的方法测定，应符合 2.7 条规定。

3.8 pH：交联透明质酸钠凝胶用纯化水作等质量比例稀释，按照《中华人民共和国药典》2015 版四部通则 0631 的方法测定，应符合 2.8 条规定。

3.9 含量：按 YY/T 0962-2014 中附录 E 方法测定，并除去游离透明质酸钠(如含有)，应

符合 2.9 的规定。

3.10 蛋白质含量：按照 YY/T 0606.9-2007 附录 B 规定的方法测定，结果应符合 2.10 的规定。

3.11 重金属总量：按照《中华人民共和国药典》2015 版四部通则 0821 的方法测定，重金属总量（以 Pb 计）应符合 2.11 规定。

3.12 交联剂残留量：按 YY/T 0962-2014 中附录 F.2 的方法检验，应符合 2.12 的规定。

3.13 添加剂、润滑剂：游离透明质酸钠含量按 YY/T 0962-2014 中附录 G 的方法检验，应符合 2.13 的规定。若在生产过程中加入其它润滑剂、添加剂等助剂，应提供其限量要求及检测方法。

3.14 乙醇残留：按照 YY0308-2015 标准中附录 D（乙醇残留量测定（气相色谱法））的方法进行检验，应符合 2.14 的规定。

3.15 无菌：按照《中华人民共和国药典》2015 版四部通则 1101 的方法测定，应符合 2.15 条的规定。

3.16 细菌内毒素：交联透明质酸钠凝胶用细菌内毒素检测用水浸提，按照《中华人民共和国药典》2015 版四部通则 1143 的方法测定，应符合 2.16 条的规定。

3.17 溶血性链球菌溶血素：取交联透明质酸钠凝胶 1mL 直接接种于血液琼脂平板培养基上，在(37 ± 1)℃恒温箱内培养 24 h，应符合 2.17 条的规定。

3.18 注射器要求

3.18.1 外观：取本品适量，在自然光线明亮处，正视目测，应符合 2.18.1 条的规定。

3.18.2 玻璃针管

3.18.2.1 外观：取本品适量，在自然光线明亮处，正视目测，应符合 2.18.2 条的规定。

3.18.2.2 鉴别

(1)线热膨胀系数：取本品适量，按照平均线热膨胀系数测定法(YBB00202003-2015)或线热膨胀系数测定法(YBB00212003-2015)测定，应符合 2.18.2.2 条的规定。

(2)三氧化二硼含量：取本品适量，按照三氧化二硼测定法(YBB00232003-2015)测定，应符合 2.18.2.2 条的规定。

3.18.2.3 玻璃颗粒在 121℃颗粒耐水性：取本品适量，按照玻璃颗粒在 121℃耐水性测定法和分级(YBB00252003-2015)测定，应符合 2.18.2.3 条的规定。

3.18.2.4 内表面耐水性：取本品适量，按照 121℃ 内表面耐水性测定法和分级(YBB00242003-2015)测定，应符合 2.18.2.4 条的规定。

3.18.2.5 内应力：取本品适量，按照内应力测定法(YBB00162003-2015)测定，应符合 2.18.2.5 条的规定。

3.18.2.6 砷、锑、铅、镉浸出量：取本品适量，按照砷、锑、铅、镉浸出量测定法(YBB00372004-2015)测定，应符合 2.18.2.6 条的规定。

3.18.2.7 注射器针管的尺寸

以通用或专用量具测量，结果应符合 2.18.2.7 的规定。

3.18.3 橡胶活塞

3.18.3.1 外观：取本品数个，在自然光线明亮处，正视目测，结果应符合 2.18.3.1 的要求。

3.18.3.2 鉴别

3.18.3.2.1 称取本品 2.0g，剪成小颗粒，置坩埚中，加碳酸氢钠 2.0g 均匀覆盖试样，置电炉上，缓缓加热至炭化，放冷，置马弗炉 300℃ 炽灼至完全灰化，取出后，冷却至室温，加水 10ml 使溶解，滤过，取续滤液 1.5ml，置于试管中，加硝酸酸化，加入硝酸银试液 1 滴，观察实验现象，结果应符合 2.18.3.2.1 的要求。

3.18.3.2.2 取本品适量，照包装材料红外光谱测定法 (YBB00262004-2015)第四法测定，结果应符合 2.18.3.2.2 的要求。

3.18.3.3 取本品 1.0g，照橡胶灰分测定法(YBB00262005-2015)测定，结果应符合 2.18.3.3 的要求。

3.18.3.4 挥发性硫化物：取本品，照挥发性硫化物测定法 (YBB00302004-2015) 测定，结果应符合 2.18.3.4 的要求。

3.18.3.5 不溶性微粒：取本品 10 个，加微粒检查用水 50ml，照包装材料不溶性微粒测定法 (YBB00272004-2015) 药用胶塞项下测定，结果应符合 2.18.3.5 的要求。

3.18.3.6 化学性能

供试液的制备：取相当于表面积 200cm² 的完整胶塞若干个，按样品外表面积 (cm²) 与水 (ml) 的比例 1:2，加水浸没，煮沸 5 分钟，放冷，再用同体积水冲洗 5 次。移置于锥形瓶中，加同体积水，置高压蒸汽灭菌器中，升温至 121℃ ± 2℃，保持 30 分钟，冷却至室温，移出，即得供试液，并同时制备空白液。

3.18.3.6.1 澄清度与颜色：取供试液，依法检查（中国药典2015年版通则 0902、0901），结果应符合2.18.3.6.1的要求。

3.18.3.6.2 pH变化值：取供试液和空白液各20ml，分别加入氯化钾溶液(1→1000) 1ml，依法测定（中国药典 2015年版通则0631），结果应符合2.18.3.6.2的要求。

3.18.3.6.3吸光度：取供试液适量，以空白液为对照，照紫外-可见分光光度法（中国药典 2015年版通则0401），结果应符合2.18.3.6.3的要求。

3.18.3.6.4易氧化物：精密量取供试液 20ml，精密加入0.002mol/L高锰酸钾滴定液20ml与稀硫酸2ml，煮沸3分钟，迅速冷却，加碘化钾0.1g，在暗处放置5分钟，用硫代硫酸纳滴定液 (0.01mol/L)滴定至浅棕色，再加入5滴淀粉指示液后滴定至无色。另取空白液同法操作，结果应符合2.18.3.6.4的要求。

3.18.3.6.5不挥发物：精密量取供试液及空白液100ml，分别置于已恒重的蒸发皿中，水浴蒸干，在 105℃干燥至重，结果应符合2.18.3.6.5的要求。

3.18.3.6.6重金属：精密量取供试液10ml，加醋酸盐缓冲液(pH3.5)2ml，依法检查（中国药典2015年版通则0821第一法），结果应符合2.18.3.6.6的要求。

3.18.3.6.7铵离子：精密量取供试液10ml，加碱性碘化汞钾试液2ml，放置15分钟，不得显色；如显色，与氯化铵溶液（取氯化铵31.5mg加无氨水适量使溶解并稀释至1000.0ml）2.0ml，加空白提取液8ml与碱性碘化汞钾试液2ml制成的对照液比较，不得更深，结果应符合2.18.3.6.7的要求。

3.18.3.6.8锌离子：取供试液，用孔径0.45μm的滤膜过滤，精密量取续滤液10ml，加2mol/L盐酸1ml和亚铁氰化钾试液（称取4.2g亚铁氰化钾三水化合物，用水溶解并稀释至100mL，摇匀，即得，本品应临用新制）3滴混合，不得显浑浊；如显浑浊，与标准锌溶液（称取44.0mg硫酸锌七水化合物，用新煮沸并冷却的水溶解并稀释至1000.0ml，本品应临用新制）3.0ml，加空白对照液7ml与2mol/L盐酸1ml和亚铁氰化钾试液3滴对照液比较，不得更深，结果应符合2.18.3.6.8的要求。

3.18.3.6.9电导率：在供试液制备5小时内，用电导率仪测定：用水冲洗测定电极（光亮铂电极或铂黑电极）数次，取空白液冲洗电极至少2次，测定空白液的电导率不得过3.0μS/cm(20℃ ±1℃)。再用供试液冲洗电极至少2次，测定供试液的电导率，应不得过40.0μS/cm。如果测定不是在 20℃ ±1℃下进行，则应对温度进行校正，结果应符合2.18.3.6.9的要求。

3.18.3.7 活塞尺寸

以通用或专用量具测量，结果应符合 2.18.3.7 的规定。

3.18.4 活塞与推杆的配合性：(仅适用于带螺纹的活塞)取本品适量，将推杆和活塞相连接，把活塞完全插入经硅油润滑过并装满一半水的预灌封注射器内，排除空气，在注射器上插上针头护帽，缓慢向后撤出约 3mm 的距离，应符合 2.18.4 条的规定。

3.18.5 活塞润滑性：取本品适量，将活塞插入硅油润滑的注射器针管中，用推杆将活塞推入整个注射器针管中，应符合 2.18.5 条的规定。

3.18.6 活塞滑动性能：取本品适量，将推杆活塞放入硅油润滑的针管中，以 100mm/min±5mm/min 的速度推动推杆，应符合 2.18.6 条的规定。

3.18.7 器身密合性：取本品适量，在注射器内注入一半的水，将活塞插入注射器，移去护帽，排除残留空气，再用针头护帽阻塞针头，通过推杆，在注射器内部的推杆胶塞上施加轴向压力 30N，保持 5 秒钟，应符合 2.18.7 条的规定。

3.18.8 注射器针管残留量：取本品适量，用精度为 0.1mg 的天平，称取空注射器重量(W_0)，注射器内注入 20℃±5℃ 标示容量(V_0)的水，仔细排尽气泡并确保水的半月形水平面与锥头腔末端齐平，压下推杆至水完全排出，擦干注射器的外表面，称量重(W_1)。将排出水后的注射器质量减去空注射器的质量，即为残留在注射器中水的质量，并以体积单位(ml)表示，水的密度(d)以 1.000g/cm³ 计，应符合 2.18.8 条的规定。

$$\text{残留量 (\%)} = \frac{W_1 - W_0}{V_0 \times d} \times 100$$

3.18.9 分度容量准确度（有刻度的针管）：取本品适量。精密称定空具塞锥形瓶重量，用注射器吸取 20℃±5℃ 水至刻度容量(V_0 ，在大于和小于标示容量一半的区间内任选一点)，排出气泡并确保水的半月形水面与锥头腔末端齐平，同时基准线上边缘与分度线下边缘相切，将水全部排入空具塞锥形瓶后精密称量，经计算得到实际容量(V_1)，再代入公式计算，水的密度以 1.000g/cm³ 计，应符合 2.18.9 条的规定。

$$\text{分度容量准确度 \%} = \frac{V_0 - V_1}{V_1} \times 100$$

3.18.10 硅油量：取本品 32 支，去掉针头护帽，安装好注射器，分别吸取标示量的硅溶剂(如 141BDGX.Hydrofluoroether 氢氟代醚)，向后拉到注射器卷边处，摇动注射器 3-5 次，使硅油溶解，将溶液分别置已恒重的容器(W_0)中，置水浴上蒸干，移至 80℃±5℃ 干燥至恒重(W_1)。32 支样品二次称量之差相加后除以样品数，即为每个注射器平均硅油量，应符合 2.18.10 条的规定。

3.18.11 不溶性微粒：取本品 10 支，分别装入推杆、活塞，除去针头护帽，分别吸入标示容量的微粒检查用水，摇动注射器，分别注入同一洁净容器中。照包装材料不溶性微

粒测定法(YBB00272004-2015)测定，每个注射器中含的微粒粒径和数目应符合 2.18.11 条的规定。

3.18.12 细菌内毒素：取至少 3 支样品，抽取注射用水或氧化纳注射液至标示容量，将推杆拉回到开口处，液体来回振洗两次，封闭在 $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 的恒温箱中 2 小时，取出后将预灌封注射器内的供试液收集在无热原的玻璃器皿中，在 2 小时内依法检查(中国药典 2015 年版第四部通则 1143)，应符合 2.18.13 条的规定。