

中国生物医学工程学会团体标准
《医用四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯质量标准》（征求
意见稿）
编制说明

一、任务来源及背景

据不完全统计，美国已有 14 种聚乙二醇水凝胶医疗器械产品被 FDA 批准上市，同时还有 5 种聚乙二醇水凝胶产品处于临床阶段。产品主要应用于手术阶段的缝合、封堵、止血及密封。全球的市场容量大约 30 亿美元，国内已有“可吸收硬脑膜封合医用胶”、“可吸收血管封合医用胶”两个产品分别于 2018 年 1 月和 2019 年 2 月批准上市，目前在研的项目数大约有 12 家以上，国内医用水凝胶呈现快速发展。

四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯（简写 4-arm-PEG-SG，以下内容均采用简写形式）在医疗器械及药物运用历史相对较短，该原料产品尚未形成统一的质量标准及行业规范，当前我国国内企业在聚乙二醇衍生物生产及运用领域发展较快，也需要尽快制定该原料产品的标准，便于规范产品质量。此次《医用四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯质量标准》由中国生物医学工程学会医疗器械标准工作委员会归口，由厦门赛诺邦格生物科技股份有限公司牵头起草。

本项目来源于厦门赛诺邦格生物科技股份有限公司（上游生产公司），四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯为本公司生产销售的一种原料试剂。协作单位为赛克赛斯生物科技股份有限公司、北京环球利康科技有限公司（下游使用公司），这两个公司为该原料试剂的使用单位。

该原料在上游生产公司出厂时需要制定出厂检测质量标准，而在下游使用公司进厂时也需要满足进厂检测的质量标准，因此上游生产公司制定的质量标准在下游使用公司不断验证，最终经三家公司讨论，申请形成团体标准。

本标准的主要起草人袁金春作为上游生产公司质量总监，负责该原料的质量控制，起草该标准的主要指标，并在实际出厂检测中得以验证。董芳芳为赛克赛斯生物科技股份有限公司的项目负责人，张晓光为北京环球利康科技有限公司的项目负责人，在结合自身产品的情况下，对该标准指标进行验证，最终形成目前

的质量标准。

二、 编制团体标准意义

4-arm PEG-SG 产品作为已上市和在研医疗器械水凝胶项目最为常用的原料，厦门赛诺邦格生物科技股份有限公司专注于聚乙二醇及其衍生物产业化，目前国内外已有多家水凝胶生产研发企业在使用我司的聚乙二醇衍生物。特别是国内已知的12个聚乙二醇化水凝胶产业化项目中有10个项目均采用我司聚乙二醇衍生物产品，在配合这些企业开展研究过程中，积累很多的经验和数据，并以此为基础提出了4-arm PEG-SG 的团体标准申请。

三、范围和指标的确定

本标准规定了医用四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯原料的质量要求、实验方法、检验规则、包装、运输和储存要求。

本标准适用于以环氧乙烷为起始原料，经聚合、修饰、纯化而制成四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯，应用于医疗器械产品和药品。

本次制定团体标准的指标项目为：外观、结构鉴定、取代率、数均分子量、多分散系数（PDI）、目标分子量含量、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚（BHT）含量、二环己基脲（DCU）残留、水分含量、挥发性有机溶剂残留

四、 制定原则和依据

本标准内容按照 GB/T 1.1-2009《标准化工作导则第1部分：标准的结构和编写》的要求和规定编写。本标准修订内容的起草主要参考了《中华人民共和国药典》（2015版，四部）的相关条款。

五、制定条款说明

根据四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯的合成工艺，我们从反映产品的规格及规整性指标控制，产品结构及官能化率指标控制，小分子/杂质残留指标控制，确保产品效期指标控制四个方面制定产品标准。

1. 反映产品的规格及规整性指标控制方面，主要是对于聚合四臂聚乙二醇的主链进行控制，因此制定了外观、数均分子量、多分散系数（PDI）、目标分子量含量四个指标，以便控制四臂聚乙二醇分子量均一，含量较高。

2. 产品结构及官能化率指标控制方面，主要是对于四臂聚乙二醇衍生物，修饰基团琥珀酰亚胺戊二酸酯进行控制，因此制定结构鉴定、取代率两个指标，保证

官能化基团有效修饰，确保提供给用户的产品有效性。

3. 小分子/杂质残留指标控制方面，主要是对于合成过程引入的小分子/杂质残留进行控制，确定产品的纯度。因此制定了二环己基脲（DCU）残留、挥发性有机溶剂残留两个指标。

4. 确保产品效期指标控制方面，主要是从四臂聚乙二醇琥珀酰亚胺戊二酸酯遇水遇氧易失活方面考虑，在产品中加入抗氧化剂 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚（BHT），严格控制产品出厂时的水分含量，因此制定 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚（BHT）含量、水分含量两个指标。

六、试验方法的确定及试验工作

1.外观：按照《中华人民共和国药典》四部 2015 年版 0901 “溶液颜色检查法”中第一法检验。

2.核磁共振氢谱（¹H-NMR）：按照《中华人民共和国药典》四部 2015 年版 0441 “核磁共振波谱法”测定。

3.取代率：按照《中华人民共和国药典》四部 2015 年版 0441 “核磁共振波谱法”测定，并经过三家企业进行验证，结果证明试验方法可行。

4.平均分子量：按照《中华人民共和国药典》四部 2015 年版 0431 “质谱法”规定，采用 MALDI-TOF 法测试。

5.多分散系数（PDI）：按照《中华人民共和国药典》四部 2015 年版 0514 “分子排阻色谱法”中生物大分子聚合物分子量分布测试法规定测试。

6.目标分子量含量：按照《中华人民共和国药典》四部 2015 年版 0514 “分子排阻色谱法”中高分子杂质测定。

7.BHT 含量：按照《中华人民共和国药典》四部 2015 年版 0512 “高效液相色谱”规定，企业自行摸索高效液相试验方法，并经过三家企业进行方法学验证，结果证明试验方法可行。

8.DCU 残留：按照《中华人民共和国药典》四部 2015 年版 0512 “高效液相色谱”规定，企业自行摸索高效液相试验方法，并经过三家企业进行方法学验证，

结果证明试验方法可行。

9. 水分含量的测试：按照《中华人民共和国药典》四部 2015 年版 0832 “水分测定法”中第一法测定。

10. 挥发性有机溶剂残留：按照《中华人民共和国药典》四部 2015 年版 0861 “残留溶剂法”中第二法测定。企业自行摸索气相色谱试验方法，并经过三家企业进行方法学验证。结果后两家企业验证在对现有试验方法略做改动后，验证结果可行，对于三家企业试验方法差异说明如下：

企业	厦门赛诺邦格生物科技股份有限公司	赛克赛斯生物科技股份有限公司	北京环球利康科技有限公司
所用设备	岛津	安捷伦	美国热电
与标准的差异	一致 分流比：10:1 色谱柱流量 0.5 mL/min。	分流比：30:1 色谱柱流量 1.5 mL/min。	分流比：5:1 色谱柱流量 1.0 mL/min， 顶空进样：阀箱温度 110℃，管路温度 120℃； 测试设置：进样口温度 240℃，检测器温度 300℃，色谱柱流量 1.0 mL/min，N ₂ 吹扫速度 5.0 mL/min。

七、 重大意见分歧的处理依据和结果的说明

无。

八、 采用国际标准或国内外先进标准程度的说明，以及国内外同类标准的对比

情况

无。

九、作为推荐性标准或强制性标准的建议

作为推荐性标准。

十、其他说明事项（参考资料等）

无。