

# T/CSBM

团 体 标 准

T/CSBM 0056—2024

## 用于医疗器械的超支化聚赖氨酸

Hyperbranched polylysine for use in medical devices

2024 - 11 - 25 发布

2025 - 04 - 01 实施

中国生物材料学会 发布

## 目 次

前言 .....	II
引言 .....	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 试验方法 .....	3
6 稳定性 .....	4
7 生物学评价 .....	4
8 标志、装量、包装和灭菌方式、运输和贮存 .....	5
附录 A（规范性） 超支化聚赖氨酸核磁、红外谱图 .....	6
附录 B（规范性） 超支化聚赖氨酸分子量测定法（凝胶渗透色谱法） .....	8
附录 C（资料性） 超支化聚赖氨酸参考高效液相色谱图 .....	9
参考文献 .....	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。

本文件由中国生物材料学会提出。

本文件由中国生物材料学会团体标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：浙江大学、浙江大学绍兴研究院、浙江大学滨江研究院、浙江大学医学院附属口腔医院、上海交通大学医学院附属第九人民医院、博慧（浙江）生物技术有限责任公司、北京莱顿生物材料有限公司、常州百康特医疗器械有限公司、江苏创英医疗器械有限公司、四川医疗器械生物材料和制品检验中心、浙江省医疗器械检验研究院。

本文件主要起草人：高长有、董晓飞、朱旻、杨国利、沈育明、胡乔巨、徐向彩、张亚琼、王兆龙、何晓倩、席月、史俊宇、宋海清、谢黎黎、夏宇、宋洪广、戴晓东、杨明亮、钱晓锦、尹克云、王亚宁。

# 引 言

基于当前现有聚赖氨酸的产品标准，本文件规定了用于医疗器械的超支化聚赖氨酸的通用要求，旨在帮助评价医疗器械用超支化聚赖氨酸材料的安全性。

本文件概述了用于医疗器械的超支化聚赖氨酸的技术要求及其对应的测试方法，包括基本材料的物理、化学特性、微量元素及重金属含量、微生物限度、细菌内毒素和抑菌性能等评估，同时概述了几种有关超支化聚赖氨酸分子量、纯度的测试方法。本文件有助于开创超支化聚赖氨酸原料作为高分子材料并用于医疗器械市场的先河，弥补其空白，有助于规范、监督并促进其健康持续发展。

本文件所涉及的聚赖氨酸均非食品添加所用。

# 用于医疗器械的超支化聚赖氨酸

## 1 范围

本文件规定了用于医疗器械的超支化聚赖氨酸的要求、试验方法、稳定性、生物学评价、标志、包装量、包装和灭菌方式、运输和贮存。

本文件适用于作为医疗器械用的超支化聚赖氨酸。

## 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/T191 包装储运图示标志

GB/T 16886（所有部分） 医疗器械生物学评价

WS/T 650 抗菌和抑菌效果评价方法

YY/T 0615.1 标示“无菌”医疗器械的要求 第1部分：最终灭菌医疗器械的要求

YY/T 1630 医疗器械唯一标识基本要求

医疗器械说明书和标签管理规定（国家食品药品监督管理总局令 第6号）

中华人民共和国药典（2020年版 四部）（国家药监局 国家卫生健康委 2020年第78号）

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**超支化聚赖氨酸** hyperbranched polylysine

以赖氨酸为单体，通过缩合聚合而成的具有三维超支化结构的树枝状大分子。

## 4 要求

### 4.1 外观

无色至红棕色溶液或胶状粘稠液体，或白色/淡黄色冻干粉或海绵状固体。

### 4.2 理化性质

#### 4.2.1 鉴别

鉴别谱图应同时符合附录A提供的核磁谱图和红外谱图。

#### 4.2.2 水分

应符合制造商的要求。

#### 4.2.3 炽灼残渣

应 $\leq$ 1%。

#### 4.2.4 酸碱度

pH值为9.0~12.0。

#### 4.2.5 分子量及其分布

数均分子量 $>$ 1 kDa，多分散性指数1~3。

#### 4.2.6 纯度

干态纯度 $\geq$ 99%。

#### 4.3 抑菌效果

抑菌率 $\geq$ 90%。

#### 4.4 重金属及微量元素

##### 4.4.1 重金属总量

4.4.1.1 重金属总量（以铅计）应 $<$ 10  $\mu\text{g/g}$ 。

4.4.1.2 对未以铅计的金属或氧化物，其含量大于或等于0.1%时，宜备注列出，并附于包装中。

##### 4.4.2 微量元素含量

应符合表1的规定。

表1 微量元素含量

微量元素	含量
砷 (As) / ( $\mu\text{g/g}$ )	$<$ 2
汞 (Hg) / ( $\mu\text{g/g}$ )	$<$ 1
铅 (Pb) / ( $\mu\text{g/g}$ )	$<$ 3
镉 (Cd) / ( $\mu\text{g/g}$ )	$<$ 1

#### 4.5 微生物限度

4.5.1 微生物限度应符合采购商的要求。

4.5.2 以非无菌的方式提供，每1 g或每1 mL需氧菌总数应 $<$ 100 CFU，霉菌和酵母菌总数应 $<$ 10 CFU，不应检出大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌。

4.5.3 以无菌的方式提供，应符合 YY/T 0615.1 的要求。

#### 4.6 细菌内毒素

应符合制造商的要求。

注1：作为医疗器械的超支化聚赖氨酸，细菌内毒素限量要求需考虑最终产品与人体的接触方式，以此来规定细菌内毒素限值要求。

注2：若作为植入医疗器械使用，可参考《中华人民共和国药典》对注射剂的要求，人每千克体重每小时最大可接

受的内毒素剂量为5 EU。

## 5 试验方法

### 5.1 外观

用目视的方法进行。

### 5.2 理化指标

#### 5.2.1 鉴别

5.2.1.1 使用氘代试剂重水 (D<sub>2</sub>O) 作为核磁测试溶剂, 取合适浓度 (宜为 4 mg/mL~10 mg/mL) 的超支化聚赖氨酸, 进行核磁测试。并通过软件积分绘制图谱, 方法和核磁图谱见附录 A。

5.2.1.2 按照《中华人民共和国药典》(2020年版 四部) 0402 “红外分光光度法” 中的压片法或衰减全反射 (ATR) 法进行, 出现争议时, 使用衰减全反射 (ATR) 法。红外谱图见附录 A。

#### 5.2.2 水分

取样品 2.0 g~5.0 g, 按照《中华人民共和国药典》(2020年版 四部) 0832 “水分测定法” 中的烘干法进行。

#### 5.2.3 炽灼残渣测定

取冻干固体样品 1.0 g~2.0 g, 按照《中华人民共和国药典》(2020年版 四部) 0841 “炽灼残渣检查法” 进行。

#### 5.2.4 酸碱度

使用浓度为 10 mg/mL 的超支化聚赖氨酸溶液, 按照《中华人民共和国药典》(2020年版 四部) 0631 “pH 值测定法” 进行。

#### 5.2.5 分子量及其分布

使用水相凝胶渗透色谱 (GPC) 按附录 B 的参数测试。

#### 5.2.6 纯度

按照《中华人民共和国药典》(2020年版 四部) 0512 “高效液相色谱法” 或 0514 “分子排阻色谱法” 进行检测, 按面积归一化法计算纯度。

注: 超支化聚赖氨酸为宽分布高分子, 使用色谱法测试时会出现连续的手指峰, 多个手指峰视为分子量分布区间的超支化聚赖氨酸而非杂质, 参考液相色谱图见附录 C。

### 5.3 抑菌效果

按照 WS/T 650 进行, 试验菌株、试样浓度及作用时间见表 2。

表 2 试验菌株、试样浓度及作用时间

试验菌株	试样浓度 mg/mL	作用时间 min
大肠埃希菌 (ATCC 8099)	2	5

表2 试验菌株、试样浓度及作用时间（续）

试验菌株	试样浓度 mg/mL	作用时间 min
金黄色葡萄球菌（ATCC 6538）	2	5
白色念珠菌（ATCC 10231）	2	5

## 5.4 重金属及微量元素

### 5.4.1 重金属总量

按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）0821“重金属检查法”进行。

### 5.4.2 微量元素含量

按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）0406“原子吸收分光光度法”、0411“电感耦合等离子体原子发射光谱法”或0412“电感耦合等离子体质谱法”进行，出现争议时，使用0412“电感耦合等离子体质谱法”。

## 5.5 微生物限度

5.5.1 若产品非无菌提供，按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）1105“非无菌产品微生物限度检查：微生物计数法”或1106“非无菌产品微生物限度检查：控制菌检查法”进行。

5.5.2 若产品无菌提供，按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）1101“无菌检查法”进行。

## 5.6 细菌内毒素

按照《中华人民共和国药典》（2020年版 四部）1143“细菌内毒素检查法”进行检测。

## 6 稳定性

稳定性试验后性能指标不劣于老化前，稳定性试验为货架寿命试验（包括加速稳定性或实时稳定性）。货架寿命试验推荐参数见表3。

表3 货架寿命试验参数表

试验条件	加速稳定性试验1	加速稳定性试验2	实时稳定性试验
试验温度/°C	70±2	40±2	25±2
试验相对湿度/%	75±5	75±5	60±10
试验时间/月	2	12	36
注1：表中提供3种货架寿命试验参数，试验时可选择其中一项进行即可。 注2：如加速稳定性试验中有其他适用的试验温度（如高温受限等），可根据《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则（2017年修订版）》中，由阿伦尼乌斯反应速率函数建立的加速老化简化公式计算试验时间。			

## 7 生物学评价

作为制备医疗器械产品的原料时，应按照GB/T 16886（所有部分），并辅以制造商和采购商协商制定的要求，对超支化聚赖氨酸进行相应的生物学评价。

## 8 标志、装量、包装和灭菌方式、运输和贮存

### 8.1 标志

产品的包装物上应有生产厂商的名称、产品名称、地址、电话、商标、型号、批号、净重、生产日期、保质期和贮存条件等标志。标志应符合YY/T 1630的要求。

### 8.2 装量、包装和灭菌方式

#### 8.2.1 装量

装量应符合表4的要求。

表4 装量要求

状态	规格	平均装量	单个容器装量
固体	≤50 mg	不少于标示装量	不少于标示装量90%
	>50 mg		不少于标示装量95%
液体	≤50 mL		不少于标示装量95%
	>50 mL		不少于标示装量97%

#### 8.2.2 包装

8.2.2.1 包装容器应密闭、防潮、无毒，不污染和影响产品的性能，正常搬运或贮存期间应不损坏、不破裂。

8.2.2.2 外包装上应注明符合GB/T 191规定的“防潮”“防震”“远离有害物质”等字样或标志。

8.2.2.3 每个包装应附检验合格证和使用说明书，使用说明书应按照《医疗器械说明书和标签管理规定》进行编写，至少包括以下内容：

- a) 产品的用途；
- b) 产品的性能；
- c) 注意事项。

#### 8.2.3 灭菌方式

产品以无菌形式提供时，应明确灭菌方式或除菌工艺，推荐辐照灭菌。

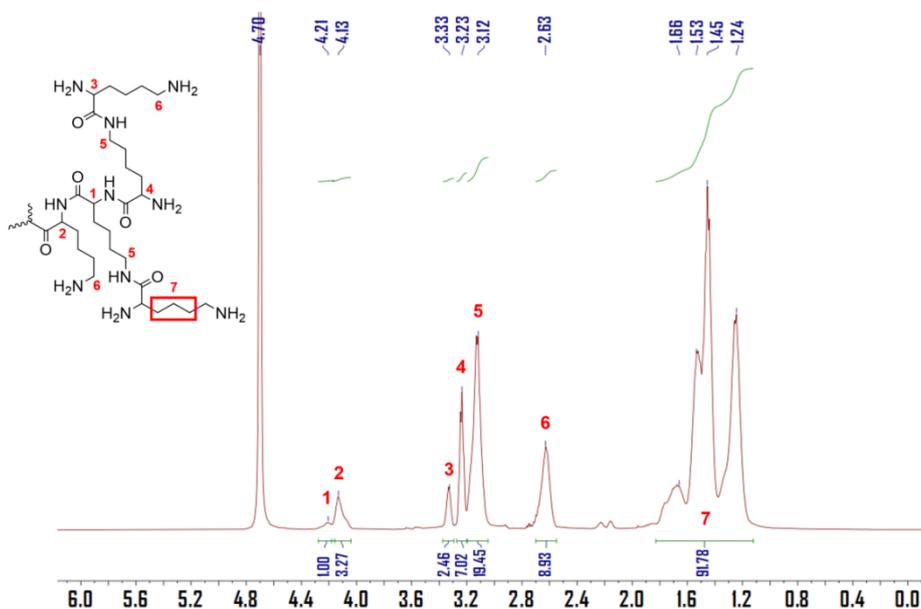
### 8.3 运输和贮存

产品运输时不应受潮，合理装卸，小心轻放。产品应贮存于清洁、干燥、无有害物质的室内。

附录 A  
(规范性)  
超支化聚赖氨酸核磁、红外谱图

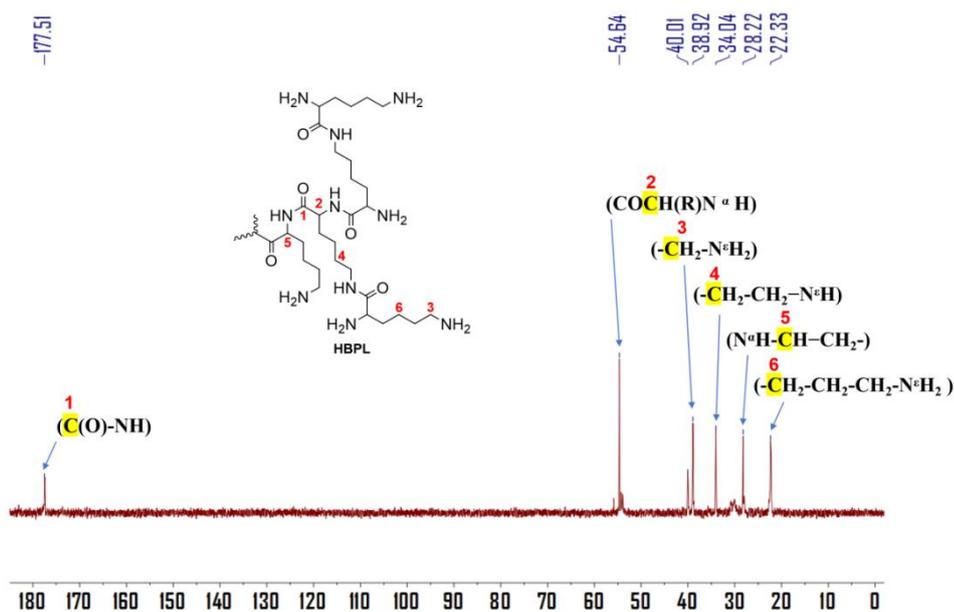
A.1 核磁谱图

A.1.1 超支化聚赖氨酸核磁氢谱图见图A.1。



图A.1 超支化聚赖氨酸核磁氢谱图

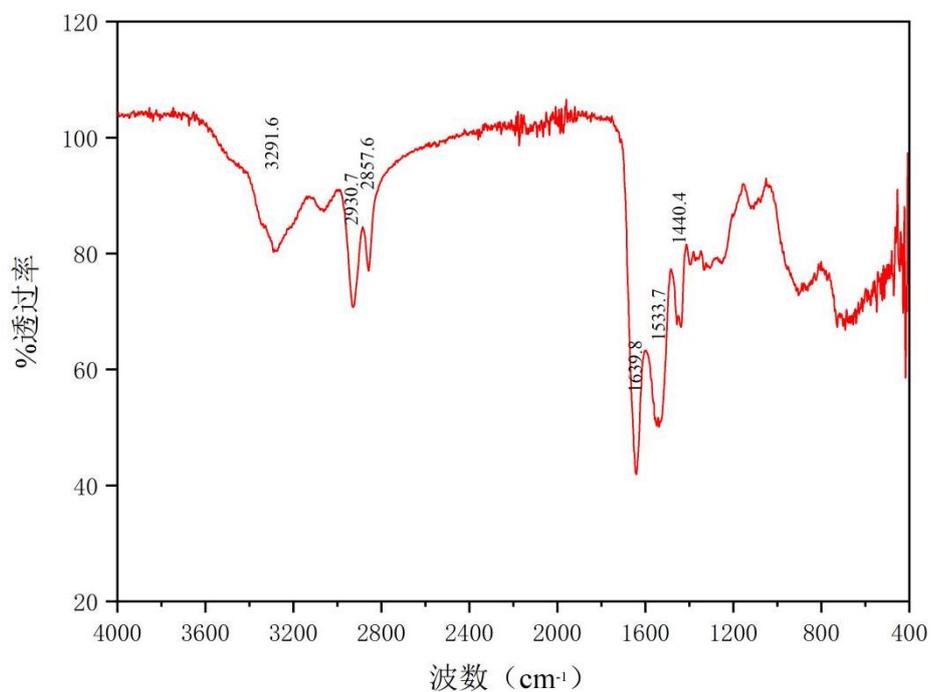
A.1.2 超支化聚赖氨酸核磁碳谱图见图A.2。



图A.2 超支化聚赖氨酸核磁碳谱图

## A.2 红外谱图

超支化聚赖氨酸红外谱图见图A.3。



注1：1630 cm<sup>-1</sup>左右和3060 cm<sup>-1</sup>左右的吸收峰分别为酰胺键的羰基 (C=O) 伸缩振动峰和氮氢键 (N—H) 伸缩振动峰。

注2：1350 cm<sup>-1</sup>左右和3280 cm<sup>-1</sup>左右的吸收峰分别为伯胺基团的碳氮 (C—N) 伸缩振动峰和氮氢键 (N—H) 伸缩振动峰。

注3：2850 cm<sup>-1</sup>左右的吸收峰为饱和碳氢键 (C—H) 伸缩振动峰。

图A.3 超支化聚赖氨酸红外谱图

## 附录 B

(规范性)

## 超支化聚赖氨酸分子量测定法 (凝胶渗透色谱法)

## B.1 试剂

磷酸二氢钠、氯化钠、葡聚糖标准品、纯水。

## B.2 仪器

B.2.1 电子天平：感量为0.1 mg。

B.2.2 凝胶渗透色谱仪：配有示差折光检测器。宜采用PWXL凝胶渗透色谱柱，若使用其他适用的色谱柱，应写明。

## B.3 测试方法

B.3.1 使用葡聚糖作为标准物质，以分子量对保留时间做标准曲线。

B.3.2 样品用流动相或其他适宜溶剂配成约0.5%质量分数浓度的溶液，使用如下参数进行GPC测试：

- a) 柱温：35 ℃；
- b) 池温：35 ℃；
- c) 流动相：0.1 mol/L 氯化钠+50 mmol/L 磷酸二氢钠水溶液；
- d) 流速：0.3 mL/min；
- e) 进样量：10 μL。

## B.4 数据分析

除另有规定外，采用适宜的GPC软件，以标准物质（葡聚糖）的重均分子量的对数值对相应的保留时间（ $t_R$ ）制得标准曲线的线性回归方程 $\lg M_w = a + bt_R$ ，供试品采用适宜的GPC软件处理结果，并按式（B.1）、式（B.2）、式（B.3）计算出供试品（超支化聚赖氨酸）的分子量与分子量分布。

$$M_n = \frac{\sum RI_i}{\sum (RI_i/M_i)} \dots\dots\dots (B.1)$$

$$M_w = \frac{\sum (RI_i/M_i)}{\sum RI_i} \dots\dots\dots (B.2)$$

$$D = \frac{M_w}{M_n} \dots\dots\dots (B.3)$$

式中：

$M_n$ ——数均分子量；

$RI_i$ ——供试品在保留时间*i*时的峰高；

$M_i$ ——供试品在保留时间*i*时的分子量；

$M_w$ ——重均分子量；

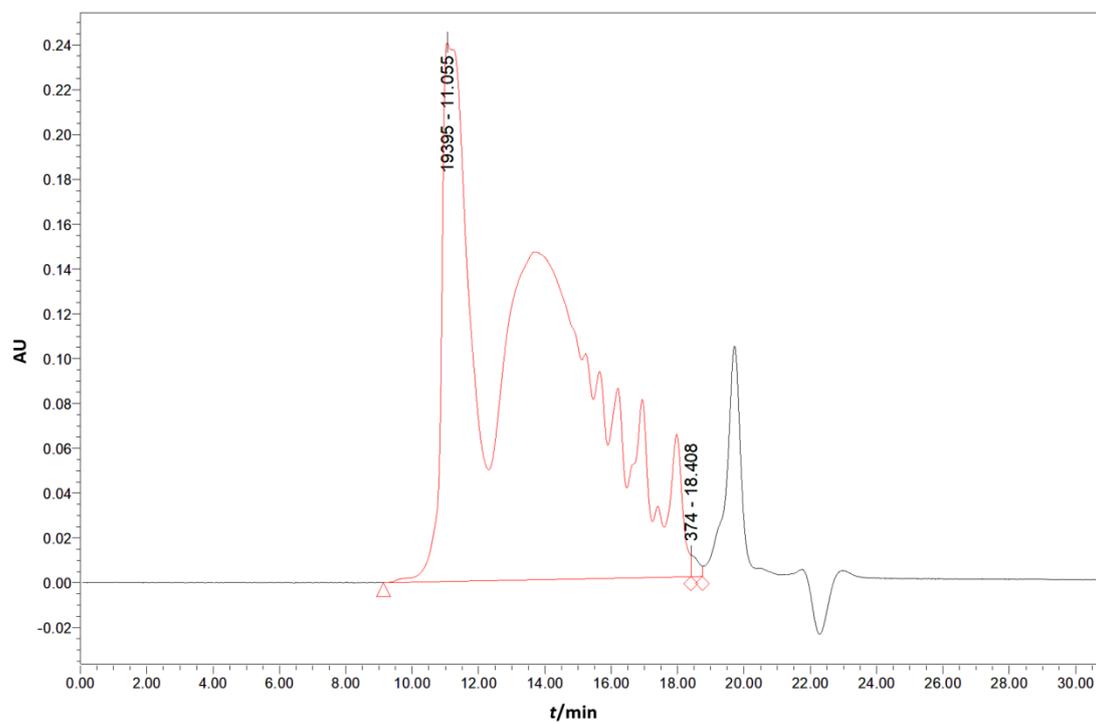
$D$ ——多分散性指数。

## 附录 C

(资料性)

## 超支化聚赖氨酸参考高效液相色谱图

超支化聚赖氨酸的参考高效液相色谱图见图C.1。



图C.1 超支化聚赖氨酸参考高效液相色谱图

## 参 考 文 献

- [1] GB 1886.362—2022 食品安全国家标准 食品添加剂  $\epsilon$ -聚赖氨酸
- [2] GB/T 21863—2008 凝胶渗透色谱法 (GPC) 用四氢呋喃做淋洗液
- [3] 无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则 (2017年修订版)
- [4] ISO 10993-18:2020 Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process
- [5] ISO 10993-19:2020 Biological evaluation of medical device—Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
- [6] ISO 15223-1:2021 Medical devices—Symbols to be used with information to be supplied by the manufacturer—Part 1: General requirements
- [7] KADLECOVA Z, BALDI L, HACKER D, et al. Comparative study on the in vitro cytotoxicity of linear, dendritic, and hyperbranched polylysine analogues [J]. *Biomacromolecules*, 2012, 13(10): 3127.
- [8] YANG Z, XI Y, BAI J, et al. Covalent grafting of hyperbranched poly-L-lysine on Ti-based implants achieves dual functions of antibacteria and promoted osteointegration in vivo [J]. *Biomaterials*, 2021, 269: 120534.
- [9] DUAN Y, ZHENG H, LI Z, et al. Unsaturated polyurethane films grafted with enantiomeric polylysine promotes macrophage polarization to a M2 phenotype through PI3K/Akt1/mTOR axis [J]. *Biomaterials*, 2020, 246: 120012.
-