

T/ACCEM

团 体 标 准

T/ACCEMXXXX—2024

粗品肝素钠

Crude Heparin Sodium

(征求意见稿)

2024-XX-XX 发布

2024-XX-XX 实施

中国商业企业管理协会 发 布

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。

本文件由南通广恒生物科技有限公司提出。

本文件由中国商业企业管理协会归口。

本文件起草单位：南通广恒生物科技有限公司、南通天龙畜产品有限公司、南通天瑞生物科技有限公司。

本文件主要起草人：×××。

粗品肝素钠

1 范围

本文件规定了粗品肝素钠（以下简称“产品”）的术语和定义、技术要求、试验方法、检验规则、标志、包装、运输、贮存和保质期。

本文件适用于以猪小肠粘膜、羊粘膜等动物内脏为原材料，经刮肠、盐解、树脂吸附、树脂清洗、洗脱、除杂、沉淀、脱水、干燥等工序制成的粗品肝素钠。

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 191 包装储运图示标志

GB/T 601 化学试剂 标准滴定溶液的制备

GB/T 602 化学试剂 杂质测定用标准溶液的制备

GB/T 603 化学试剂 试验方法中所用制剂及制品的制备

GB/T 5048 防潮包装

GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法

GB 15346 化学试剂 包装及标志

JJF 1070 定量包装商品净含量计量检验规则

国家市场监督管理总局令第 70 号《定量包装商品计量监督管理办法》

《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

肝素 heparin

一种多聚粘多糖，体内合成并贮存于哺乳动物多种组织，特别是肝脏、肺和黏膜的肥大细胞中。

3.2

肝素钠 heparin sodium

钠盐形式的肝素，可供更稳定的保存。易溶于水，生理盐以及缓冲液。

4 技术要求

4.1 感官指标

应符合表 1 的规定。

表 1 感官指标

项目	要求
色泽	白色
气味	具有产品应有的气味
性状	粉末
杂质	无肉眼可见外来杂质

4.2 理化指标

应符合表 2 的规定。

表 2 理化指标

项目	指标
干燥失重/%	<10
pH	6.0~8.0
蛋白质/%	≤0.5
效价/(U/mg)	≥150
比旋度/°	≥35
吸光度(260 nm)	合格
水溶液澄清度与颜色	合格
总氮量/%	1.3~2.5
钠质里分数/%	10.5~13.5
重金属含量/(mg/kg)	≤30
炽灼残渣/%	28.0~41.0

4.3 微生物限量

应符合表 3 的规定。

表 3 微生物限量

项目	指标
菌落总数/(CFU/g)	≤1 000
霉菌和酵母菌/(CFU/g)	≤100

4.4 净含量

应符合国家市场监督管理总局令第 70 号《定量包装商品计量监督管理办法》的规定。

5 试验方法

5.1 一般规定

除另有规定外，本章所用标准滴定溶液、标准溶液、制剂及制品，均按 GB/T 601、GB/T 602、GB/T 603 的规定制备，试验用水应符合 GB/T 6682 中三级水规格的规定，样品称重应精确至 0.01 g。

5.2 感官指标

自然光线或日光灯照射下，目测、鼻嗅检验。

5.3 理化指标

5.3.1 干燥失重

按《中华人民共和国药典》（2020年版）中通则 0831 “干燥失重测定法”进行测定。

5.3.2 pH

称取 0.1 g 样品，溶于 10 mL 三级水中，按《中华人民共和国药典》（2020年版）中通则 0631 “pH 值测定法”进行测定。

5.3.3 蛋白质

取适量样品，加水溶解并定量稀释制成浓度为 30 mg/mL 溶液，以牛血清蛋白对照，按《中华人民共和国药典》（2020年版）中通则 0731 “蛋白质含量测定法第二法”进行测定。

5.3.4 效价

5.3.4.1 原理

通过观测、对比样品与标准品对绵羊血浆的抗凝性能，测算出样品的效价。

5.3.4.2 仪器、用具与试剂

恒温水浴锅、试管架、10 mL 具塞试管、100 μ L 或 250 μ L 微量进样器、10 mL 刻度吸管、2 mL 刻度吸管、1 mL 可调式加液器、20 mL 带塞样瓶、0.9% 氯化钠溶液、0.25% 氯化钙溶液、经过标定的绵羊血浆、8.0 U/mL 肝素钠标准溶液、计时器。

5.3.4.3 试剂配制

5.3.4.3.1 0.9% 氯化钠溶液：精密称定 9 g 分析纯无水氯化钠，用蒸馏水定量溶解于 1 000 mL 容量瓶中，充分摇匀备用。

5.3.4.3.2 0.25% 氯化钙溶液：精密称定 2.5 g 分析纯无水氯化钙，用 0.9% 氯化钠溶液定量溶解于 1 000 mL 容量瓶中，充分摇匀备用。

5.3.4.4 操作步骤

5.3.4.4.1 取样

根据实际生产情况，一般酶解液、洗涤液、沉淀废液取样量为 8 mL $\pm$ 2 mL，吸附废液取样量为 20 mL $\pm$ 2 mL。特殊情况可适量多取，取样应均匀、有代表性。

5.3.4.4.2 样品检测

按以下步骤进行样品检测：

- 将试管摆放在试管架上；
- 用 100 μ L 微量进样器取 8.0 U/mL 肝素钠标准溶液，加标准品之前，用标准液冲洗进样器两次，根据标定的血浆灵敏度 n ，分别按 $(n-20)$ μ L、 $(n-10)$ μ L、 n μ L、 $(n+10)$ μ L、 $(n+20)$ μ L 的量加入一排 5 支 10 mL 具塞试管中，作为标准溶液的浓度梯度；
- 酶解液、洗涤液、沉淀废液进样：用同一个进样器取供试液，取之前先用供试液将进样器冲洗三次，然后再按 $(n-20)$ μ L、 $(n-10)$ μ L、 n μ L、 $(n+10)$ μ L、 $(n+20)$ μ L 的量加入另一排 5 支 10 mL 具塞试管中，作为供试液浓度梯度；
- 吸附废液进样：用 2 mL 刻度吸管取供试液，取之前先用供试液将刻度吸管冲洗三次，然后再按 600 μ L、800 μ L、1 000 μ L、1 200 μ L、1 400 μ L 进样量加入另一排 5 支 10 mL 具塞试管中，作为供试液浓度梯度；

注：加样时应精确，不得有气泡产生。

- 在上述各试管中，用 10 mL 刻度吸管依次加入处理好的绵羊血浆，加入前用血浆在吸管内来回冲洗三遍，以保证加入的血浆浓度的均一性，加入顺序为从量多到量少的方向进行；
- 用 1 mL 可调式加液器依次加入 0.8 mL 的 0.25 (w/v) 氯化钙溶液，加入的顺序为从样品量多到量少的方向。加完后盖紧瓶盖立即摇匀，摇时从样品量少到量多的方向进行；逐一摇动时不得有气泡产生，同时让试管内壁全部润湿；

- g) 将试管架放入 $37\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴锅中, 开始计时; 在保温过程中, 30 min 左右拿出观察, 若 5 支试管全凝表示效价估高 (在 $n+20$ 或 1400 的后面补), 如果 5 支试管一管都没有凝表示效价估低 (在 $n-20$ 或 600 前面补), 这时应补做试验, 一般情况下补做 5 管;
- h) 试管在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴锅中保温 $60\text{ min}\pm 1\text{ min}$ 后取出, 观察各试管中血浆凝固情况, 若一组试验样品同时有 0 和 1 的状态, 则试验成功。然后根据血浆凝固情况判断结果;
- i) 供试品的凝固状态见表 4;

表 4 供试品的凝固状态

凝固点	凝固状态
1	100% 的凝固
1/4	25% 的凝固
1/2	50% 的凝固
3/4	75% 的凝固
0	不凝固

- j) 根据标准品的凝固点确定供试品 1-0 的凝固范围, 再将其分成 5 个点: 1、3/4、1/2、1/4、0, 观察凝固状态在哪个点上, 当其凝固在 3/4 点上, 就在该点的样品体积上加 (进样间隔/4) 便是该供试品的凝固点; 若其凝固点在 1/2 点上, 该点的样品体积就是供试品的凝固点; 若其凝固在 1/4 点上, 就在该点的样品体积上减 (进样间隔/4) 便是该供试品的凝固点。

5.3.4.5 结果计算

待测样品实际效价 (U/mg) = (标准品的凝固点/供试品的凝固点) $\times 8$

5.3.5 比旋度

配置 40 mg/mL 水溶液, 按《中华人民共和国药典》(2020年版) 中通则 0621 “旋光测定法” 进行测定。

5.3.6 吸光度

称取 40 mg 试样溶于 10 mL 三级水中, 配制成 0.4% 的溶液, 按《中华人民共和国药典》(2020年版) 中通则 0401 “紫外-可见分光光度法” 进行测定。在 260 nm 波长处进行测定, 260 nm 波长处吸光度不大于 0.150 为合格。

5.3.7 水溶液澄清度与颜色

将 0.5 g 样品溶于 10 mL 纯水中, 溶液应澄清无色。如显浑浊, 按《中华人民共和国药典》(2020年版) 中通则 0401 “紫外-可见分光光度法” 在 640 nm 波长下测量, 溶液吸光度应小于 0.018。如显色, 与《中华人民共和国药典》(2020年版) 通则 0901 第一法中的黄色 1 号标准比色液比较, 颜色不得更深。

5.3.8 总氮量

按《中华人民共和国药典》(2020年版) 中通则 0704 “氮测定第二法” 进行测定。

5.3.9 钠质量分数

按《中华人民共和国药典》(2020年版) 中通则 0406 “原子吸收分光光度法” 在 330.3 nm 波长下进行测定。

5.3.10 重金属含量

按《中华人民共和国药典》(2020年版) 中通则 0821 “重金属检查第二法” 进行测定。

5.3.11 炽灼残渣

称取 2.0 g 样品，精确至 0.2 mg，按《中华人民共和国药典》（2020年版）中通则 0814 “炽灼残渣检查法”进行测定。

5.4 微生物限量

按《中华人民共和国药典》（2020年版）中通则 1100 “生物检查法”进行测定，检测菌落总数、霉菌和酵母菌数量。

5.5 净含量

按 JJF 1070 的规定进行。

6 检验规则

6.1 检验分类

产品检验分为出厂检验和型式检验。

6.2 组批和抽样

经粉碎、混合所得的均匀一致包装的产品为一批。每批产品随机抽样，最低不应少于 4 g。

6.3 出厂检验

6.3.1 产品出厂前，应由生产企业的检验部门按本文件规定进行逐批检验，检验合格并附质量合格证明后方可出厂。

6.3.2 出厂检验项目包括本文件中的感官指标、效价和净含量。

6.4 型式检验

6.4.1 一般情况下，型式检验每半年进行一次。有下列情况之一时，也应进行型式检验：

- a) 产品定型投产时；
- b) 主要原辅料、工艺、设备发生变化，可能影响产品质量时；
- c) 停产 3 个月以上，重新恢复生产时；
- d) 出厂检验结果与上次型式检验有较大差异；
- e) 国家质量监督机构提出要求时。

6.5 判定规则

检验项目全部符合本文件要求时，该批次判为合格。若有一项或一项以上项目不合格本文件要求时，在同批产品中加倍抽样进行复检，复检结果合格，则该批次判为合格品。若复检结果中仍有一项或一项以上不符合本文件要求时，则该批次判为不合格。

7 标志、包装、运输、贮存

7.1 标志

7.1.1 产品销售包装的标志应符合 GB 15346 的规定，应明确标明产品名称、主要成分、执行标准号、生产厂及地址、生产日期、批号、保质期等。

7.1.2 产品运输包装应标明产品名称、生产厂及地址、净重、毛重、规格数量、生产日期、保质期、执行标准号及符合 GB/T 191 规定的包装储运图示标志。

7.2 包装

产品宜采用专用塑料袋双层密封包装，应符合 GB/T 5048 的规定。

7.3 运输

7.3.1 产品运输工具应清洁无污染，运输产品时应避免日晒、雨淋，不得与有毒、有害、有异味或可能影响产品质量的物品混装混运。

7.3.2 搬运时应轻拿轻放，禁止扔摔、撞击、挤压。

7.4 贮存

产品应贮存在阴凉、通风、干燥的成品库中，应离地不少于 10 cm，离墙不少于 20 cm 存放。不得与有毒、有害、有异味、易挥发、易腐蚀的物品混贮。

8 保质期

在符合本文件的运输贮存条件下，产品保质期按包装标注执行。
