

T/GDMDMA

广东省医疗器械管理学会团体标准

T/GDMDMA XXXX—XXXX

医疗器械用硫酸软骨素

Medical device products-Chondroitin Sulfate

Social Organization Standard

T/GDMDMA

(征求意见稿)

医疗器械团体标准

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

广东省医疗器械管理学会 发布

目 录

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 要求	1
5 检验方法	3
6 包装、运输和贮存	4
附录 A（规范性） 硫酸软骨素含量测定	5
附录 B（规范性） 重均分子量及分子量分布系数测定	7
附录 C（规范性） 乙醇残留量测定(气相色谱法)	9
附录 D（规范性） 蛋白质含量测定	11

Social Organization Standard

T/GDMDMA

医疗器械团体标准

前 言

本文件按照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。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由××××提出。

本文件由广东省医疗器械管理学会归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：



医疗器械用硫酸软骨素

1 范围

本文件规定了医疗器械用硫酸软骨素的技术要求和检验方法。

本文件适用于陆地和海洋起源的软骨中提取的硫酸软骨素材料。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验

YY/T 0313 医用高分子产品包装和制造商提供信息的要求

《中华人民共和国药典》2020年版

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

硫酸软骨素 Chondroitin sulfate

硫酸软骨素是提取于动物软骨的天然酸性黏多糖。硫酸软骨素主要由N-乙酰半乳糖胺（2-乙酰胺-2-脱氧- β -D-吡喃半乳糖）和D-葡萄糖醛酸的共聚物的硫酸酯，共聚物内己糖通过 β -1,3及 β -1,4糖苷键交替连接。

4 要求

4.1 一般理化

4.1.1 外观

目测：在自然光下观察，本品为白色或类白色的粉末，无臭。

4.1.2 比旋度

陆地源硫酸软骨素的比旋度应为 -20° ~ -30° ；

海洋源硫酸软骨素的比旋度应为 -12° ~ -23° 。

4.1.3 鉴别

本品的红外谱图应与对照品（对照品的来源应与本品一致）的红外图谱一致。

T/GDMDMA XXXX—XXXX

4.1.4 pH

应为5.5~7.5。

4.1.5 溶液的澄清度与颜色

5%浓度的溶液应澄清，在420 nm处测定吸光度，不得过0.35。

4.1.6 干燥失重

应不大于12.0%。

4.1.7 含量

以干燥品计，硫酸软骨素含量应为90.0%~110.0%。

4.1.8 重均分子量及分子量分布系数

重均分子量应不小于标示值。分子量分布系数Mw/Mn应为1.0~3.0。

4.2 杂质与残留

4.2.1 乙醇残留量

乙醇残留量应不大于0.5%。

注：如在加工过程中使用了除乙醇之外的其他有机溶剂，应建立相应的检验指标和检验方法。

4.2.2 氯化物

应不大于0.5%。

4.2.3 硫酸盐

应不大于0.24%。

4.2.4 炽灼残渣

以干品计，炽灼残渣应为20.0%~30.0%。

4.2.5 重金属和微量元素

4.2.5.1 重金属总量（以Pb²⁺计，钙、铁元素除外）应不大于20 μg/g

4.2.5.2 铅(Pb)应不大于0.5 μg/g，镉(Cd)应不大于0.2 μg/g，砷(As)应不大于1.5 μg/g，汞(Hg)应不大于0.3 μg/g

4.2.6 蛋白质

应不大于0.3%。

4.3 生物学安全性指标

4.3.1 微生物限度

需氧菌总数(TAMC)应小于10³ cfu/g，霉菌和酵母菌菌落总数(TYMC)应小于10² cfu/g，不得检出金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌及沙门菌。

4.3.2 细菌内毒素

细菌内毒素应小于0.05 EU/mg。

4.3.3 生物安全性

应按照GB/T 16886.1的要求进行生物学评价。

5 检验方法

5.1 一般理化

5.1.1 外观

目视观察，应符合4.1.1规定。

5.1.2 比旋度

取本品，精密称定，加水溶解并定量稀释制成每1 ml中约含40 mg的溶液，按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0621 旋光度测定法进行比旋度的测定。应符合4.1.2规定。

5.1.3 鉴别

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0402 红外分光光度法进行测试，应符合4.1.3规定。

5.1.4 pH

取本品0.50 g，加水10 ml溶解后，按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0631 pH值测定法测定，应符合4.1.4规定。

5.1.5 溶液的澄清度与颜色

取本品2.5 g，置50 ml量瓶中，加无二氧化碳水溶解并定容至刻度，按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0401 紫外-可见分光光度法，在420 nm波长处立即测定吸光度，应符合4.1.5规定。

5.1.6 干燥失重

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0831 干燥失重测定法测定，取本品1.0 g，在105 °C下干燥4 h，应符合4.1.6规定。

5.1.7 含量

按照附录A规定方法测定，按干燥品计算，应符合4.1.7规定。

5.1.8 重均分子量及分子量分布系数

按照附录B规定的方法测定，应符合4.1.8规定。

5.2 杂质与残留

5.2.1 乙醇残留量

按照附录C规定的方法测定，应符合5.2.1规定。

5.2.2 氯化物

取本品约0.01 g，照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0801 氯化物检查法测定，与标准氯化钠溶液5 ml制成的对照液比较，应符合4.2.2规定。

5.2.3 硫酸盐

取本品0.10 g，照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0802 硫酸盐检查法测定，与标准硫酸钾溶液2.4 ml制成的对照液比较，应符合4.2.3规定。

5.2.4 炽灼残渣

取本品，照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0841 炽灼残渣检查法测定，应符合4.2.4规定。

5.2.5 重金属

取炽灼残渣项下遗留的残渣，照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0821 重金属检查法第二法测定，应符合4.2.5规定。

5.2.6 蛋白质

按照附录D规定的方法测定，应符合4.2.6规定。

5.3 生物学安全性指标

5.3.1 微生物限度

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则1105 非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法，1106 非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法测定，应符合4.3.1规定。

5.3.2 细菌内毒素

取本品，用细菌内毒素检查用水溶解，按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则1143 细菌内毒素检查法测定，应符合4.3.2规定。

5.3.3 生物安全性

应按照GB/T 16886.1 的要求确定相关生物学评价试验。

6 包装、运输和贮存

产品的包装、运输、储存应符合YY/T 0313的规定。

附 录 A

(规范性)

硫酸软骨素含量测定

A.1 原理

硫酸软骨素为聚阴离子，可与CPC结合，在适宜条件下生成稳定的乳浊液，与硫酸软骨素对照品溶液比较混悬液的透光度。

A.2 仪器

25 ml酸式滴定管。

A.3 溶液制备

A.3.1 对照品溶液：精密称取0.1 g预先干燥的硫酸软骨素对照品或工作对照品，用水溶解并定容至100 ml。

A.3.2 本品溶液：精密称取0.1 g的本品，用水分别溶解并定容到100.0 ml。同法制备2份。

A.3.3 0.4%十六烷基氯化吡啶溶液：取十六烷基氯化吡啶(CPC)4 g±0.0004 g，加水溶解成1000 ml，摇匀，即得。

A.4 测试

每个对照品溶液和本品溶液，分别取40.0 ml。在磁力搅拌器的搅拌下，用0.4% CPC滴定液分别滴定，当溶液逐渐变混浊，到达终点时，溶液变澄清并有类白色的沉淀悬浮在溶液中（如在开始滴定前加入1%甲基蓝溶液0.1 ml，则沉淀更明显，以蓝色为背景，沉淀越明）。分别记录滴定液体积。

A.5 计算

$$\text{含量(以干品计)} = \frac{V_1 \times m_0}{V_0 \times m_1} \times \frac{100}{100-h} \times Z \times 100\% \dots\dots\dots (A.1)$$

式中：

V_0 ——对照品溶液消耗的滴定液的体积，单位为 ml；

V_1 ——本品溶液消耗的滴定液的体积，单位为 ml；

h ——本品的干燥失重，单位为 %；

Z ——对照品的含量。

按照公式(A.2)计算两次滴定的相对偏差，两次滴定含量的相对偏差应≤0.5%。

$$RE = \frac{|A-B|}{|A+B|} \times 100\% \dots\dots\dots (A.2)$$

式中：

RE ——两次滴定含量的相对偏差；

A ——第一次滴定含量；

T/GDMDMA XXXX—XXXX

B ——第二次滴定含量。



附录 B

(规范性)

重均分子量及分子量分布系数测定

B.1 原理

光散射法是测定高聚物绝对分子量的方法。高分子溶液可视为不均匀介质,当光通过它时,入射光就会发生散射。其散射光强度远高于纯溶剂,并且与高聚物的分子链形态、溶液浓度、散射光角度和折光指数增量(dn/dc)密切相关。因此由光散射法测得不同浓度(c)的高聚物溶液在不同散射角(θ)下的散射光强数据后,即可求得其重均分子量(M)等。若要得到分子量分布系数,可采用激光散射-凝胶渗透色谱联用法(LLS-GPC)。

B.2 仪器

所需仪器为:

- 1) 高效液相色谱仪;
- 2) 光散射检测器;
- 3) 示差检测器;
- 4) 电子天平;
- 5) 分子排阻色谱柱 ShodexOHpak SB-806 HQ (8.0 mmIDx300 mm)与OHpak SB-803 HQ (8.0 mm IDx300 mm)串联或者其他适宜色谱柱。

B.3 溶液制备

B.3.1 流动相溶液

0.2 mol/L氯化钠溶液(含0.02%叠氮化钠):精密称取氯化钠11.67 g氯化钠及0.2 g叠氮化钠于干净烧杯中,加入5 L超纯水,搅拌溶解,0.22 μm 水系滤膜过滤后超声10 min即可。

B.3.2 本品溶液

准确称取本品,用上述流动相溶解并稀释至适宜浓度,用0.22 μm 滤膜过滤。

B.4 测试

B.4.1 折光指数增量(dn/dc):采用流动相稀释本品至不同浓度梯度,在室温下,用激光检测同一波长测定。

B.4.2 连接仪器,流动相冲洗至基线平稳后,取适量本品溶液进样,在规定流速、色谱柱温度条件下检测本品的分子量及分子量分布。

T/GDMDMA XXXX—XXXX

B.5 结果

检测完毕后,通过仪器配套的色谱分析软件确定本品的峰面积,输入 dn/dc 值,根据软件要求设置其他相关参数,计算分子量及分子量分布系数并输出报告。

注:同一物质在同一溶剂下的折光指数增量为一恒值。



附录 C

(规范性)

乙醇残留量测定(气相色谱法)

C.1 原理

采用顶空气相色谱法使要测定的乙醇-与其他组分分开,用氢火焰离子化检测器检测,并将得到的乙醇色谱峰与外标物得到的色谱峰相比较。

C.2 仪器

所需仪器为:

- 1) Agilent 7890A型气相色谱仪(配置FID检测器);
- 2) DANI HSS 86.50PLUS: 顶空自动进样器,配置20 ml顶空瓶。

C.3 溶液配制

C.3.1 空白溶液

取顶空瓶,加水1 ml,密封。

C.3.2 对照品溶液

取无水乙醇约0.1 g(约0.12 ml),精密称定,置已加入少量水的100 ml量瓶中,用水溶解并稀释至刻度。精密量取1.0 ml,置顶空瓶中,密封,制备7份,作为对照品溶液。

C.3.3 灵敏度测试溶液

精密量取对照品溶液0.2 ml,于100 ml量瓶中,用水稀释并定容至刻度,混合均匀。精密量取1.0 ml,置20 ml顶空瓶中,密封(相当于本品含残留溶剂10 ppm)。

C.3.4 本品溶液

取本品约0.2 g,精密称定,置顶空瓶中,精密加水1.0 ml使溶解,密封,作为本品溶液。平行制备两份。

C.3.5 系统适用性试验

取6份对照品溶液,分别进样,记录色谱图。计算乙醇峰面积的RSD,应不大于10.0%。以乙醇峰计算色谱柱的理论板数 $N \geq 10000$;溶剂峰和乙醇峰的分离度 R 应不小于2.0;灵敏度测试溶液峰面积信噪比 > 10 。7份对照品溶液乙醇峰面积的RSD,应不大于10.0%。

C.4 色谱条件

- 1) 色谱柱: Agilent DB-WAX毛细管柱, 0.530 mm \times 30 m, 膜厚1.00 μm ;
- 2) 柱温: 60 $^{\circ}\text{C}$ 保持10 min;
- 3) 检测器: FID;

T/GDMDMA XXXX—XXXX

- 4) 进样口温度: 200 ℃;
- 5) 检测器温度: 250 ℃;
- 6) 载气: N₂;
- 7) 载气流速: 5.0 ml/min;
- 8) 分流比: 10:1;
- 9) 顶空进样器:
 - a) 平衡温度: 85 ℃;
 - b) 平衡时间: 45 min;
 - c) 定量环温度: 95 ℃;
 - d) 进样量: 1 ml;
 - e) 运行时间: 12 min;
 - f) 传输线温度: 105 ℃。

C.5 测定

测定方法为:

- 1) 将空白溶液、灵敏度测试溶液、每个对照溶液和本品溶液, 依次放入顶空仪中平衡。
- 2) 取空白溶液、灵敏度测试溶液进样, 记录图谱。
- 3) 取6份对照溶液, 连续进样, 记录色谱图。
- 4) 取每个供试溶液进样, 记录图谱。
- 5) 取1份对照溶液, 连续进样, 记录色谱图。

C.6 计算公式

$$\text{残留溶剂}(\%) = \frac{(W_s - A_0) \times W_s}{(\bar{A}_s - A_0) \times W \times 100} \times 100\% \dots\dots\dots (D. 1)$$

式中:

- W_s ——无水乙醇的重量, 单位为 g;
- W ——本品的重量, 单位为 g;
- A_i ——本品溶液色图谱中乙醇的峰面积;
- A_0 ——空白溶液色图谱中乙醇的峰面积;
- \bar{A}_s ——前六份对照品溶液色图谱中乙醇的峰面积平均值。

附录 D
(规范性)
蛋白质含量测定

D.1 原理

福林酚试液能够与溶液中的蛋白质发生有色反应,且其颜色深浅与蛋白质的浓度成正比。

D.2 仪器

紫外-可见分光光度计。

D.3 溶液配制**D.3.1 碱性酒石酸铜试液**

甲液:称取氢氧化钠10 g、碳酸钠50 g,加水400 ml使溶解,作为甲液。1.0%酒石酸钾溶液:称取酒石酸钾0.5 g,加水50 ml使溶解。

乙液:另称取硫酸铜0.25 g,加水50 ml使溶解。取此溶液和1.0%酒石酸钾溶液等体积混合,即为乙液。(现配现用)临用前,各取甲、乙液适量,按4:1比例混合即得。(在24 h内使用,过后丢弃)。

D.3.2 福林酚贮备液

按照《中华人民共和国药典》(2020年版)配制或直接购买成品。

D.3.3 蛋白质对照溶液

取标准牛血清白蛋白贮备液:精密称取牛血清白蛋白对照品0.25 g,于250 ml的量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,混合均匀,作为1 mg/ml贮备液。储存于2℃~8℃冰箱中,有效期为1个月。精密量取10 ml标准牛血清白蛋白贮备液,于50 ml的量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,作为200 μg/ml的蛋白质对照溶液。其有效期为24 h。

D.3.4 供试溶液

精密称量0.4 g的本品,置100 mL的量瓶中,用水溶解并稀释到刻度,摇匀即可。

D.4 测定

空白溶液:在0号比色管中,加入水1.0 ml。

对照溶液:在1~5号比色管中,依次加入水0.8 ml、0.6 ml、0.4 ml、0.2 ml、0.0 ml;再依次加入蛋白质对照溶液0.2 ml、0.4 ml、0.6 ml、0.8 ml、1.0 ml。

供试溶液:在其它比色管中加入1.0 ml本品溶液。

反应:以上每个比色管中各加入1 ml碱性酒石酸铜试液,振荡均匀后,室温放置10 min,快速加入福林酚试液4.0 ml[取福林酚贮备液(1 mol/L酸浓度)1→8],振荡均匀后,室温放置30 min。

在650 nm波长下,以空白溶液为对照,在1 cm的比色池中,依次测定对照溶液、本品溶液的吸光度。

D.5 计算

以牛血清白蛋白浓度为横坐标，吸光度为纵坐标，在软件上得到 $y=ax+b$ 形式的线性回归方程。将测试液的吸光度，代入回归方程，计算得出测试液中蛋白质的浓度（单位为 $\mu\text{g/ml}$ ），计算公式见（F.1）。

$$\text{蛋白质}(\%) = \frac{C \times 100}{W \times 10^6 \times (100\% - h)} \times 100\% \dots\dots\dots (\text{F.1})$$

式中：

C ——供试溶液中蛋白质的浓度，单位为 $\mu\text{g/mL}$ ；

W ——本品的重量，单位为 g ；

100 ——供试溶液稀释倍数；

106 ——转换系数；

h ——本品的干燥失重。

