ICS 11.040.40
CCS C 45

团　体　标　准

T/GDMDMA 0035—2024

医疗器械用硫酸软骨素钠

Medical device products chondroitin sulfate sodium

2024-11-25 发布　　2024-11-25 实施

广东省医疗器械管理学会　发布
中国标准出版社　出版

目　　次

前言 …… Ⅲ
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 …… 5
附录 A（规范性）　硫酸软骨素钠含量测定 …… 6
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） …… 8
附录 D（规范性）　蛋白质含量测定 …… 10

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。

本文件由瑞玦生物医学(深圳)有限公司提出。

本文件由广东省医疗器械管理学会归口。

本文件起草单位:瑞玦生物医学(深圳)有限公司、山东众山生物科技有限公司、上海市第六人民医院、广东省医疗器械质量监督检验所、上海皓元医药股份有限公司、健民药业集团股份有限公司、广东省智丽生物医药有限公司、青岛明月海藻集团有限公司、烟台德胜海洋生物科技有限公司、北京瑞健高科生物科技有限公司、广州创尔生物技术股份有限公司、重庆大清海德生物技术有限公司。

本文件主要起草人:孟媛、王朋田、位晓娟、冯芷媚、陈颖、张玲芝、朱玉明、李楼英、刘舜莉、林晓娟、张丽、尤加宇、孙文全、袁秦、周良彬、罗思施 、张德蒙、黄兆辉、牛睿、王梦杰、顾其胜。

医疗器械用硫酸软骨素钠

1 范围

本文件规定了医疗器械用硫酸软骨素钠的技术要求，并描述了相应的试验方法。

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钠材料。

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 14233.1—2022 医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法

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

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

硫酸软骨素钠 chondroitin sulfate sodium

提取于动物软骨的天然酸性黏多糖钠盐，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钠盐，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。

4.1.2 比旋度

陆地源硫酸软骨素钠的比旋度应为－20°～－32°；

海洋源硫酸软骨素钠的比旋度应为－12°～－23°。

4.1.3 鉴别

硫酸软骨素钠傅里叶变换红外光谱（FT-IR），在 3 300 cm^{-1}～3 500 cm^{-1}、2 905 cm^{-1}～2 945 cm^{-1}、1 615 cm^{-1}～1 655 cm^{-1}、1 565 cm^{-1}、1 375 cm^{-1}～1 425 cm^{-1}、1 225 cm^{-1}～1 275 cm^{-1}、

915 cm^{-1}～1 145 cm^{-1}、850 cm^{-1}(或 820 cm^{-1})有硫酸软骨素钠的特征吸收峰。1 565 cm^{-1}及850 cm^{-1}(或 820 cm^{-1})波数处吸收峰实测值的波数误差应小于规定值的±5 cm^{-1}(0.5%)。

4.1.4 pH

应为 5.5～7.5。

4.1.5 溶液的澄清度与颜色

5%浓度的本品水溶液应澄清。在 420 nm 处测定吸光度,不超过 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,硫酸软骨素钠含量应为 90.0%～110.0%。

4.1.8 重均分子量及分子量分布系数

重均分子量应在生产商标示范围内。分子量分布系数 M_w/M_n 应为 1.0～3.0。

4.1.9 特性黏数

应在生产商标示范围内,单位为 m^3/kg。

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%。

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

以干燥品计,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 Pb^{2+} 计)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

应符合生产商所标示范围,单位为%。

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 10^3 CFU/g,霉菌和酵母菌菌落总数(TYMC)应小于 10^2 CFU/g,不应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

硫酸软骨素钠应无生物相容性危害。

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 的规定。

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毫升中约含 40 mg 的溶液,按照《中华人民共和国药典》中的“旋光度测定法”,测试光源为钠灯可见光区 D 线(589.3 nm),在 20 ℃±0.5 ℃温度下进行比旋度的测定。应符合 4.1.2 的规定。

5.1.3 鉴别

按照《中华人民共和国药典》中的“红外分光光度法”进行测试,应符合 4.1.3 的规定。

5.1.4 pH

取本品 0.5 g,加无二氧化碳水 10 mL 溶解后,按照《中华人民共和国药典》中的“pH 值测定法”测定,应符合 4.1.4 的规定。

5.1.5 溶液的澄清度与颜色

取本品 0.5 g,置于 10 mL 量瓶中,加无二氧化碳水溶解并定容至刻度,即得检验液。按照 GB/T 14233.1—2022 中 5.1.1 的规定进行检测,应符合 4.1.5 的规定;将检验液按照《中华人民共和国药典》中的“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 的规定。

5.1.6 干燥失重

按照《中华人民共和国药典》中的“干燥失重测定法”进行测定,取本品 1.0 g,在 105 ℃下干燥 4 h,应符合 4.1.6 的规定。

5.1.7 含量

按照附录 A 规定的方法测定,按干燥品计算,应符合 4.1.7 的规定。

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的规定。

5.1.9 特性黏数

以11.7 g/L氯化钠溶液为空白溶液，在25.0 ℃±0.1 ℃条件下，按照《中华人民共和国药典》中的“黏度测定法”测定，应符合4.1.9的规定。

本品溶液(1)：精密称取硫酸软骨素钠适量(m)，加入约80 mL的空白溶液，在室温下使溶解，并用空白溶液稀释至100.0 mL，混匀。该质量浓度下本品溶液(1)的流出时间应控制在空白溶液流出时间的1.2～1.8倍范围内。其质量浓度C_1按照公式(1)进行计算。

$$C_1 = m \times \frac{x}{100} \times \frac{100-h}{100} \times 10^3 \qquad \cdots\cdots(1)$$

式中：

C_1——本品溶液(1)质量浓度，单位为千克每立方米(kg/m^3)；

m ——硫酸软骨素钠的称样量，单位为克(g)；

x ——硫酸软骨素钠的含量，%；

h ——硫酸软骨素钠的干燥失重，%。

本品溶液(2)：移取本品溶液(1)30 mL，加入10 mL的空白溶液，冰水浴下磁力搅拌20 min，混匀即得。其质量浓度$C_2 = 0.75 \times C_1$。

本品溶液(3)：移取本品溶液(1)20 mL，加入20 mL的空白溶液，冰水浴下磁力搅拌20 min，混匀即得。其质量浓度$C_3 = 0.5 \times C_1$。

本品溶液(4)：移取本品溶液(1)10 mL，加入30 mL的空白溶液，冰水浴下磁力搅拌20 min，混匀即得。其质量浓度$C_4 = 0.25 \times C_1$。

使用乌氏毛细管黏度计，在25.0 ℃±0.1 ℃，每个溶液大约取20 mL，依次测定空白溶液的流出时间(T_0)和每个供试液的流出时间(T_1、T_2、T_3、T_4)。在测定中使用相同的黏度计，每个溶液测定3次。每次测定前，让溶液在黏度计中停留10 min再测定。3次流出时间的变异系数不应大于0.5%。测定完毕，充分洗涤黏度计，再依次测定其他溶液。

以η_{sp}/C_i为纵轴，系列溶液浓度C_i为横轴，做回归曲线，回归曲线在y轴上的交点就是硫酸软骨素钠的特性黏数，η_{sp}按照公式(2)进行计算。

$$\eta_{sp} = \frac{t_i}{t_0} - 1 \qquad \cdots\cdots(2)$$

式中：

η_{sp}——增比黏度；

t_i ——系列本品溶液流出时间均值，单位为秒(s)；

t_0 ——空白溶液流出时间均值，单位为秒(s)。

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4.2.1的规定。

5.2.2 氯化物

取本品约0.01 g，加水溶解使成25 mL，再加稀硝酸10 mL，置50 mL纳氏比色管中，加水使成约40 mL，摇匀，即得供试液，按照GB/T 14233.1—2022中5.3的规定测定，应符合4.2.2的规定。

5.2.3 硫酸盐

取本品 0.10 g,按照《中华人民共和国药典》中的“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 的规定。

5.2.4 炽灼残渣

取本品约 1.0 g,按照 GB/T 14233.1—2022 中第 8 章的规定测定,应符合 4.2.4 的规定。

5.2.5 重金属与微量元素

5.2.5.1 重金属总量

取炽灼残渣项下遗留的残渣,按照《中华人民共和国药典》中的“重金属检查法”第二法测定,将供试管与 2 mL 标准铅溶液(10 μg/mL)制备的对照管比较,应符合 4.2.5.1 的规定。

5.2.5.2 微量元素

称取本品约 0.5 g,用 5%硝酸水溶液溶解,定容至 25 mL。用电感耦合等离子体发射光谱法进行试验,应符合 4.2.5.2 的规定。

5.2.6 蛋白质

按照附录 D 规定的方法测定,应符合 4.2.6 的规定。

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》中的“非无菌产品微生物限度检查:微生物计数法”“非无菌产品微生物限度检查:控制菌检查法”进行测定,应符合 4.3.1 的规定。

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》中的“细菌内毒素检查法”测定,应符合 4.3.2 的规定。

5.3.3 生物安全性

应按照 GB/T 16886.1 的规定进行相关生物学评价。

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）
硫酸软骨素钠含量测定

A.1　原理

硫酸软骨素钠为聚阴离子，能与十六烷基氯化吡啶（CPC）结合，在适宜条件下生成稳定的乳浊液，与硫酸软骨素钠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：精密称取适量预先干燥的硫酸软骨素钠对照品或工作对照品，用水溶解后，并定容使成 1 mg/mL 的对照品溶液。

A.3.2　本品溶液：精密称取本品适量，用水溶解并定容使成 1 mg/mL 的供试品溶液。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±0.000 4 g，加水溶解成 1 000 mL，摇匀，即得。

A.4　测试

每个对照品溶液和本品溶液，分别取 20.0mL。在磁力搅拌器的搅拌下，用 0.4%十六烷基氯化吡啶溶液分别滴定，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

硫酸软骨素钠含量的计算见公式（A.1）。

$$含量（以干燥品计）=\frac{V_1\times m_0}{V_0\times m_1}\times\frac{100}{100-h}\times\frac{Z}{100}\times 100\% \quad \cdots\cdots（A.1）$$

式中：

V_1——本品溶液消耗的滴定液的体积，单位为毫升（mL）；

m_0——对照品称样量，单位为克（g）；

V_0——对照品溶液消耗的滴定液的体积，单位为毫升（mL）；

m_1——本品称样量，单位为克（g）；

h ——本品的干燥失重，%；

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%。

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

式中：

RE ——两次滴定含量的相对偏差；

A ——第一次滴定含量；

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质量浓度(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。

B.2　设备

所需仪器为：

a)　高效液相色谱仪(含光散射检测器，示差检测器)或相当设备；

b)　电子天平；

c)　分子排阻色谱柱 OHpak SB-803 HQ[1)](8.0 mm IDx300 mm)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—0.02%叠氮化钠溶液：精密配制 0.2 mol/L 氯化钠—0.02%叠氮化钠溶液，并用 0.22 μm 的滤膜过滤、脱气备用。

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)：采用流动相稀释硫酸软骨素钠，至不同浓度梯度，在室温下，用激光检测波长测定或采用经典折光指数增量 0.134 3。

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。

B.5　结果

检测完毕后，将 dn/dc 值输入仪器配套的色谱分析软件，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。

可采用凝胶色谱法，但应予以验证并在报告中说明。

1)　提供色谱柱型号，仅为使用者提供方便，不意味着对它们的认可。

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：

a）　气相色谱仪；

b）　顶空自动进样器；

c）　电子天平。

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

取色谱乙醇约 0.1 g，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 6 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。

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应不小于 10 000，灵敏度测试溶液峰面积信噪比 S/N 应大于 10。

C.4　推荐色谱条件

推荐色谱条件如下：

a）　色谱柱：DB-WAX 毛细管柱，0.530 mm×30 m，膜厚 1.00 μm，或其他分离效能相当的色谱柱；

b）　柱温：60 ℃保持，10 min；

c）　检测器：FID；

d）　进样口温度：200 ℃；

e) 检测器温度:250 ℃;
f) 载气:N_2;
g) 载气流速:5.0 mL/min;
h) 分流比:10∶1;
i) 顶空进样器:
- 平衡温度:85 ℃;
- 平衡时间:45 min;
- 定量环温度:95 ℃。

也可采用其他经验证的色谱条件。

C.5 测定

测定方法为:
a) 将空白溶液、灵敏度溶液、每个对照溶液和本品溶液,依次放入顶空仪中平衡;
b) 取空白溶液、灵敏度溶液进样,记录色谱图;
c) 取 6 份对照品溶液,连续进样,记录色谱图;
d) 取每个本品溶液进样,记录色谱图。

C.6 计算公式

乙醇残留量测定的计算公式见公式(C.1)。

$$残留溶剂=\frac{(A_i-A_0)\times m_s}{(\overline{A}_s-A_0)\times m\times 100}\times\frac{100}{100-h}\times 100\% \qquad \cdots\cdots(C.1)$$

式中:
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;
m_s ——无水乙醇的质量,单位为克(g);
m ——本品的质量,单位为克(g);
$\overline{A}_s$ ——前六份对照品溶液色图谱中乙醇的峰面积平均值。
h ——本品的干燥失重,%。

附　录　D
（规范性）
蛋白质含量测定

D.1　原理

福林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 1 g、碳酸钠 5 g、加水 40 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：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。

临用前，各取甲、乙液适量，按 4∶1 比例混合即得碱性酒石酸铜试液。（在 24 h 内使用，过后丢弃。）

D.3.2　福林试液

按照《中华人民共和国药典》配制或直接购买成品贮备液。

D.3.3　蛋白质对照溶液

标准牛血清白蛋白贮备液：参照牛血清白蛋白使用说明书，取牛血清白蛋白对照品 1 瓶，加水溶解并完全转移至 20 mL 量瓶中，混合均匀，作为约 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 1 mL 标准牛血清白蛋白贮备液于 10 mL 的量瓶中，加水稀释至刻度，摇匀，作为质量浓度约为 100 μg/mL 的蛋白质对照溶液。其有效期为 24 h。

D.3.4　供试溶液

精密称量本品适量置量瓶中，用水溶解并稀释到刻度，配制成质量浓度为 100 mg/mL 的溶液，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 号～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：在其他比色管中加入 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，加入福林试液 4.0 mL[取福林试液中的贮备液(2 mol/L 酸浓度)1→16]，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

以牛血清白蛋白质量浓度为横坐标，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，R 值应不小于 0.99。将本品溶液的吸光度，代入回归方程，计算得出测试液中蛋白质的质量浓度（单位为 μg/mL），计算公式见（D.1）。

$$蛋白质=\frac{\rho\times x}{m\times 10^6}\times\frac{100}{100-h}\times 100\% \quad \cdots\cdots (D.1)$$

式中：

ρ ——本品溶液中蛋白质的质量浓度，单位为微克每毫升（μg/mL）；

x ——本品溶液的稀释倍数；

m ——本品的质量，单位为克（g）；

10^6 ——转换系数；

h ——本品的干燥失重，%。

T/GDMDMA 0035—2024

广东省医疗器械管理学会
团 体 标 准
医疗器械用硫酸软骨素钠
T/GDMDMA 0035—2024
*
中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
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 20 千字
2025年10月第1版 2025年10月第1次印刷
*
书号:155066·5-14114 定价 38.00 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)68510107

T/GDMDMA 0035-2024