

团 体 标 准

T/NAHIEM X X —XXXX

医用胶原蛋白产品质量要求

Quality requirements for medical collagen products

(征求意见稿)

2023 - xx - xx 发布

2023 - xx - xx 实施

全国卫生产业企业管理协会 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	5
6 标识、包装	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。

本文件由全国卫生产业企业管理协会归口。

本文件起草单位：中国保健协会食物营养与安全专业委员会、成都钧兴生物科技有限公司、广东丸美生物技术股份有限公司、哈尔滨敷尔佳科技股份有限公司、杭州熙岭生物科技有限公司、济南磐升生物技术股份有限公司、和康生物科技股份有限公司、山西锦波生物医药股份有限公司、江苏耀海生物制药有限公司、亚都控股集团有限公司、时垠（上海）生物科技有限公司、纽诺健康科学（中国）有限公司、北京湃生生物科技有限公司、北京共生文化传媒有限公司。

本文件主要起草人：孙莉、杜明春、孙云起、张立国、朱成丰、王杰、陈敬亭、王建、郭程、张正男、廖峰、蔡振、张自强、郭朝万，聂艳峰、曲词、潘宇、刘艳君、姜毅、张平、倪洁莉、刘军、梁慧、刘立、常聪、潘红福、王文慧、刘贵斌等。

医用胶原蛋白产品质量要求

1 范围

本文件规定了医用胶原蛋白产品的术语和定义、要求、试验方法、标志和包装。

本文件适用于医用胶原蛋白产品的生产和检验，包括胶原蛋白海绵、I型胶原蛋白植入剂、胶原蛋白敷料、胶原凝胶敷料、胶原注射材料等。其他形式的医用胶原蛋白产品可参照使用。

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 6682 分析实验室用水规格和试验方法
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 16886.3 医疗器械生物学评价 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验
GB/T 16886.4—2022 医疗器械生物学评价 第4部分：与血液相互作用试验选择
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 16886.6—2022 医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验
GB/T 16886.11 医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验
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 0471.4 接触性创面敷料试验方法 第4部分：舒适性
YY 0954—2015 无源外科植入物 I型胶原蛋白植入剂
YY/T 1453—2016 组织工程医疗器械产品 I型胶原蛋白表征方法
YY/T 1805.2 组织工程医疗器械产品 胶原蛋白 第2部分：I型胶原蛋白分子量检测-十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳法
《中华人民共和国药典》（2020年版）

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

胶原

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

I型胶原蛋白 type I collagen

由编码 α 链的COL1A1基因和COL1A2基因表达的，哺乳动物组织中最丰富的胶原蛋白，属于纤维型胶原蛋白。

注1：I型胶原蛋白的肽链由重复出现的甘氨酸-X-Y（脯氨酸经常占据X位，羟脯氨酸占据Y位）氨基酸序列组成。

I型胶原蛋白富含甘氨酸(Gly)、L-丙氨酸(L-Ala)、L-脯氨酸(L-Pro)和4-羟脯氨酸(4-Hydro)，硫含量较低，

且不含L-色氨酸(L-Try)。

注2：胶原蛋白具有3条 α 链形成的三螺旋结构。加热情况下(例如60℃以上)胶原蛋白 α 链三螺旋结构会不可逆变性成单一的 α 链和某些 β 和 γ 条带(即明胶)。

注3：常与I型胶原伴随的有III型胶原和V型胶原，此外还有非胶原类蛋白如弹性蛋白以及其他结构性分子(氨基多糖类、脂蛋白及糖蛋白复合物等)。

[来源：YY/T 1453—2016，3.1]

3.3

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(若有)、冷冻干燥、灭菌等工艺处理后制备的海绵状敷料。

3.4

I型胶原蛋白植入剂 type I collagen implant

在无菌条件下，将纯化的(非交联的)I型胶原蛋白原料均匀分散于磷酸盐缓冲液中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。

3.5

胶原蛋白敷料 collagen dressing

浸透I型胶原蛋白的医用非织造敷布。

3.6

胶原凝胶敷料 collagen hydrogel dressing

由胶原蛋白水溶液构建的具有粘附性的敷料。

3.7

胶原注射材料 collagen injectable material

将胶原蛋白充分溶解形成胶原蛋白水溶液后，充填于预灌封注射器中制成的产品。

3.8

杂蛋白 protein impurity

在胶原蛋白纯化过程中残留的除I型胶原蛋白外的其他蛋白质，主要包括弹性蛋白、脂质体、宿主细胞污染物、培养基污染物等。

注：III型胶原蛋白作为I型胶原的伴生蛋白，不作为杂蛋白处理。

4 要求

4.1 胶原蛋白海绵

胶原蛋白海绵技术要求应符合表1的规定。

表1 胶原蛋白海绵技术要求

项目	要求
性状	白色或浅黄色、疏松的海绵
干燥失重	$\leq 15.0\%$
液体吸收性	≥ 20 倍
pH	应在4.0~7.0范围内
炽灼残渣	应不大于20 mg/g(质量分数)
重金属(以铅 Pb计)	应不大于10 μ g/g(质量分数)
蛋白含量(干基)	$\geq 90\%$
交联剂残留量	如采用化学试剂进行交联，应建立交联剂残留量要求及试验方法
羟脯氨酸含量	不小于总蛋白含量的9.0%
抗拉性能	1cm宽的胶原蛋白条能够承受0.5 N拉力，1 min不断裂

表 1 胶原蛋白海绵技术要求（续）

项目	要求
可消化性	通过试验
无菌	样品应无菌
生物相容性	无不可接受的生物学危害
注：羟脯氨酸含量指标不适用于重组胶原蛋白产品。	

4.2 I型胶原蛋白植入剂

I型胶原蛋白植入剂技术要求应符合表2的规定。

表 2 I型胶原蛋白植入剂技术要求

项目	要求	
性状	无色、白色、乳白色或微黄色粘稠状液体，无肉眼可见的异物	
装量	不低于标示装量90%	
动力黏度	应在标示范围内	
化学特性	I型胶原蛋白鉴别	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
	胶原蛋白含量	标示量的80%~120%
	杂蛋白分析	应在总蛋白的1%以下
	pH	应在6.0~8.0范围内
	炽灼残渣	应不大于10 mg/g(质量分数)
	重金属总量(以铅Pb计)	应不大于10 μg/g(质量分数)
	微量元素	砷应不大于1 μg/g(质量分数)；铬、镉、铜、铁、汞、镍、铅、钼总量应不大于50 μg/g(质量分数)
	熔点	应在标示范围内
	酸水解产物	应确定植入剂酸水解最终产物(氨基酸)的组成
	色氨酸检查	醋酸与硫酸两液界面应不出现紫红色环
其他添加剂	制造商应按GB/T 16886.17的要求，建立并规定有害添加剂许可限量	
生物学性能	无菌	样品应无菌
	生物学评价	应按GB/T 16886.1的要求对植入剂进行生物学评价
	细菌内毒素含量	小于0.5EU/mL

4.3 胶原蛋白敷料

胶原蛋白敷料技术要求应符合表3的规定。

表 3 胶原蛋白敷料技术要求

项目	要求	
性状	白色或微黄色的湿润膜，应洁净，无异味、破损及污渍	
尺寸	应在制造商标示尺寸的±15%内	
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示灌装液体积的50%	
pH	敷料的挤出液pH值应在4.0~8.0范围内	
胶原蛋白含量	应不小于1.0 mg/g	
羟脯氨酸含量	应不小于胶原蛋白含量的9.0%	
可伸展性	敷料变形而不断裂，可伸展性应不大于14N/cm	
敷料用胶原	应具有与对应结构型号胶原蛋白标准品一致的蛋白特征图谱	
生物学性能	细胞毒性试验	细胞毒性计分不大于1
	迟发型超敏反应试验	应无致敏反应
	皮内刺激试验	应无皮内刺激反应
	亚急性全身毒性试验	应无亚急性全身毒性反应
微生物限度	细菌菌落总数应不大于20cfu/mL，真菌、大肠菌群和致病性化脓菌均不得检出	
稳定性	有效期末的样品性状、尺寸、润湿性、pH、胶原蛋白含量、羟脯氨酸含量、可伸展性以及微生物限度应符合上述要求	
注：羟脯氨酸含量指标和稳定性不适用于重组胶原蛋白产品。		

4.4 胶原凝胶敷料

胶原凝胶敷料技术要求应符合表4的规定。

表4 胶原凝胶敷料技术要求

项目		要求
性状		无色、白色、浅白色或微黄色粘稠状液体，无肉眼可见的异物
动力黏度		应在标示范围内
装量		应不低于标示装量的90%
化学特性	胶原蛋白鉴别	经SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳法分析，样品的电泳条带与相应胶原蛋白对照品进行比较，其电泳条带应一致
	胶原蛋白含量	应为标示量的80%~120%
	羟脯氨酸含量	应不小于胶原蛋白含量的9.0%
	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
	pH	应在4.0~8.0范围内
生物学性能	无菌	样品应无菌
	细菌内毒素含量	应小于0.5 EU/mL
	细胞毒性试验	细胞毒性反应不大于1级
	皮肤致敏反应试验	应无致敏反应
	皮内刺激试验	原发性刺激指数（PII）不大于0.4
	亚急性全身毒性试验	应无亚急性全身毒性反应
	溶血试验	无溶血反应

注：羟脯氨酸含量指标不适用于重组胶原蛋白产品。

4.5 胶原注射材料

胶原注射材料技术要求应符合表5的规定。

表5 胶原注射材料技术要求

项目		要求
性状		无色透明、白色、浅白色、或微黄色粘稠状液体，无肉眼可见的异物
动力黏度		应在标示范围内
装量		应不低于标示装量的90%
化学特性	胶原蛋白鉴别	经SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳法分析，样品的电泳条带与相应胶原蛋白对照品进行比较，其电泳条带应一致
	胶原蛋白含量	应为标示量的80%~120%
	羟脯氨酸含量	应不小于胶原蛋白含量的9.0%
	杂蛋白分析	杂蛋白总量应在总蛋白的1%以下
	色氨酸分析	应不含有色氨酸
	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
	重金属总量(以铅 Pb计)	应不大于10 μg/g(质量分数)
	微量元素分析	砷应不大于1 μg/g(质量分数)；铬、镉、铜、铁、汞、镍、铅、钼总量应不大于50 μg/g(质量分数)。
	pH	应在6.0~8.0范围内
	肽图	采用胰蛋白酶将样品裂解为肽段，经反相高效液相色谱（RP-HPLC）分离和鉴定后与经同法处理的胶原蛋白对照品图谱进行对比，结果一致
生物学性能	无菌	样品应无菌
	细菌内毒素含量	应小于0.5 EU/mL
	细胞毒性试验	细胞毒性反应不大于1级
	亚急性全身毒性试验	应无亚急性全身毒性反应
	溶血试验	无溶血反应
	皮下组织植入试验	植入4周后组织反应与阴性对照无显著差异
	肌肉植入试验	植入4周后组织反应与阴性对照无显著差异
	遗传毒性试验	无遗传毒性

注：羟脯氨酸含量指标不适用于重组胶原蛋白产品。

5 试验方法

5.1 总则

5.1.1 应以材料的最终形态进行试验。

5.1.2 除非另有规定，所用的试剂应为分析纯，试验用水应符合 GB/T 6682 规定的二级水的要求。

5.2 胶原蛋白海绵

5.2.1 性状

采用目测和手感法进行检测。

5.2.2 干燥失重

应按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0831 干燥失重测定法进行检测。

5.2.3 液体吸收性试验、pH

应按YY/T 1511—2017中6.3、6.4规定的方法进行检测。

5.2.4 炽灼残渣

应按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0841 炽灼残渣检查法进行检测。

5.2.5 重金属

应按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0821 重金属检查法 第二法进行检测。

5.2.6 蛋白含量、羟脯氨酸含量、抗拉性能试验、可消化性试验

应分别按YY/T 1511—2017中附录A、附录B、6.7、6.8规定的方法进行检测。

5.2.7 无菌

应按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则1101 无菌检查法进行检测。

5.2.8 生物相容性

应按GB/T 16886.1的规定进行生物学评价。

5.3 I型胶原蛋白植入剂

5.3.1 性状

将I型胶原蛋白植入剂垂直置于伞棚灯下，照度为1 000 lx，任意旋转，从水平方向观察。

5.3.2 装量

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0924 最低装量检查法进行检测。

5.3.3 动力黏度

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0633 黏度测定法进行检测。

5.3.4 I型胶原蛋白鉴别

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0541 电泳法进行检测。

5.3.5 胶原蛋白含量、杂蛋白分析

应分别按YY 0954—2015中附录A和附录B规定的方法进行检测。

5.3.6 pH

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0631 pH值测定法进行检测。

5.3.7 炽灼残渣

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0841 炽灼残渣检查法进行检测。

5.3.8 重金属

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0821 重金属检查法进行检测。

5.3.9 微量元素、熔点、酸水解产物、色氨酸

应按分别YY 0954—2015中附录C、附录D、8.11、附录E规定的方法进行检测。

5.3.10 其他添加剂、无菌

应按《中华人民共和国药典》（2020年版）规定的方法进行。

5.3.11 生物学评价

5.3.11.1 生物学评价原则：按 GB/T 16886.1 规定的方法进行，应在材料的化学表征、毒代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。

5.3.11.2 细菌内毒素含量：按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则 1143 细菌内毒素检查法进行检测。

5.4 胶原蛋白敷料

5.4.1 性状

采用目测和鼻嗅法进行检测。

5.4.2 尺寸

以通用量具测量。

5.4.3 润湿性试验

取试样进行充分挤压。

5.4.4 pH

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0631 pH值测定法进行检测。

5.4.5 胶原蛋白含量、羟脯氨酸含量

应分别按YY 0954—2015中附录A和附录B规定的方法进行检测。

5.4.6 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

5.4.7 敷料用胶原的鉴别

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0541 电泳法进行检测。

5.4.8 生物学性能试验

5.4.8.1 细胞毒性试验：按 GB/T 16886.5 规定的方法执行。

5.4.8.2 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。

5.4.8.3 亚急性全身毒性试验：按 GB/T 16886.1 规定的方法执行。

5.4.9 微生物限度试验

按GB 15979—2002中附录B规定的方法测定。

5.5 胶原凝胶敷料

5.5.1 性状

采用目测进行检测。

5.5.2 动力黏度

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0633 黏度测定法进行检测。

5.5.3 装量

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0924 最低装量检查法进行检测。

5.5.4 化学特性

5.5.4.1 胶原蛋白鉴别

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0541 电泳法进行检测。

5.5.4.2 胶原蛋白含量

按YY 0954—2015中附录A规定的方法进行检测。

5.5.4.3 羟脯氨酸含量

按YY/T 1453—2016附录B规定的方法进行检测。

5.5.4.4 其他添加剂

根据使用添加剂的不同，制造商应首先选用《中华人民共和国药典》的方法，如果药典无检验方法或检验方法不适用，所使用的方法应经过验证可靠，按照确定的方法进行检测。

5.5.4.5 pH

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0631 pH值测定法进行检测。

5.5.5 生物学性能

5.5.5.1 无菌

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则1101 无菌检查法进行检测。

5.5.5.2 细菌内毒素含量

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

5.5.5.3 细胞毒性试验

按GB/T 16886.5规定的方法进行检测。

5.5.5.4 皮肤致敏反应试验、皮内刺激试验

按GB/T 16886.10规定的方法进行检测。

5.5.5.5 亚急性全身毒性试验

按GB/T 16886.11规定的方法进行检测。

5.5.5.6 溶血试验

按GB/T 16886.4—2022中附录D规定的检测方法进行检测。

5.6 胶原注射材料

5.6.1 性状

采用目测进行检测。

5.6.2 动力黏度

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0633 黏度测定法进行检测。

5.6.3 装量

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0924 最低装量检查法进行检测。

5.6.4 化学特性

5.6.4.1 胶原蛋白鉴别

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0541 电泳法进行检测。

5.6.4.2 胶原蛋白含量

按YY 0954—2015中附录A规定的检测方法进行检测。

5.6.4.3 羟脯氨酸含量

按YY/T 1453—2016中附录B规定的检测方法进行检测。

5.6.4.4 杂蛋白分析

按YY 0954—2015中附录B规定的检测方法进行检测。

5.6.4.5 色氨酸分析

按YY 0954—2015中附录E规定的检测方法进行检测。

5.6.4.6 其他添加剂

根据使用添加剂的不同，制造商应首先选用《中华人民共和国药典》的方法，如果药典无检验方法或检验方法不适用，所使用的方法应经过验证可靠，按照确定的方法进行检测。

5.6.4.7 重金属总量

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0821 重金属检查法进行检测。

5.6.4.8 微量元素分析

按YY/T 1453—2016中附录D规定的检测方法进行检测。

5.6.4.9 pH

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则0631 pH值测定法进行检测。

5.6.4.10 肽图

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则3405 肽图检查法第一法进行检测。

注：由于胰蛋白酶对天然胶原蛋白几乎没有作用，但可以降解变性的胶原蛋白。应将样品进行热变性后，再用胰蛋白酶进行处理，并保证胶原蛋白有足够的降解率。

5.6.5 生物学性能

5.6.5.1 无菌

按《中华人民共和国药典》（2020年版）四部 通则1101 无菌检查法进行检测。

5.6.5.2 细菌内毒素含量

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

5.6.5.3 细胞毒性试验

按GB/T 16886.5规定的方法进行检测。

5.6.5.4 亚急性全身毒性试验

按GB/T 16886.11规定的方法进行检测。

5.6.5.5 溶血试验

按GB/T 16886.4—2022中附录D规定的方法进行检测。

5.6.5.6 皮下组织植入试验

按GB/T 16886.6—2022中附录A规定的方法进行检测。

5.6.5.7 肌肉植入试验

按GB/T 16886.6—2022中附录B规定的方法进行检测。

5.6.5.8 遗传毒性试验

按GB/T 16886.3规定的方法进行检测。

6 标识、包装

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 1453—2016 组织工程医疗器械产品 I型胶原蛋白表征方法
 - [2] YY/T 1511—2017 胶原蛋白海绵
 - [3] YY/T 1849—2022 重组胶原蛋白
 - [4] 《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》
-