

《培养基用氨基酸质量要求通则》团体标准编制说明

（征求意见稿）

一、工作简况

（一）任务来源

《培养基用氨基酸质量要求通则》（计划编号 2022-0005-ST-CBFIA）制定项目来源于中国生物发酵产业协会文件（中生发协标〔2022〕10号）的通知，项目周期12个月。

（二）主要工作过程

1. 起草（草案、论证）阶段

（1）中国生物发酵产业协会针对《培养基用氨基酸质量要求通则》行业标准的具体制订工作进行了认真的研究，确定了总体工作方案，并成立标准制订工作小组。

（2）起草工作组收集和查阅了国内外相关标准和技术资料，并以电子邮件的形式向生产单位发函，调研我国细胞培养基用氨基酸生产和应用现状等。在参照国内外先进标准的基础上，结合目前国内企业产品的实际情况，初步确定了标准的技术内容，撰写标准文本（工作组讨论一稿）和编制说明（工作组讨论一稿）。

（3）召开线上标准制订工作启动会，针对标准框架、标准文本（工作组讨论一稿）和编制说明（工作组讨论一稿）中技术指标设置及相关检测方法适用性进行了研讨。

（4）根据启动会确定的研究思路、研究内容以及前期行业调研情况，收集样品，开展预实验，并对试验方法进行验证，形成标准文本（工作组讨论二稿）和编制说明（工作组讨论二稿）。

（5）行业内部就标准文本（工作组讨论二稿）和编制说明（工作组讨论二稿）征求意见。

（6）根据征求到的意见和建议，起草工作组对标准文本（工作组讨论二稿）及编制说明（工作组讨论二稿）进行修改之后，形成标准文本（征求意见稿）和编制说明（征求意见稿）。

2. 征求意见阶段

2024年1月-2月，将标准文本（征求意见稿）及编制说明（征求意见稿）以电子邮件、公众号、网站等形式发给有关企业和专家广泛征求意见。

（三）主要起草单位

略。

二、标准编制原则

1. 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。
2. 积极采用国际和国外先进标准的原则。
3. 性能指标有利于促进技术进步，提高产品质量的原则。
4. 有利于合理利用资源，提高经济效益的原则。
5. 满足食品安全相关工作需要的原则。
6. 符合用户的需要，保护消费者利益、促进对外贸易的原则。
7. 试验方法具有普遍性、通用性及企业适用性的原则。
8. 遵循科学性、先进性、统一性的原则。

三、标准主要内容

（一）指标初步确定

在比较《中国药典》（CP 2020）、《美国药典》（USP 43）、《欧洲药典》（EP 10.0）、德国企业标准（Merck、Applichem）、国际协调理事会（ICH）质量指标设置和试验方法的基础上，结合实际生产控制、销售和贸易的实际情况，确定本标准在CP 2020基础上，增加多元素和微生物的要求。技术要求包括：感官、溶解性、含量（纯度）、比旋光度、pH、透光率、干燥失重、炽灼残渣、氯化物、含氯量、硫酸盐、铵盐、铁盐、其他氨基酸、铅、砷、镉、汞、铜、锰、锌、细菌内毒素、菌落总数、霉菌和酵母、大肠菌群、金黄色葡萄球菌、沙门氏菌。

（二）国内外相关法律、法规和标准情况说明

起草小组在以下范围的国内外法规标准对氨基酸相关情况进行查找：1. 日本味之素企业标准（AJI 2015）；2. 《日本食品添加剂公定书（第9版）》（JSFA 9）；3. 《日本药典》（JP 18）；4. 《美国药典》（USP 43）；5. 《美国药典国家处方集》（USPNF 2021）；6. 《美国食品化学品法典（第12版）》（FCC 12）；7. 《欧洲药典》（EP 10.0）；

8. 《英国药典》(BP 2020); 9. 《韩国药典》(KP 10); 10. 《韩国食品添加剂法典》(KFAC 2021); 11. 《中国药典》(CP 2020)。

以上法规标准中均有氨基酸的相关质量规格要求及检测方法。目前,企业大多使用CP 2020和USP 43。同时,对于培养基用氨基酸产品还参照德国企业标准(Merck、Applichem)。因此,本标准针对使用较多CP 2020、USP 43、Merck、Applichem的各项指标及相应检测方法进行对比分析,详见附件1。

(四) 主要技术内容说明

1. 标准名称

本标准名为《培养基用氨基酸质量要求通则》。

2. 范围

本文件规定了培养基用氨基酸产品的技术要求、试验方法、检验规则、标志、标签、包装、运输、贮存要求,描述了相应的试验方法,给出了CAS、化学名称、分子式、结构简式和相对分子质量的信息。本文件适用于以非动物源为原料生产的,用于培养基用氨基酸产品的生产、检验和销售。

3. 规范性引用文件

本标准结合国内产品质量和实际检验情况进行标准制定。标准文本中参考的相关标准如下:

GB/T 191	包装储运图示标志
GB/T 601	化学试剂 标准滴定溶液的制备
GB/T 602	化学试剂 杂质测定用标准溶液的制备
GB/T 603	化学试剂 试验方法中所用制剂及制品的制备
GB 4789.2	食品安全国家标准 食品微生物学检验 菌落总数测定
GB 4789.3	食品安全国家标准 食品微生物学检验 大肠菌群计数
GB 4789.4	食品安全国家标准 食品微生物学检验 沙门氏菌检验
GB 4789.10	食品安全国家标准 食品微生物学检验 金黄色葡萄球菌检验
GB 4789.15	食品安全国家标准 食品微生物学检验 霉菌和酵母计数
GB 5009.11	食品安全国家标准 食品中总砷及无机砷的测定
GB 5009.12	食品安全国家标准 食品中铅的测定
GB 5009.13	食品安全国家标准 食品中铜的测定
GB 5009.14	食品安全国家标准 食品中锌的测定

- GB 5009.15 食品安全国家标准 食品中镉的测定
- GB 5009.17 食品安全国家标准 总汞及有机汞的测定
- GB 5009.242 食品安全国家标准 食品中锰的测定
- GB 5009.268 食品安全国家标准 食品中多元素的测定
- GB/T 32687 氨基酸产品分类导则

《中国药典》

4. 技术要求

(1) 感官要求和理化指标

结合目前大部分培养基用氨基酸生产企业使用的标准, 和实际收集样品的分析, 本标准感官要求、理化指标及对应的检测方法均按照CP 2020的规定。

(2) 多元素指标

结合目前大部分培养基用氨基酸生产企业使用的标准, 和实际收集样品的分析, 本标准规定多元素指标见表1。检测方法分别为: 铅按照《中国药典》通则 2321或GB 5009.268或GB 5009.12或GB 5009.75的规定执行、砷按照GB 5009.268或GB 5009.11或GB 5009.76的规定执行、镉按照《中国药典》通则 2321 或GB 5009.268或GB 5009.15的规定执行、汞按照《中国药典》通则 2321 或GB 5009.268或GB 5009.17的规定执行、铜按照《中国药典》通则 2321 或GB 5009.268或GB 5009.13的规定执行、锰按照GB 5009.268或GB 5009.242的规定执行、锌按照GB 5009.268或GB 5009.14的规定执行。

表 1 多元素指标

单位: mg/kg

氨基酸产品	检项						
	镉 (Cd)	铅 (Pb)	砷 (As)	汞 (Hg)	铜 (Cu)	锰 (Mn)	锌 (Zn)
	≤	≤	≤	≤	≤	≤	≤
L-盐酸半胱氨酸	5	5	0.5	0.3	5	5	5
L-苯丙氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-丙氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
甘氨酸	5	5	1	0.3	5	5	5
L-谷氨酸	5	5	1	0.3	5	5	5

L-谷氨酰胺	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-胱氨酸	5	5	1	0.3	5	5	5
L-甲硫氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-精氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-盐酸精氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-盐酸赖氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-酪氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-亮氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-门冬氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-脯氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-色氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-丝氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-苏氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-缬氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-异亮氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5
L-组氨酸	5	5	0.1	0.3	5	5	5

(3) 微生物指标

结合目前大部分培养基用氨基酸生产企业使用的标准, 和实际收集样品的分析, 本标准规定微生物指标指标见表2。检测方法分别为: 细菌内毒素按照《中国药典》通则1143的规定执行、菌落总数按照GB 4789.2进行测定、霉菌和酵母按照GB 4789.15平板计数进行测定、大肠菌群按照GB 4789.3平板计数法进行测定、金黄色葡萄球菌按照GB 4789.10定性检验法进行测定、沙门氏菌按照GB 4789.4进行测定。

表 2 微生物指标

氨基酸产品	项 目					
	细菌内毒素 / (EU/g) <	菌落总数 / (CFU/g) ≤	霉菌和酵母 / (CFU/g) ≤	大肠菌群 / (CFU/25 g) g)	金黄色葡萄 球菌/ (25 g) g)	沙门氏菌 / (25 g) / (25 g)

L-盐酸半胱氨酸一水合物	24	50	10	0	0	0
L-苯丙氨酸	25	50	10	0	0	0
L-丙氨酸	20	50	10	0	0	0
甘氨酸	20	50	10	0	0	0
L-谷氨酸	6	50	10	0	0	0
L-谷氨酰胺	6	50	10	0	0	0
L-胱氨酸	6	50	10	0	0	0
L-甲硫氨酸	25	50	10	0	0	0
L-精氨酸	10	50	10	0	0	0
L-盐酸精氨酸	12	50	10	0	0	0
L-盐酸赖氨酸	10	50	10	0	0	0
L-酪氨酸	20	50	10	0	0	0
L-亮氨酸	25	50	10	0	0	0
L-门冬氨酸	6	50	10	0	0	0
L-脯氨酸	10	50	10	0	0	0
L-色氨酸	25	50	10	0	0	0
L-丝氨酸	12	50	10	0	0	0
L-苏氨酸	12	50	10	0	0	0
L-缬氨酸	20	50	10	0	0	0
L-异亮氨酸	20	50	10	0	0	0
L-组氨酸	6	50	10	0	0	0

(4) 细胞生长实验

培养基中的氨基酸是构成生物药大分子抗体蛋白的基本单位，赋予抗体蛋白特定的分子结构形态，使抗体分子具有特殊的生化活性。氨基酸也是正常 CHO 细胞生长、分化和功能所必需的细胞结构元素和能量来源。细胞生长实验的目的测试生产的氨基酸质量是否能满足 CHO 细胞生长的需求。在细胞生长实验中，由厂家生产的各个氨基酸试样将与合格的氨基酸对照品在总细胞密度和活率两个指标进行比较。首先

分别计算氨基酸对照品 3 个不同浓度在收获时总活细胞密度和活率的平均值 (\bar{X}) 和标准偏差 (σ), 设立接受范围为 $\bar{X} \pm 3\sigma$ 。若氨基酸试样 3 个浓度的总活细胞密度和活率平均值在相对应的氨基酸对照品浓度的接受范围内, 则判定两者无显著性差异, 测试通过, 即氨基酸试样质量与对照品质量一致, 满足细胞生长的需求。

(5) 样品检测结果

略。

5. 检验规则

(1) 组批: 同原料、同配方、同工艺生产的, 符合质量要求的, 且具有同样质量检验报告单的产品为一批。

(2) 抽样: 均匀试样的抽取应使用清洁、干燥的取样工具, 等量取样。一般取样量为全检量的3倍, 不应少于250 g, 如有特殊需求, 根据实际情况加大取样量。将抽取的样品混匀, 通过四分法分样。

(3) 检验分类: 检验分出厂检验和型式检验。

(4) 出厂检验: 每批产品应经企业质检部门按本文件检验合格并附合格证后方可出厂。出厂检验项目为: 感官、溶解性、含量(纯度)、比旋光度、pH、透光率、干燥失重、炽灼残渣、氯化物、含氯量、硫酸盐、铵盐、铁盐、其他氨基酸、镉、铅、砷、汞、铜、锰、锌、细菌内毒素、菌落总数、霉菌和酵母。

(5) 型式检验: 检验项目为本文件要求中规定的全部项目。一般情况下, 型式检验半年进行一次。有下列情况之一时, 亦应进行型式检验: 原辅材料有较大变化时; 更改关键工艺或设备时; 新试制的产品或正常生产的产品停产1个月后, 重新恢复生产时或产品生产线切换时; 出厂检验与上次型式检验结果有较大差异时; 同一个厂家、同一产品, 连续生产1个月时; 国家质量监督机构按有关规定需要抽检时。

(6) 判定规则: 样品经检验, 所有项目全部合格, 则判定该批产品为合格品。感官要求和理化指标有1项不合格, 则应重新自该批产品中加倍取样复验, 以复验结果为准。微生物指标不合格, 则判定该批产品为不合格, 不应复验。

6. 标志、标签、包装、运输、贮存

(1) 标志、标签: 销售包装标签应符合相应的国家标准或行业标准的规定。包装储运图示应符合GB/T 191的规定。

(2) 包装：包装材料应符合相应的国家标准或行业标准的规定。包装物和容器应整洁、卫生、无破损。

(3) 运输：运输工具应清洁卫生，不应与有毒、有害、有腐蚀性、有异味的物品混装、混运，运输过程中应有遮盖物，避免受潮、暴晒。

(4) 贮存：产品应在清洁、阴凉、干燥、通风、无虫害的仓库内贮存，远离有毒有害、有腐蚀性物品，不应与有异味物品混贮。

四、主要试验（或验证）情况

略。

五、解决的主要问题

新标准的颁布与实施，弥补了国内细胞培养基用高端氨基酸产品空白，使国产培养基全面实现国产化走出夯实一步，能对氨基酸在原料、生产工艺、质量规格要求、包装、运输、贮存等环节进行全面、统一的要求与规范，对标国际一流标准，提高、促进生产技术的进步，优化产品结构，提升产品精细化生产及产品的安全可靠性和质量。可以更好地满足应用端需要，对提升我国氨基酸的产品竞争力及国际地位具有十分重要的作用。

六、标准中设计专利的情况

本标准不涉及专利问题。

七、标准实施后预期达到的经济效果

本标准在充分调研和验证的基础上，规定了34项质量技术指标，所规定的技术指标参数参考了国内外相关标准要求，同时结合我国企业生产质量控制现状和产品质量水平，这充分体现了行业标准的要求，也能提升我国产品的国际竞争力，充分发挥标准引领产业提升的作用。

八、采用国际标准和国外先进标准情况，与国际、国外同类标准水平的对比情况，国内外关键指标对比分析

（一）采用国际标准和国外先进标准情况

本标准未采用国际标准。

(二) 与国际、国外同类标准水平对比情况

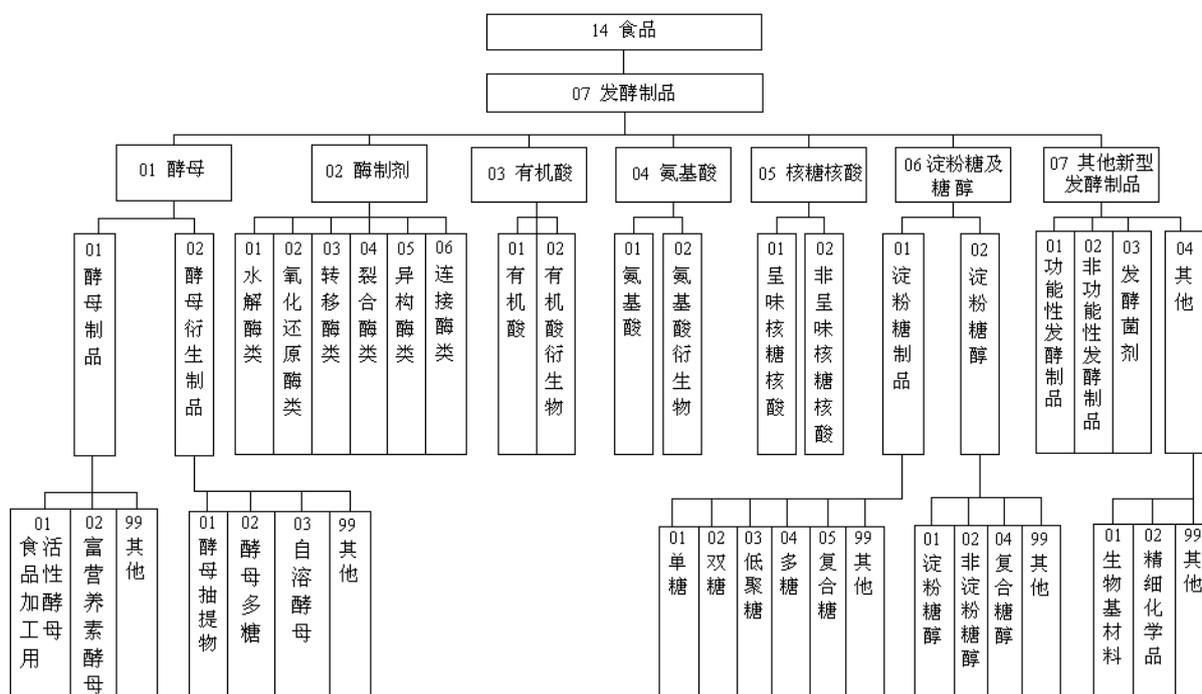
本标准属于国际先进水平。

(三) 国内外关键指标对比分析

略。

九、在标准体系中的位置，与现行相关法律、法规、规章及相关标准，特别是强制性标准的协调性

本专业领域标准体系框架图见图。



本标准属于发酵制品中04“氨基酸”。

国内暂无相关标准，本标准为填补行业空白。

十、重大分歧意见的处理经过和依据

无。

十一、标准性质的建议说明

建议本标准的性质为推荐性行业标准。

十二、贯彻标准的要求和措施建议

建议本标准批准发布6个月后实施。

十三、 废止现行相关标准的建议

无。

十四、 其他应予说明的事项

无。

标准起草工作组

2024年1月