

SN

中华人民共和国出入境检验检疫行业标准

SN/T 2023—2007

出口肝素钠检验检疫规程

Protocol of inspection and quarantine for exporting heparin sodium

2007-12-24 发布

2008-07-01 实施

中华人民共和国
国家质量监督检验检疫总局 发布

前 言

本标准的附录 A 为规范性附录。

本标准由国家认证认可监督管理委员会提出并归口。

本标准起草单位：中华人民共和国上海出入境检验检疫局。

本标准主要起草人：邬宝官、李树清、王忠宽、陈志飞、王巧全。

本标准系首次发布的出入境检验检疫行业标准。

出口肝素钠检验检疫规程

1 范围

本标准规定了出口肝素钠的检验检疫方法。

本标准适用于出口肝素钠粗品、外用精品和注射用精品的检验检疫。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件，其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本标准，然而，鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件，其最新版本适应用于本标准。

GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法(neq ISO 3696)

SN/T 1119 进口动物源性饲料中牛羊源性成分检测 PCR 方法

《中华人民共和国药典》(2005 年版二部)

3 术语、定义和缩略语

3.1 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1.1

肝素钠 heparin sodium

自猪的肠粘膜中提取的硫酸氨基葡萄糖的钠盐，具有延长血凝时间的粘多糖类物质。

3.1.2

批 batch

采用基本相同的原料，使用同一制造工艺，同一次生产出品质均匀一致，包装一致的产品为一批。

3.1.3

细菌内毒素 bacterial endotoxins

由某些特定细菌产生并在该细菌细胞裂变时释放出来的一种毒素。

3.2 缩略语

下列缩略语适用于本标准。

3.2.1

EU Endotoxin Unit

内毒素单位。

3.2.2

nkat nanokatalytic

凝血因子 Xa 的活性单位。

3.2.3

S-2222 N-Benzoyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-glycyl-L-arginine-p-nitroaniline hydrochloride and its-methyl ester

N-苯甲酰-L-异白氨酸-L-谷氨酰(O-甲基)甘氨酸-L-精氨酸对硝基苯胺盐酸盐。

3.2.4

U Unit

肝素效价单位。

4 检疫检验

4.1 肝素钠原料的要求

- 4.1.1 屠宰的生猪应来自非疫区、经官方有效监控的规模化、集约化饲养场。
- 4.1.2 生猪在官方有效监控的屠宰场屠宰,并且经宰前、宰后检疫合格。
- 4.1.3 制造肝素钠粗品的猪原肠具有官方签发的动物产品检疫合格证书。
- 4.1.4 肝素钠粗品加工企业的加工过程应符合我国的兽医卫生要求。
- 4.1.5 如果进口国要求不含牛、羊源性成分,按 SN/T 1119 进行检测。

4.2 采样

出口肝素钠实行批批无菌采样。

4.3 水

实验室用水按 GB/T 6682 中实验室用水的规格要求。

4.4 粗品检疫检验项目

4.4.1 效价测定

按《中华人民共和国药典》中附录ⅪD“肝素生物测定法”进行测定。比较肝素标准品与样品延长新鲜兔血或兔、猪血浆凝结时间的作用,以测定供试品的效价。按干燥品计算,不得少于 60 U/mg。如果进口国有特殊要求的,应符合进口国的要求。

4.4.2 干燥失重

按《中华人民共和国药典》中附录ⅧL“干燥失重测定法”测定。取样品 1 g,置五氧化二磷干燥器内,在 60℃减压干燥至恒重,减失重量不得超过 12%。

4.5 外用精品检疫检验项目

4.5.1 性状

冻干成品应为白色或类白色粉末,易溶解于水。

4.5.2 鉴别

4.5.2.1 比旋度

精确称取样品,加水溶解并定量成 40 mg/mL 溶液,按《中华人民共和国药典》中附录ⅥE“旋光度测定法”进行测定,比旋度应不小于+35°。

4.5.2.2 电泳试验

取样品和肝素标准品,分别加水配制成 2.5 mg/mL 溶液,按《中华人民共和国药典》中附录 V F 第三法“琼脂糖凝胶电泳法”进行试验,样品和标准品所显斑点的迁移距离之比应为 0.9~1.1。

4.5.2.3 钠离子定性试验

按《中华人民共和国药典》中附录Ⅲ一般鉴别试验中“钠盐鉴别方法”进行试验,应为钠盐。

4.5.3 酸碱度

取样品 0.1 g,加水 10 mL 溶解成 1%溶液,按《中华人民共和国药典》中附录ⅥH“pH 值测定法”进行测定,pH 值应为 5.0~7.5。如果进口国有特殊要求的,应符合进口国的要求。

4.5.4 溶解度

1 份样品应完全溶解于 2.5 份水中。

4.5.5 溶液的澄清度与颜色

取样品 0.5 g,加水 10 mL 溶解后,溶液应澄清无色;如显混浊,按《中华人民共和国药典》中附录ⅣA“紫外-可见分光光度法”在 640 nm 处测定。吸光度不得大于 0.018;如显色,与《中华人民共和国药典》中附录ⅨA 第一法中的黄色 1 号标准比色液比较,不得更深。

4.5.6 吸光度

将样品 40 mg 用水 10 mL 配制成 0.4%(质量浓度)的溶液,按《中华人民共和国药典》中附录ⅣA

“紫外-可见分光光度法”检测,在 260 nm 波长处,其吸光度不得大于 0.20;在 280 nm 波长处,其吸光度不得大于 0.15。如果进口国有特殊要求的,应符合进口国的要求。

4.5.7 干燥失重

按照 4.4.2 测定。减失重量不得超过 8.0%。

4.5.8 蛋白质

将样品用无二氧化碳的水配制成 1% (质量浓度) 溶液,取 20% 的三氯乙酸溶液 0.25 mL~1 mL 样品溶液中,不得产生沉淀或浑浊。

4.5.9 重金属

按《中华人民共和国药典》中附录 VIII H“重金属检查第二法”检测,含重金属不得超过 30 mg/kg。如果进口国有特殊要求的,应符合进口国的要求。

4.5.10 总氮量

按《中华人民共和国药典》中附录 VII D“氮测定第二法”检测,按干燥品计算,总含氮量应为 1.3%~2.5%。如果进口国有特殊要求的,应符合进口国的要求。

4.5.11 硫

按《中华人民共和国药典》中附录 VII C“氧瓶燃烧法”进行测定。按干燥品计算,含硫量不得少于 10%。

4.5.12 炽灼残渣

取样品 0.5 g,按《中华人民共和国药典》中附录 VIII N“炽灼残渣检查法”进行检测,遗留残渣应为 28.0%~41%。如果进口国有特殊要求的,应符合进口国的要求。

4.5.13 钠含量

精确称取 50 mg 样品,溶解于 0.1 mol/L 盐酸(含 1.27 mg/mL 氯化铯)中,并用此液定容至 100 mL。标准钠溶液也用 0.1 mol/L 盐酸(含 1.27 mg/mL 氯化铯)配制成 25 mg/L、50 mg/L 和 75 mg/L 的浓度。按《中华人民共和国药典》中附录 IV D“原子吸收分光光度法”在 330.3 nm 处进行测定。钠含量应为 9.5%~12.5%。

4.5.14 微生物限度检测

称取样品 10 g,加 pH7 无菌氯化钠-蛋白胍缓冲液 100 mL,混匀作为 1:10 的供试液。按《中华人民共和国药典》中附录 XII J“微生物限度检查法”进行检测。根据进口国的要求,检测微生物项目。

4.5.15 效价测定

按照 4.4.1 测定。按干燥品计算,效价不得少于 150 U/mg。测得的结果应为标示量的 91%~110%。如果进口国有特殊要求的,应符合进口国的要求。

4.5.16 抗 Xa 因子活性

测定检测方法见附录 A。抗 Xa 因子活性与肝素钠效价比应为 80%~120%。

4.6 注射用精品检疫检验项目

按照 4.5 要求的项目检测,但减失重量不得超过 5.0%。此外,还进行下列项目的检测。

4.6.1 热源

称取样品,用氯化钠注射液配制成 1 000 U/mL 的溶液,按 2 mL/kg 体重静脉注射家兔。按《中华人民共和国药典》中附录 XII D“热源检测法”进行测定。在初试的 3 只家兔中,体温升高均低于 0.6℃,并且 3 只家兔体温升高总和低于 1.4℃;或在复试的 5 只家兔中,体温升高 0.6℃ 或 0.6℃ 以上的家兔不超过 1 只,而且初试、复试合并 8 只家兔的体温升高总和为 3.5℃ 或 3.5℃ 以下,均判为供试品的热原检查符合规定。

4.6.2 细菌内毒素

按《中华人民共和国药典》中附录 XII E“细菌内毒素检查法”,利用鲎试剂检测细菌内毒素。每单位肝素钠中内毒素的含量应小于 0.015 EU。如果进口国有特殊要求的,应符合进口国的要求。

4.7 结果判定

肝素钠样品符合检验检疫要求,判为合格,允许出口。

5 签发证书

肝素钠经检验检疫合格后,签发兽医卫生证书。

附 录 A
(规范性附录)
抗 Xa 因子活性测定方法

A.1 溶液的配制**A.1.1 pH8.4 缓冲液**

称取三羟甲基氨基甲烷(tris), 乙二胺四乙酸(EDTA)和氯化钠各适量, 用 0.1% 聚乙二醇 6 000 水溶液溶解, 混匀, 使溶液中各组分浓度为三羟甲基氨基甲烷 0.050 mol/L, 乙二胺四乙酸 0.007 5 mol/L 和氯化钠 0.175 mol/L, pH 值为 8.4, 如有偏差, 可用 1 mol/L 氢氧化钠或 1 mol/L 盐酸, 调节 pH 至 8.4。

A.1.2 抗凝血酶Ⅲ溶液

精确称取抗凝血酶Ⅲ, 用 pH8.4 缓冲液稀释成 1 U/mL 抗凝血酶Ⅲ溶液。使用前经 37℃ 预温 15 min。

A.1.3 Xa 因子溶液

精确称取 Xa 因子, 用 pH8.4 缓冲液稀释成 20 nkat/mL。使用前经 37℃ 预温 15 min。

A.1.4 发色底物溶液

精确称取发色底物 S-2222, 用水稀释成含有 2.5 mmol/L 的溶液。使用前经 37℃ 预温 15 min。

A.1.5 终止反应溶液

20% 乙酸。

A.1.6 标准溶液

精确称取肝素钠标准品, 用 pH8.4 缓冲液稀释成 0.312 U/mL、0.25 U/mL、0.188 U/mL、0.125 U/mL、0.062 5 U/mL。

A.1.7 样品溶液: 精确称取样品适量, 用 pH8.4 缓冲液稀释成和标准品相同浓度的溶液。

A.2 吸光度的测定步骤

取试管编号, 依次加入 100 μL 抗凝血酶Ⅲ溶液, 100 μL 标准溶液(或样品溶液, 或 pH8.4 缓冲液), 600 μL pH8.4 缓冲液, 混匀, 37℃ 水浴 2 min。加入 100 μL Xa 因子溶液, 混匀, 37℃ 水浴 2 min。加入 100 μL S-2222 溶液, 37℃ 水浴 2 min。立即拿出水浴, 在 405 nm 处测各管吸光值。pH8.4 缓冲液作为空白对照, 每个试验做两个重复。

A.3 计算

以标准溶液和样品溶液吸光值的对数为 Y 轴, 标准溶液与样品溶液的浓度为 X 轴, 绘制标准曲线。并使用最小二乘法作线性回归分析。分别建立回归直线及斜率。用式(A.1)计算肝素钠样品抗凝血因子 Xa 的活性。

$$M = P \times \frac{S_T}{S_S} \dots\dots\dots (A.1)$$

式中:

M——肝素钠样品抗凝血因子 Xa 的活性;

P——肝素钠标准品抗凝血因子 Xa 的活性;

S_T——样品回归线的斜率;

S_S——标准品回归线的斜率。

中华人民共和国出入境检验检疫
行 业 标 准
出口肝素钠检验检疫规程
SN/T 2023—2007

*

中国标准出版社出版
北京复兴门外三里河北街16号
邮政编码:100045

网址 www.spc.net.cn

电话:68523946 68517548

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷

*

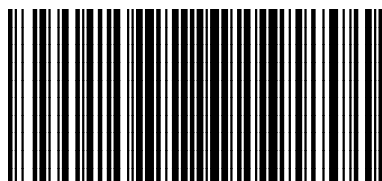
开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 10 千字

2008年3月第一版 2008年3月第一次印刷

印数 1—2 000

*

书号: 155066·2-18497 定价 8.00 元



SN/T 2023-2007