



团 体 标 准

T/CSBM 0061—2025

医疗器械用四氢甲基嘧啶羧酸

Ectoin for medical device

2025-09-16 发布

2026-03-01 实施

中国生物材料学会 发 布
中国标准出版社 出 版

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。

本文件由华熙生物科技股份有限公司提出。

本文件由中国生物材料学会标准工作委员会归口。

本文件起草单位：华熙生物科技股份有限公司、南京恒道医药科技股份有限公司、陕西巨子生物技术有限公司、陕西佰傲再生医学有限公司、湖南可孚医疗设备有限公司、常州百瑞吉生物医药股份有限公司。

本文件主要起草人：石艳丽、王东方、赵方方、任月辉、韩超、曾艳艳、肖萌、李美颜。

医疗器械用四氢甲基嘧啶羧酸

1 范围

本文件规定了医疗器械级原料四氢甲基嘧啶羧酸的要求、检验规则、标志、包装、运输、贮存、有效,描述了相应的试验方法。

本文件适用于微生物发酵制得的用作医疗器械的四氢甲基嘧啶羧酸。

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 6679 固体化工产品采样通则

GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法

GB 7718 食品安全国家标准 预包装食品标签通则

中华人民共和国药典(2025年版)四部

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

四氢甲基嘧啶羧酸 **ectoine**

依克多因

一种环状氨基酸,易溶于水,溶解于甲醇,微溶于乙醇。

4 分子式、CAS号、相对分子质量、结构式

4.1 分子式

$C_6H_{10}O_2N_2$

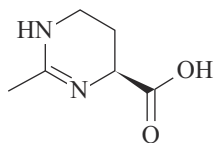
4.2 CAS号

96702-03-3

4.3 相对分子质量

142.16

4.4 结构式



5 要求

5.1 性状

白色或类白色晶体或粉末。

5.2 鉴别

5.2.1 试样红外光谱图应与对照品谱图一致,见附录 A。

5.2.2 按 6.4 进行试验,试样的保留时间与对照品保留时间一致。

5.3 含量

按 6.4 进行试验,试样含量应不小于 98%,见附录 B。

5.4 溶液澄清度

按 6.5 进行试验,溶液应澄清,在 600 nm 波长处测定吸光度值 $A_{600\text{ nm}}$,应不大于 0.01。

5.5 pH

按 6.6 进行试验,pH 应为 6.0~8.0。

5.6 蛋白质含量

按 6.7 进行试验,试样蛋白质含量不应超过 0.1%。

5.7 氯化物含量

按 6.8 进行试验,试样氯化物含量不应超过 0.05%。

5.8 核酸

按 6.9 进行试验,在 260 nm 波长处测定吸光度值 $A_{260\text{ nm}}$,应不大于 0.5。

5.9 铁含量

按 6.10 进行试验,试样铁含量应不超过 30×10^{-6} 。

5.10 干燥失重

按 6.11 进行试验,试样干燥失重不应超过 1.0%。

5.11 炽灼残渣

按 6.12 进行试验,试样炽灼残渣不应超过 0.2%。

5.12 细菌内毒素

按 6.13 进行试验,试样细菌内毒素含量应小于 0.1 EU/mg。

5.13 微生物限度

每 1 g 试样中,需氧菌总数不应超过 100 CFU,霉菌和酵母菌总数不应超过 50 CFU,金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和大肠埃希菌不应检出。

6 试验方法

6.1 一般要求

除非另有说明,在分析中仅使用确认为分析纯及以上级别的试剂和符合 GB/T 6682 三级或以上的
水。试剂溶液未指明用何种溶液配制时,均指用水配制。

6.2 性状

取试样适量,在自然光下目视观察。

6.3 鉴别

取干燥的试样 2 mg~3 mg,置玛瑙研钵中研细,加 200 mg~300 mg 溴化钾,研细,将样品分散均匀,
压片;不加试样,同法制备空白片,取干燥的对照品 2 mg~3 mg,同法制备对照品片。

6.4 含量

6.4.1 仪器

6.4.1.1 电子天平,精度 0.01 mg。

6.4.1.2 高效液相色谱仪,紫外检测器。

6.4.1.3 C18 色谱柱,填料粒径 5 μ m,4.6 mm(内径) $\times$ 250 mm,或其他等效色谱柱。

6.4.2 试剂

6.4.2.1 水,为符合 GB/T 6682 的一级水。

6.4.2.2 四氢甲基嘧啶羧酸对照品。

6.4.2.3 乙腈,色谱纯。

6.4.3 色谱参考条件

6.4.3.1 流动相:水:乙腈=95:5(体积比)。

6.4.3.2 流速:0.6 mL/min。

6.4.3.3 检测波长:210 nm。

6.4.3.4 进样量:20 μ L。

6.4.3.5 柱温:35 $^{\circ}$ C。

6.4.4 溶液配制

6.4.4.1 标准溶液制备

称取经 105℃干燥恒重的四氢甲基嘧啶羧酸对照品 0.050 g(称准至 0.000 01 g)至 50 mL 容量瓶中,用水溶解并定容至刻度,摇匀。将上述溶液稀释 100 倍,得到 0.01 mg/mL 对照品溶液,色谱分析前经 0.22 μm 滤膜过滤。

6.4.4.2 试样溶液制备

称取试样 0.050 g(称准至 0.000 01 g)至 50 mL 容量瓶中,用水溶解并定容至刻度,摇匀。将上述溶液稀释 100 倍,得到 0.01 mg/mL 试样溶液,色谱分析前经 0.22 μm 滤膜过滤。试样溶液平行制备两份。

6.4.5 测定

取标准溶液,按照 6.4.3 色谱条件连续进样 6 次,记录色谱图。计算连续进样 6 次所测得四氢甲基嘧啶羧酸峰面积的相对标准偏差。连续进样 6 次所测得四氢甲基嘧啶羧酸峰面积的相对标准偏差 RSD ≤2.0%,理论塔板数大于 3 000。取试样溶液按照 6.4.3 色谱条件进样,记录色谱图。以外标一点法计算试样中四氢甲基嘧啶羧酸含量。

6.4.6 结果计算

试样中四氢甲基嘧啶羧酸的含量计算公式为:

$$X = \frac{A_i \times W_s \times C \times V}{A_s \times W_i \times (1 - h) \times V_s} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中:

A_i ——试样中四氢甲基嘧啶羧酸的峰面积;

W_s ——四氢甲基嘧啶羧酸对照品的质量,单位为克(g);

C ——四氢甲基嘧啶羧酸对照品纯度,%;

V ——四氢甲基嘧啶羧酸的稀释体积,单位为毫升(mL);

A_s ——四氢甲基嘧啶羧酸对照品的峰面积;

W_i ——四氢甲基嘧啶羧酸的称样量,单位为克(g);

h ——四氢甲基嘧啶羧酸的干燥失重,%;

V_s ——四氢甲基嘧啶羧酸对照品的稀释体积,单位为毫升(mL)。

6.4.7 精密度

两次独立测定结果允许相对偏差不应大于 2%。

6.5 溶液澄清度

6.5.1 仪器

6.5.1.1 紫外可见分光光度计。

6.5.1.2 电子天平(精度 0.1 mg)。

6.5.2 检测条件

波长:600 nm。

6.5.3 溶液的制备

取试样精密称量,相当于 1.0 g 干品,以干燥失重 h_0 计算,应称样量为 $\frac{1.0}{1-h_0}$ g,加水溶解至 50 mL。

6.5.4 观察与测定

6.5.4.1 观察溶液澄清度

在自然光下,以黑色为背景,从上向下垂直观察,溶液的澄清度与同体积的溶剂相当,即表示澄清。

6.5.4.2 溶液吸光度测定

以水作空白,按《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 0401 紫外-可见分光光度法,在 600 nm 波长处测定溶液的吸光度。

6.6 pH

6.6.1 仪器

6.6.1.1 酸度计,精度小于或等于 0.01。

6.6.1.2 电子天平,精度 0.01 g。

6.6.2 试样溶液

称取试样 2.0 g,置锥形瓶中,加新沸冷水 100 mL 和用新沸冷水冲洗后的磁子,于磁力搅拌器上搅拌,通过目视确认透明,完全溶解为均一溶液后停止。

6.6.3 测定

按《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 0631 测定。

6.7 蛋白质含量

6.7.1 仪器

6.7.1.1 紫外可见分光光度计。

6.7.1.2 电子天平(精度 0.01 mg)。

6.7.1.3 移液器。

6.7.1.4 秒表。

6.7.1.5 具塞试管(15 mL)。

6.7.1.6 漩涡混合器。

6.7.2 试液制备

6.7.2.1 试液配制

6.7.2.1.1 碱性铜试液

称取氢氧化钠 10 g,碳酸钠 50 g,加水 400 mL 使之溶解,作为甲液;称取酒石酸钾 0.5 g,加水 50 mL 使之溶解,称取硫酸铜 0.25 g,加水 30 mL 使之溶解,将两液混合作为乙液。临用前,合并甲、乙液,并加水至 500 mL。以上试液临用现配。

6.7.2.1.2 福林试液

取钨酸钠 100 g 与钼酸钠 25 g,加水 700 mL、85% 磷酸 50 mL、盐酸 100 mL,置烧瓶中,缓缓加热回流 10 h,放冷,再加硫酸锂 150 g、水 50 mL、溴液数滴,煮沸约 15 min,至溴除尽,放冷至室温,加水至 1 000 mL。滤液作为贮备液,置棕色瓶中,于冰箱中 2℃~8℃保存。或购买商业用试剂。临用前,取贮备液,与水按 1:15 稀释,混匀,即得。

6.7.2.2 牛血清白蛋白标准溶液的制备

取血清白蛋白(牛)对照品或蛋白质含量测定国家对照品,加水溶解并制成质量浓度为 200 μg/mL 的溶液,摇匀,作为贮备液。临用前精密量取贮备液 5.0 mL,置 20 mL 容量瓶中,加水制成质量浓度为 50 μg/mL 的溶液,摇匀。

6.7.2.3 标准曲线的制备

试剂添加量见表 1。

表 1 试剂添加量

试管编号	空白	1#	2#	3#	4#	5#
对照溶液	0 mL	0.2 mL	0.4 mL	0.6 mL	0.8 mL	1.0 mL
水	2.0 mL	0.8 mL	0.6 mL	0.4 mL	0.2 mL	0 mL
碱性酒石酸铜试液	2.0 mL	1.0 mL	1.0 mL	1.0 mL	1.0 mL	1.0 mL
福林试液	8.0 mL	4.0 mL	4.0 mL	4.0 mL	4.0 mL	4.0 mL

加入碱性铜试液混匀后,放置 10 min,加入福林试液混匀后,放置 30 min。对照溶液质量浓度计算公式为:

$$C_i = \frac{M \times 1\,000 \times \text{对照品含量}}{V_{\text{贮备液}}} \times \frac{5}{20} \times \frac{V_{\text{对照品溶液}}}{1.0} \dots\dots\dots (2)$$

式中:

- C_i ——对照溶液的质量浓度,单位为微克每毫升(μg/mL);
- M ——称取的对照品(如牛血清白蛋白对照品)的质量,单位为克(g);
- $V_{\text{对照品溶液}}$ ——配制对照品贮备液时的定容体积,单位为毫升(mL);
- $V_{\text{贮备液}}$ ——配制对照品贮备液时的定容体积,单位为毫升(mL)。

6.7.3 供试品溶液的制备

精确称取试样约 40 mg(W)于具塞试管中,加水 1.0 mL 溶解,加塞,24 h 内测定。试样溶液平行制备两管。

6.7.4 测定

取供试样溶液 1.0 mL,加碱性铜试液 1.0 mL,混匀,放置 10 min,加福林试液 4.0 mL,混匀,放置 30 min,按《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 0731 紫外-可见分光光度法,在 650 nm 波长处测定吸光度,以牛血清白蛋白的浓度与吸光度,从仪器上显示回归方程及相关系数(要求 $r>0.990$)。由回归方程得蛋白质的质量浓度 $C(\mu\text{g/mL})$,根据稀释倍数计算样品中蛋白质的含量。

6.7.5 计算

蛋白质含量计算公式为：

$$P_r = \frac{C \times 1.0}{W \times (1 - h) \times 10^5} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (3)$$

式中：

P_r ——蛋白质含量；

C ——由回归方程得到的蛋白质的质量浓度，单位为微克每毫升($\mu\text{g/mL}$)；

W ——称取试样质量，单位为克(g)；

h ——试样的干燥失重，%；

6.7.6 结果报告

两个平行测定结果相对偏差不应超过 15%。以平行测定结果的平均值报告，结果表示到小数点后两位。

6.8 氯化物

称取试样 0.1 g，置 25 mL 纳氏比色管中，加水 15 mL 溶解，按《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 0801 测定。

6.9 核酸

取 6.5.3 制备的溶液，以水作空白，按《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 0401 紫外-可见分光光度法在 260 nm 波长处测定溶液的吸光度。

6.10 铁含量

取试样 0.50 g，置 50 mL 纳氏比色管中，加水 40 mL 溶解，按《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 0807 测定。

6.11 干燥失重

6.11.1 仪器

6.11.1.1 电热鼓风干燥箱。

6.11.1.2 电子天平(精度 0.1 mg)。

6.11.2 测定

6.11.2.1 取试样约 1.0 g，置卤素水分测定仪托盘内。110℃测定 15 min，将仪器自动打印结果计为 h_0 。该结果仅用于溶液澄清度项目中供试品的称量。

6.11.2.2 取试样约 1.0 g，精密称定，按《中华人民共和国药典》(2020 年版)四部通则 0831，在 105℃干燥 6 h。该结果为最终报告结果及蛋白质和含量测定计算中的干燥失重。

6.11.3 炽灼残渣

6.11.3.1 仪器

6.11.3.1.1 箱式电阻炉。

6.11.3.1.2 电子天平(精度 0.1 mg)。

6.11.4 测定

取试样 2.0 g,精密称定,按《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 0841 测定。

6.12 细菌内毒素

用细菌内毒素检测用水配成 10 mg/mL 四氢甲基嘧啶羧酸溶液,按《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 1143 的方法测定。

6.13 微生物限度

按《中华人民共和国药典》(2025 年版)四部通则 1105 和 1106 规定的方法测定。

7 检验规则

7.1 批次

产品按批检验,以一次投料生产的产品为一批。

7.2 抽样

按 GB/T 6679 的规定进行,将所抽样品混合均匀后分成两份,其中一份用于检查,另一份留样备查。

7.3 出厂检验

每批产品应由生产企业的质量检验部门按本文件检验合格后附合格证明方可出厂。出厂检验项目为性状、鉴别、溶液外观、pH、蛋白质、氯化物、核酸、铁、干燥失重、炽灼残渣、细菌内毒素、需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、含量。

7.4 判定规则

检验项目全部符合本文件的规定,判该批产品为合格产品。微生物指标如有一项不符合本文件规定的要求,即判该批产品为不合格。除微生物指标外,其他项目检验结果如有一项及以上为不合格,应在同批产品中加倍抽样复检,以复检结果为准。若复检项目仍有一项不合格,则判该批产品为不合格品。

8 标志、包装、运输、贮存

8.1 标志

产品包装储运图示标志应符合 GB/T 191 的规定,标签应符合 GB 7718 的规定。应标明产品名称、净重、批号、生产日期、保质期、贮藏、生产厂名、厂址等。

8.2 包装

8.2.1 包装应采用适宜的包装,包装物和容器应整洁、卫生、无破损,确保四氢甲基嘧啶羧酸的安全性和有效性。

8.2.2 包装应牢固、防潮、整洁、美观、无异味,便于装卸、仓储和运输。

8.3 运输

8.3.1 运输工具应清洁卫生,不应与有毒、有害、有腐蚀性的含有异味的物品混装、混匀,运输过程中应

有遮盖物,避免受潮、暴晒。

8.3.2 搬运时应轻拿轻放,不应扔摔、撞击、挤压。

8.4 贮存

产品应密封,0℃~30℃下保存。

9 有效期

在符合本文件规定的运输和贮存条件下,产品在包装完整和未经启封情况下,有效期不少于 3 年。

附 录 A

(资料性)

四氢甲基嘧啶羧酸对照红外光谱

四氢甲基嘧啶羧酸对照红外光谱见图 A.1。

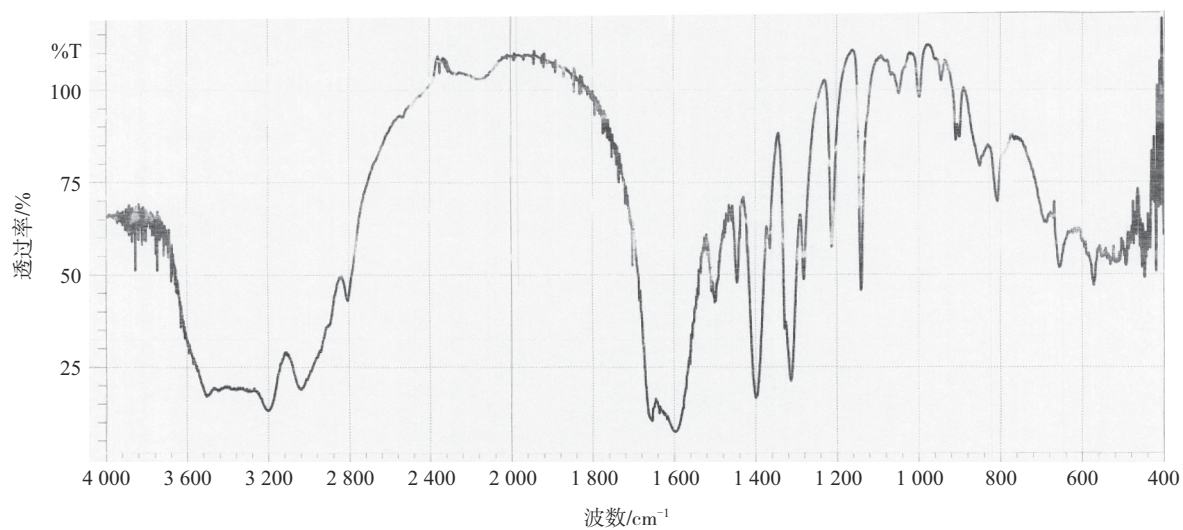


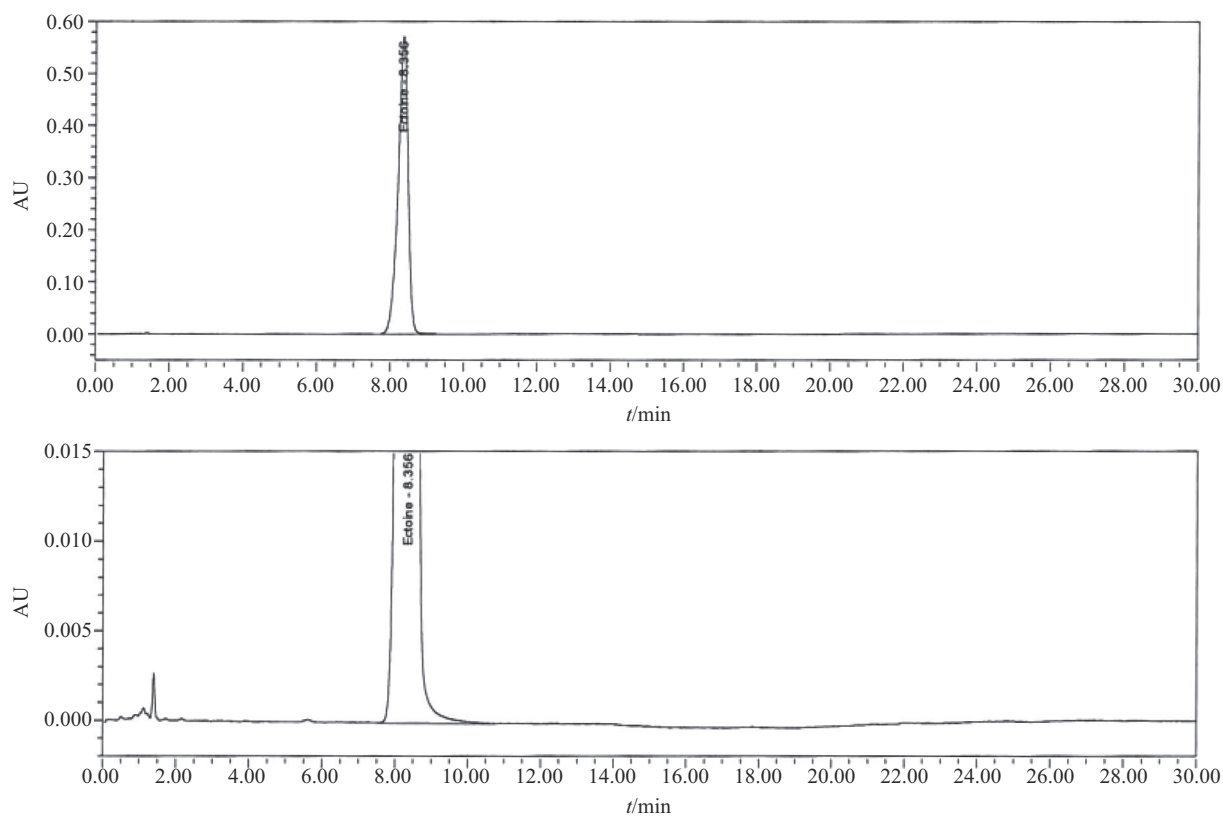
图 A.1 四氢甲基嘧啶羧酸对照红外光谱图

附 录 B

(资料性)

四氢甲基嘧啶羧酸标准品高效液相色谱

四氢甲基嘧啶羧酸标准品高效液相色谱见图B.1。



图B.1 四氢甲基嘧啶羧酸标准品高效液相色谱图