

团 体 标 准

T/ZGKSL 012—2023

胶原蛋白产品质量要求

Quality requirements for collagen products

2023 -11- 02 发布

2023 - 11 - 02 实施

中 国 抗 衰 老 促 进 会 发 布

目 次

前 言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 要求 2

5 试验方法 4

6 标志、包装、运输、贮存和保质期 6

参 考 文 献 7

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。本文件的发布单位不承担识别专利的责任。

本文件由中国抗衰老促进会提出并归口。

本文件起草单位：斐缦（长春）医药生物科技有限责任公司、北京享赞国际贸易有限公司、广西神冠胶原生物集团有限公司、上海其胜生物制剂有限公司、广东省第二人民医院、无锡贝迪生物工程股份有限公司、芜湖英特菲尔生物制品产业研究院有限公司、汉肽生物医药集团有限公司、陕西科技大学、四川大学、中国医学科学院皮肤病医院、南京诺唯赞健康科技有限公司。

本文件主要起草人：李宏强、孙淑娟、陈羽田、李庆琳、周亚仙、梁运贤、蒋丽霞、罗盛康、朱旻、赵俊、殷世清、朱永真、刘新华、刘文涛、刘毅、杨雪源、曹泽戥。

本文件为首次发布。

胶原蛋白产品质量要求

1 范围

本文件规定了胶原蛋白产品的术语和定义、要求、试验方法、标志、包装、运输、贮存和保质期。本文件适用于胶原蛋白产品的生产和检验。

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 15979—2002 一次性使用卫生用品卫生标准

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验

GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验

GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验

GB/T 16886.17 医疗器械生物学评价 第17部分：可沥滤物允许限量的建立

YY/T 0313 医用高分子产品 包装和制造商提供信息的要求

YY/T 0466.1 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求

YY/T 1511—2017 胶原蛋白海绵

YY/T 0471.4 接触性创面敷料试验方法 第4部分：舒适性

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 0954—2015 无源外科植入物 I型胶原蛋白植入剂

中华人民共和国药典

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

胶原蛋白 collagen

一类含有至少20种在遗传学上不同类型的分泌蛋白质家族，主要担任机体的结构支撑功能，具有独特的由三条多肽链(被称为 α 链)组成的三螺旋构型，并具有一定的生物学功能。

[来源：YY/T 1849—2022，3.1]

3.2

胶原蛋白海绵 collagen sponge

由动物组织中提取的胶原蛋白，经纯化、交联（如果有）、冷冻干燥、灭菌等工艺处理后制备的海绵状敷料。

3.3

胶原蛋白植入剂 collagen implants

在无菌条件下，将纯化的胶原蛋白原料均匀分散于缓冲液配成不同浓度的胶原蛋白悬浮液后，充填于预灌封注射器中制成的产品。

3.4

胶原蛋白敷料 collagen dressing

浸透I型胶原蛋白的医用非织造敷布。

4 要求

4.1 胶原蛋白海绵

4.1.1 性状

应为白色或浅黄色、疏松的海绵。

4.1.2 水分

试样减重质量应不大于15.0%。

4.1.3 液体吸收性

试样吸收的水分应不少于自身重量的20倍。

4.1.4 pH

pH应为4.0~7.0。

4.1.5 硫酸盐灰分

硫酸盐灰分应不大于2.0%。

4.1.6 重金属

重金属应不大于10 mg/kg。

4.1.7 蛋白含量

按干燥品计算，胶原蛋白海绵中蛋白含量不小于90%。

4.1.8 羟脯氨酸

按干燥品计算，胶原蛋白海绵中羟脯氨酸含量应不小于总蛋白含量的9.0%。

4.1.9 抗拉性能

1 cm宽的胶原蛋白条能够承受0.5 N拉力，1 min不断裂。

4.1.10 可消化性

用平均消化时间对产品进行体外降解评价，应通过试验。

4.1.11 无菌

胶原蛋白海绵应无菌，并符合YY/T 0615.1的规定。

4.1.12 生物相容性

无不可接受的生物学危害。

4.2 胶原蛋白植入剂

4.2.1 外观

白色、乳白色或微黄色粘稠状液体，无肉眼可见的异物。

4.2.2 装量

应不低于标示装量90%。

4.2.3 动力黏度

应在标示范围内。

4.2.4 化学特性

4.2.4.1 胶原蛋白鉴别

经SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳法分析,样品的电泳条带与I型胶原蛋白对照品进行比较,其电泳条带应一致。

4.2.4.2 胶原蛋白含量

应为标示量的80%~120%。

4.2.4.3 杂蛋白分析

杂蛋白总量应在总蛋白的1%以下。

注:当任意一种杂蛋白含量超过1%时,应进行定性定量分析。

4.2.4.4 pH

pH应在6.0~8.0范围内。

4.2.4.5 炽灼残渣

植入剂炽灼残渣应不大于10 mg/g(质量分数)。

4.2.4.6 重金属总量和微量元素

4.2.4.6.1 重金属总量(以铅 Pb 计)

重金属总量(以铅Pb计)应不大于10 μ g/g(质量分数)。

4.2.4.6.2 微量元素

砷应不大于1 μ g/g(质量分数);铬、镉、铜、铁、汞、镍、铅、钼总量应不大于50 μ g/g(质量分数)。

4.2.4.7 熔点

植入剂熔点应在标示范围内。

4.2.4.8 酸水解产物

应确定植入剂酸水解最终产物(氨基酸)的组成。

4.2.4.9 色氨酸检查

醋酸与硫酸两液界面应不出现紫红色环。

4.2.4.10 其他添加剂

制造商应按GB/T 16886.17要求,建立并规定有害添加剂许可限量。

4.2.5 生物学性能

4.2.5.1 无菌

植入剂应无菌。

4.2.5.2 生物学评价

4.2.5.2.1 生物学评价通则

应按GB/T 16886.1的要求对植入剂进行生物学评价。

应在材料的物理化学特性和毒物代谢动力学和有关毒性风险评价的科学数据基础上进行毒理学评价。如有必要,还应该基于详细测试并获得数据后再进行毒理学评价。

评价包括短期和长期的潜在影响,包括细胞毒性、刺激反应、致敏性、遗传毒性、皮下植入、免疫原性、全身毒性和致癌性。

除皮肤刺激外，制造商应该决定并论证是否有必要进行体内测试。

4.2.5.2.2 细菌内毒素含量

细菌内毒素含量应小于0.5 EU/mL。

4.3 胶原蛋白敷料

4.3.1 外观

白色或微黄色的湿润膜，应洁净，无异味、破损及污渍。

4.3.2 尺寸

敷料尺寸应在制造商标识尺寸的±15%内。

4.3.3 敷料润湿性

敷料应充分润湿至可挤出液体，挤出液体积应不少于产品标识灌装液体积的50%。

4.3.4 敷料 pH

敷料的挤出液pH值应在4.0~6.0范围内。

4.3.5 敷料的胶原蛋白含量

敷料的胶原蛋白含量应不小于1.0 mg/g。

4.3.6 敷料的羟脯氨酸含量

敷料的羟脯氨酸含量应不小于胶原蛋白含量的9.0%。

4.3.7 敷料可伸展性

敷料变形而不断裂，可伸展性应不大于14 N/cm。

4.3.8 敷料用胶原

敷料所用胶原应为医用I型胶原，应具有与I型胶原蛋白标准品一致的蛋白特征图谱。

4.3.9 生物性能

4.3.9.1 细胞毒性试验

细胞毒性计分不大于1。

4.3.9.2 迟发型超敏反应试验

应无致敏反应。

4.3.9.3 皮内刺激试验

应无皮内刺激反应。

4.3.9.4 微生物限度

细菌菌落总数应≤20 cfu/mL，真菌、大肠菌群和致病性化脓菌均不得检出。

4.3.9.5 稳定性

有效期末的样品应符合4.3.1~4.3.7、4.3.9.4的要求。

5 试验方法

5.1 性状

采用目测和手感法进行检测。

5.2 水分

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）规定的方法进行检测。

5.3 液体吸收性试验

取质量约为20 mg的试样，精密称量，记为 m_1 。浸入盛有 $20^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 水的烧杯中，用手指轻揉直至完全浸湿，且所有空气被除去，注意不使破损，待吸足水分后，用小镊子轻夹一角将其从水中取出，轻持镊子在水面上排水1 min后，再次称量，记为 m_2 ，按下式计算。共随机抽取试样5份，以平均值报告吸水倍数：

$$A = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \quad (1)$$

式中：

A——试样吸水倍数；

m_1 ——试样浸湿前的质量，单位为克(g)；

m_2 ——试样浸湿后的质量，单位为克(g)。

5.4 pH 实验

将0.2 g样品，剪成约1 cm²碎块，放入适宜的容器中，加入12 mL水，在 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 于密闭容器中浸泡24 h，轻轻倒出液体(必要时用玻璃棒轻轻挤压)，混匀，用pH计测定溶液pH。

5.5 硫酸盐灰分试验

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）规定的方法进行检测。

5.6 重金属试验

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）规定的方法进行检测。

5.7 抗拉性能试验

取胶原蛋白海绵剪成1 cm宽的条状试样，一端固定，另一端施加0.5 N的拉力，维持1 min，观察并报告试样是否断裂。

5.8 可消化性试验

取50 mg块状试样一块（若该规格产品质量 50 mg，可以取多块），浸入盛水的烧杯中，用手指轻揉直至完全浸湿，且所有空气被除去，注意不使破损。取出，用滤纸除去多余的水，将该潮湿的样品放入150 mL具塞三角瓶中，瓶中已装有100 mL预加热到 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 质量分数为1%胃蛋白酶(活力约为3000 U/mg)的盐酸溶液[$c(\text{HCl})=0.1 \text{ mol/L}$]。在 $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ，约150 r/min轻轻振摇直至完全消化。重复操作两次。报告三次完全消化时间的平均值。

5.9 装量、动力黏度、I型胶原蛋白鉴别、pH、炽灼残渣、重金属、无菌、细菌内毒素含量

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）规定的方法进行检测。

5.10 蛋白质含量、杂蛋白分析、微量元素、熔点、酸水解产物、色氨酸、生物学评价

按照YY 0954或YY/T 1511规定的方法进行检测。

5.11 敷料可伸展性试验

取出包装内的敷料，按照 YY/T 0471.4 的规定检测。

5.12 细胞毒性试验

按GB/T 16886.5规定的方法执行。

5.13 迟发型超敏反应试验、皮内刺激试验

按GB/T 16886.10规定的方法执行。

5.14 微生物限度试验

按GB 15979-2002中附录B规定的方法测定。

6 标志、包装、运输、贮存和保质期

应符合YY/T 0313、YY/T 0466.1以及《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》的要求。

参 考 文 献

- [1] YY/T 1849—2022 重组胶原蛋白
 - [2] 《中华人民共和国药典》（2020年版）
 - [3] 《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》
-