

ICS: 11.120.99
CCS: C90

T/SZBMPA

深圳市生物医药促进会团体标准

T/SZBMPA 004—2026

人间充质基质细胞来源细胞外囊泡小中试纯化仪器通用要求

General Requirements for Purification Instruments of Human Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles at Small- and Pilot-Scale

2026-1-13 发布

2026-1-13 实施

深圳市生物医药促进会 发布

全国团体标准信息平台

目 次

前 言	2
引 言	3
人间充质基质细胞来源细胞外囊泡小试纯化仪器通用要求	4
1.范围	4
2.规范性引用文件	4
3.术语和定义	4
4.要求	6
5.试验方法	8
6.使用信息	11
7.包装、运输和贮存	12

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这些专利的责任。

本文件由深圳市生物医药促进会提出和归口。

本文件起草单位：深圳汇芯生物医疗科技有限公司、深圳市药品检验研究院（深圳市医疗器械检测中心）、香港中文大学（深圳）、深圳市北科生物科技有限公司、深圳市人民医院、南方科技大学、广州实验室、深圳市宝舜泰生物医药股份有限公司、杭州星源未来科技有限公司、日本生命科学服务株式会社、西湖艾凯利元（杭州）生物科技有限公司、北京汉氏联合生物技术股份有限公司、美国 Cellese 股份有限公司、深圳恒通瑞安生物科技有限公司、郑州大学第一附属医院、国家高性能医疗器械创新中心、深圳市第三人民医院、四川大学、优锐生命科技（江苏）有限公司、贵州星博元生物医学科技有限公司、喀什地区第一人民医院、喀什广东科学技术研究院、河北禾沐春生物科技有限公司、广州表观生物科技有限公司、湖北泰木各科技有限公司、南开大学、中国人民解放军总医院、清华大学深圳国际研究生院、福建医科大学附属协和医院、广东医科大学、广西壮族自治区人民医院、黑龙江八一农垦大学。

本人主要起草人：杨一杰、向愿、冯智丹、李思妍、单峰、朱凤秋、纪元、陆培、李晨钟、蒋成、蔡车国、廖延、李富荣、赵柏松、杨令延、Chan Yunshen、祁振强、唐芳、孟一然、王涵、刘冠宏、刘晓东、胡博文、冯春敬、别鹏飞、Robert Knight、张弛、王瑞宁、唐俊楠、郭嘉城、路阳、胡柯、吕炎、郑峰、吴芬芳、王书崎、王启光、樊渝江、王勇、朱海影、赵星、郭毅、许爱敏、何川疆、谢绍建、石动力、杨学敏、陈永顺、范丽娜、潘腾、王悦冰、张翠萍、谭英、陈小松、彭新生、周艳芳、黄奔、耿子健。

本文件首次制定。

引言

随着生物医学研究的深入,细胞外囊泡的研究日益受到关注,并被认为是一种具有广阔应用前景的细胞外产物,在未来医学的诊断治疗方面将会发挥其不可替代的重要作用。然而,由于细胞外囊泡的复杂性及其提取和纯化技术的多样性,目前缺乏统一的产业化相关标准。虽然国内外有部分细胞外囊泡的团体标准,不过标准指标内容相对简单,对细胞外囊泡下游应用的指引不够,这在一定程度上阻碍了细胞外囊泡研究的深入和规模化产业应用。

本文件将从人间充质基质细胞来源细胞外囊泡小中试纯化仪器通用要求进行定义。以提高外泌体研究的质量,促进人间充质基质细胞来源细胞外囊泡行业的规范化,加速人间充质基质细胞来源细胞外囊泡在药物研发和再生医学等领域的应用。在制定细胞外囊泡标准时,也会注重与国际指南文件(Minimal information for studies of extracellular vesicles(MISEV2023): From basic to advanced approaches)的接轨,以期制定出更全面、规范、实用的团体标准。

人间充质基质细胞来源细胞外囊泡小中试纯化仪器通用要求

1.范围

本文件规定了小中试制备人间充质基质细胞来源细胞外囊泡的纯化仪器的通用要求、试验方法、标签、标识和使用说明、包装、运输和贮存。

本文适用于人间充质基质细胞来源细胞外囊泡进行小中试纯化相关的仪器和耗材。

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 4793.1 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第1部分：通用要求

GB/T 18268.1 测量、控制和实验室用的电设备电磁兼容性要求 第1部分：通用要求

GB/T 34986-2017 产品加速试验方法

T/FDSA 0049-2024 人源间充质干细胞外泌体制备与检验规范

T/SHPPA 009-2021 生物工艺中一次性使用系统生产技术规范

T/CRHA 001-2021 人间充质干细胞来源的小细胞外囊泡

DB31/T 1400-2023 药品生产全过程数字化追溯体系建设和运行规范

《中华人民共和国药典（2025年版）》四部通则：1101 无菌检查法

《中华人民共和国药典（2025年版）》四部通则：1143 细菌内毒素检查法

《中华人民共和国药典（2025年版）》2四部通则：4206 药包材不溶性微粒测定法

《中华人民共和国药典（2025年版）》四部通则：4415 药包材急性全身毒性试验方法

《中华人民共和国药典（2025年版）》四部通则：4411 药包材细胞毒性试验方法

《中华人民共和国药典（2025年版）》四部通则：4412 药包材皮肤致敏试验方法

《药品生产质量管理规范（2010年修订）》附录10 计算机化系统

ASTM F1980-21 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices

3.术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

细胞外囊泡 Extracellular vesicles, EVs

细胞外囊泡是由细胞分泌到细胞外环境中的微小膜结构。这些囊泡含有细胞内的多

种物质，如蛋白质、脂质、RNA（如 miRNA、mRNA）等，能够在细胞间进行信息传递。

3. 2

小/中试纯化仪器 Pilot-Scale Preparation/ Purification Equipment

用于纯化人间充质基质细胞来源细胞外囊泡，以满足支持动物实验、研究者发起的临床研究（IIT）或新药临床试验（IND）申请所需物料量和质量的仪器设备（质量要求可参考《人间充质基质细胞来源细胞外囊泡小中试质量要求》及相关行业规范）。

注：仪器所标示的能力仅代表设备制造商在设计上的技术空间，并不直接等同于实际生产工艺的适用范围。制造商应根据药企完成的动物实验、IIT 研究或 IND 研究需求来设计相应的纯化体积；而药企则必须依据自身工艺流程开展动物实验、IIT 研究或 IND 研究，不能将设备标称参数直接作为生产工艺参数使用。

3. 3

小/中试纯化仪器配套使用的耗材 Consumables specifically designed for small-scale/pilot-scale purification instruments

在外泌体纯化分离过程中，耗材是指用于承载、处理、纯化、分离、收集、储存或转移样品（如细胞上清液、缓冲液等）、中间产物（如沉淀物、过滤液、分离组分等）及最终外泌体产物，一次性使用或需定期更换的组件、器具和材料。

3. 4

审计追踪 Audit Trail

一系列有关计算机操作系统、应用程序及用户操作等事件的记录，用以帮助从原始数据追踪到有关的记录、报告或事件，或从记录、报告、事件追溯到原始数据。

3. 5

电子签名 Electronic Signature

电子数据中以电子形式所含、所附用于识别签名人的身份并表明签名人认可其中内容的数据。

3.6

权限管理 Permission management

计算机系统应具备只有经许可的人员才能进入和使用系统, 进入和使用系统应具备授权、取消及授权变更的操作规程。

3.7

P&ID 图 Piping and Instrumentation Diagram

管道仪表流程图。

3.8

一次性使用系统 Single-use systems, SUS

一种工艺耗材解决方案, 通常由聚合材料组件装配而成, 形成一个系统或单元操作, 用于单次或一个阶段性生物工艺或制药生产活动。

4.要求

4.1 外观

应满足以下要求:

- a) 外观整洁, 无裂纹或划痕, 无毛刺等缺陷, 文字和标识清晰;
- b) 标签信息显示应完整、清晰。

4.2 性能

4.2.1 纯化性能

4.2.1.1 颗粒蛋白比

颗粒与蛋白含量比值不低于 $1.0 \text{ E}+8 \text{ particles}/\mu\text{g protein}$ 。蛋白去除率蛋白 (非 EVs 来源的蛋白杂质) 去除率应大于 90%。

4.2.2 耗材安全要求

4.2.2.1 急性全身毒性试验

应符合《中华人民共和国药典》2025 版四部通则: 4015 的接受要求。

4.2.2.2 皮肤致敏试验

按照《中华人民共和国药典》2025版四部通则: 4412 的接受要求。

4.2.2.3 细胞毒性试验

按照《中华人民共和国药典》2025版四部通则: 4411 的接受要求。

4.2.2.4 不溶性微粒试验

按照《中华人民共和国药典》2025版四部通则: 4206 的接受要求。

4.2.2.5 无菌检查

按照《中华人民共和国药典》四部通则: 1101 的接受要求。

4.2.2.6 细菌内毒素检查

按照《中华人民共和国药典》四部通则: 1143 的接受要求。

4.2.2.7 完整性

采用压力衰减法, 将产品充气至规定的压力, 保持一段时间, 并测试该时间内压力衰减值。

4.3 功能

至少应具备以下功能, 企业应根据自身产品特点确定其他功能:

4.3.1 电子签名/权限管理

应遵循《药品生产质量管理规范》附录 10《计算机化系统》相关要求。使用授权检查, 以确保只有授权人员可以使用系统、对记录进行电子签名、访问操作或计算机系统的输入或输出仪器、更改记录或执行相关操作。

4.3.2 审计追踪

应具备生成准确完整的易读和电子形式的记录副本的能力, 便于主管部门检查、审核及复制。

4.3.3 P&ID 图

该图应具备仪器的标志、管路系统及流向、仪表控制及附件。

4.3.4 故障提示、耗材识别、批次记录

仪器对操作错误、机械及电路故障应有相应提示; 应具备耗材识别及记录批次的功能。

4.3.5 浓缩比

可根据工艺开发数据和产品质量属性确定适宜浓缩比。建议按照仪器制造商和药企进行的动物试验、IIT 研究及 IND 研究确认。仪器推荐实现可调的体积浓缩比，其范围宜涵盖 30 倍至 100 倍。

注：对于动物试验，通常需要达到治疗的阈值，建议达到 100 倍浓缩比，有利于评估后续 IND 研究安全性的极限。而对于 IIT 研究及 IND 研究，高浓度可能会产生聚集，同时杂质也会浓缩放大，建议在 30 倍左右，因此建议 30-100 倍范围。

4.3.6 温度控制

细胞外囊泡回收位(终产物储存容器的放置位置)具备温控功能，温度范围 $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 。

4.3.7 可靠性

设备在正常使用条件下的可靠性 MTBF(平均故障间隔时间) ≥ 2000 小时，符合 IEC60601 的可靠性和可用性要求；严格遵循《ASTM F1980 无菌屏障系统和医疗器械加速老化的标准指南》和 GB/T 34986-2017《产品加速试验方法》标准进行试验并确认。试验设计应覆盖设备实际使用场景（如低温、化学腐蚀），确保关键部件在预期寿命内无失效风险。

4.4 电气安全要求

应符合 GB4793.1 中适用条款的要求。

4.5 电磁兼容性要求

应符合 GB/T 18268.1 中适用实验室或具备受控电磁环境的试验和测量区域中使用的设备的条款的要求。

5.试验方法

5.1 外观

在自然光或光照度在 300-600LX 的近似自然光环境下，检查者位于被检查表面的正前方，视线与被检表面之间呈 45-90° 进行检验。要求检验者的校正视力不低于 1.2，检查结果应符合 4.1 要求。

5.2 性能

5.2.1 纯化性能

5.2.1.1 颗粒蛋白比

使用 NTA 或纳米流式方法测定颗粒浓度（单位：particles/mL），使用 BCA 法或荧光法（按照《中华人民共和国药典》2025 版 通则“0731 蛋白质含量测定法 第四法 2, 2'-联喹啉-4, 4'-二羧酸法（BCA 法）”检测样本中的总蛋白质浓度，或使用荧光法进行检测）测定总蛋白浓度（单位： $\mu\text{g}/\text{mL}$ ），计算颗粒/蛋白比值（单位：particles/ μg protein）。检测结果应符合 4.2.1.1 的要求。

5.2.1.2 蛋白去除率

采用 BCA 法或荧光法测定蛋白浓度，按照蛋白去除率 = $(1 - \text{产物总蛋白量} / \text{料液总蛋白量}) \times 100\%$ 进行计算，结果应符合 4.2.1.3 的要求。

5.2.2 耗材性能试验

5.2.2.1 外泌体急性全身毒性试验

应符合《中华人民共和国药典》2025 版四部通则：4015 要求中结果判定《中华人民共和国药典》：

如果观察期内供试品组小鼠的毒性反应不显著大于对照组小鼠，则判定供试品合格。如果供试品组小鼠有 2 只或 2 只以上出现中度毒性症状或死亡，或有 3 只或 3 只以上小鼠体重下降大于 2 g，则供试品不合格。如任何一供试品组小鼠显示有轻度的毒性反应，并且不超过 1 只小鼠显示有中度毒性反应的大体症状或死亡，则另取 10 只小鼠进行复试。在 72 小时观察期内，供试品组小鼠的反应不大于对照组小鼠，判定供试品合格。

5.2.2.2 皮肤致敏试验

应符合《中华人民共和国药典》2025 版四部通则：4412 的判定：

阴性对照组动物分级小于 1，而供试品组分级大于等于 1 时提示致敏。如阴性对照组动物分级大于等于 1 时，供试品组动物反应超过阴性对照组中最严重的反应则认为致敏。

5.2.2.3 细胞毒性试验

应符合《中华人民共和国药典》2025 版四部通则：4411 的判定：分级应不大于 2。

5.2.2.4 不溶性微粒试验

每毫升供试品中粒子直径 $\geq 5 \mu\text{m}$ 、 $10 \mu\text{m}$ 、 $25 \mu\text{m}$ 的微粒数分别不应超过 100、20、2 个。

5.2.2.5 无菌检查

应符合《中华人民共和国药典》2025 版四部通则: 1101 要求中结果判定:

若供试品管均澄清, 或虽显浑浊但经确证无菌生长, 判供试品符合规定。

5.2.2.6 细菌内毒素检查

应符合《中华人民共和国药典》二部: 氯化钠注射液要求中的结果判定: 每 1 mL 中含内毒素的量应小于 0.5 EU。

5.2.2.7 完整性

一定压力条件下, 保持特定压力, 在一定时间内压力衰减。各规格产品最大允许压降及测试时间见表 1。

表 1 不同体积产品最大允许压降表

体积 (L)	最小测试压力 (kPa)	测试时间	最大允许压降 (%)
[0,3]	100	30 s	1
(3,1000)	3	15 min	10

注: 建议仪器厂商和药企在动物实验和 IIT 验证使用一次性使用系统 SUS。

5.3 功能

5.3.1 电子签名/权限管理

- a) 登录计算机系统时, 查看是否具备只有经许可的人员才能进入和使用系统;
- b) 查看授权及修改情况: 进入和使用系统应具备授权、取消及授权变更的操作规程
- c) 变更过程中, 必须使用额外的控制(例如数字签名), 以确保在分发过程中(即从电子记录的创建到接收)电子记录的真实性、完整性和机密性。

5.3.2 审计追踪

- a) 检查系统是否有审计追踪功能, 是否可以通过此功能完整记录, 审计内容应至少包括: 操作人员信息(如用户账户, 用户名称), 操作日期及时间, 操作内容和动作日志等。
- b) 系统中的审计追踪数据具备数据完整和严肃性, 应不可修改。

5.3.3 P&ID 图

查看界面是否实时展示系统各部件运行状态、关键控制的反馈曲线同时是否实时反馈器部件(泵、阀)等的工作状态。

5.3.4 故障提示、耗材识别、批次记录

按照制造商的产品说明书中的故障处理进行, 结果应满足 4.3.4 要求。

5.3.5 浓缩比

根据厂商宣称的处理体积与回收体积，在相同温度、压力条件下启动设备；使用料液（如细胞培养上清），测量原液体积和回收体积，计算公式为：浓缩比=原液体积/回收体积。

5.3.6 温控功能

将分辨率不低于 0.1℃的温度检测仪的探头，或分析仪制造商提供的相同精度，且经过标定的专用测温工装，放置于制造商指定的位置，在温度显示稳定后，每隔 30 s 测定一次温度值，测定时间为 10 min。应符合 4.3.6) 的规定。

5.4 安全要求

按照 GB4793.1 中规定的方法进行试验，试验应满足 4.4 要求。

5.5 电磁兼容性

按照 GB/T 18268.1 中规定的方法进行试验，试验应满足 4.5 要求。

6. 使用信息

6.1 基本要求

制造商提供产品的同时应提供详细的使用信息，以使用户能按此信息安全地安装、使用和维护机器。使用信息应以标志和使用说明书的形式给出。

6.2 标志

标志应以产品标牌、旋转方向标牌和警示标志等的形式给出，标志应在明显的部位用中文书写并标识，标志所采用的术语应符合 GB/T 4774 的规定。标志的文字及图案应清晰，符合 GB/T 18209.2 的规定。

仪器的产品标牌应写明仪器的正常工作的额定技术参数、标识唯一性编号、生产日期、制造商信息。

6.3 说明书

制造商应提供能够正确指导用户安装、使用、维护等内容的使用说明书。使用说明书应明确规定仪器的预定用途、对物料的限制，并应包括保证安全和正确安装、使用和维护仪器的所有说明。应要求使用者按说明书合理地使用机器，也应对不按使用说明中

的要求而采用其他方式使用仪器的潜在危险提出适当的警告。

7. 包装、运输和贮存

7.1 包装

仪器包装应符合下列规定：

- a) 包装所使用的图示标志应符合 GB/T191 的规定；
- b) 包装应能保证分析仪免受自然和机械性损坏；
- c) 包装箱内应附有使用说明书。

7.2 运输

按照制造商规定的要求应符合 ASTM D4169 或者 ISTA 系列标准进行运输试验。

7.3 贮存

按照制造商规定的要求进行贮存。