



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1511—2017

胶原蛋白海绵

Collagen sponge

2017-05-02 发布

2018-04-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则编写。

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。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准由国家食品药品监督管理总局济南医疗器械质量监督检验中心归口。

本标准主要起草单位：上海其胜生物制剂有限公司、山东省医疗器械产品质量检验中心。

本标准参加起草单位：无锡贝迪生物工程有限公司、北京科劳得生物制品技术开发有限公司、绍兴振德医用敷料有限公司。

本标准主要起草人：蒋丽霞、刘莉莉、魏长征、黄超、任伟业、李康、张锐。

引 言

胶原蛋白海绵原料主要来自动物组织,用于手术创面充填、止血,促进创面愈合等方面,在体内可降解吸收。

YY/T 0771 系列标准给出了动物源性医疗器械风险控制方面的要求。

胶原蛋白海绵

1 范围

本标准规定了胶原蛋白海绵的性能要求及试验方法。

本标准适用于无菌胶原蛋白海绵。

本标准不适用于基因工程胶原蛋白制备的海绵以及含有其他材料的胶原蛋白海绵。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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/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

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 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

《中华人民共和国药典》(2010年版)二部

ISO 11607-1:2006 最终灭菌医疗器械的包装 第1部分:材料、无菌屏障系统、包装系统的要求¹⁾(Packaging for terminally sterilized medical devices Part 1: Materials, sterile barrier systems and packaging systems)

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。

4 要求

4.1 性状

目力观察,胶原蛋白海绵应为白色或浅黄色、疏松的海绵。

4.2 干燥失重

按 6.2 进行试验时,试样减失质量应不大于 15.0%。

1) ISO 11607-1 对应的我国标准为 GB 19633,其最新版本已报批,请关注标准发布情况。

4.3 液体吸收性

按 6.3 进行试验时,试样吸收的水分应不少于自身重量的 20 倍。

4.4 酸碱度

按 6.4 进行试验时,pH 应为 4.0~7.0。

4.5 硫酸盐灰分

按 6.5 进行试验时,硫酸盐灰分应不大于 2.0%。

4.6 重金属

按 6.6 进行试验时,重金属应不大于 10 mg/kg。

注:胶原蛋白海绵生产工艺过程中可能引入重金属元素,如 316 L 不锈钢反应釜可能会释放铬、铁等元素。制造商需对可能引入的重金属元素进行风险分析并合理加以控制。

4.7 蛋白含量

按附录 A 进行试验时,按干燥品计算,胶原蛋白海绵中蛋白含量应不小于 90%。

4.8 羟脯氨酸含量

按附录 B 进行试验时,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%。

4.9 抗拉性能

按 6.7 进行试验时,1 cm 宽的胶原蛋白条能够承受 0.5 N 拉力,1 min 不断裂。

4.10 交联剂残留量

制造商如采用化学试剂进行交联,应建立交联剂残留限量要求及试验方法。

4.11 可消化性

制造商可按 6.8 进行试验,用平均消化时间对产品进行体外降解评价。

4.12 无菌

胶原蛋白海绵应无菌供应,并符合 YY/T 0615.1 的要求。

5 生物相容性

应按 GB/T 16886.1 规定对胶原蛋白海绵进行生物学评价,结果应表明无不可接受的生物学危害。

6 试验方法

6.1 总则

应以材料的最终形态进行所有试验。

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。

6.2 干燥失重试验

取试样约 0.5 g,按《中华人民共和国药典》(2010 年版)二部附录 VIII L 干燥失重测定法进行试验。

6.3 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 $20\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ 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,用小镊子轻轻夹住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:

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

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)。

6.4 酸碱度试验

将 0.2 g 样品,剪成约 1 cm^2 碎块,放入适宜的容器中,加入 12 mL 水,在 $37\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ 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,用酸度计测定溶液 pH。

6.5 硫酸盐灰分试验

取 1.0 g 样品,按《中华人民共和国药典》(2010 年版)二部附录 VIII N 进行试验。

6.6 重金属试验

取 6.5 下残渣,按《中华人民共和国药典》(2010 年版)二部附录 VIII H 第二法进行重金属试验。

注:滴加 2 mL 醋酸铵缓冲液(pH 3.5),微热溶解后,如有沉淀,过滤,再移至纳氏比色管中。

6.7 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,另一施加 0.5 N 的拉力,维持 1 min,观察并报告试样是否断裂。

6.8 可消化性试验

取 50 mg 块状试样一块,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 $37\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$ 质量分数为 1% 胃蛋白酶(活力约为 3 000 U/mg)的盐酸溶液 [$c(\text{HCl}) = 0.1\text{ mol/L}$]。在 $37\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$, 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。

7 标志

7.1 通则

可用 YY/T 0466.1 规定的符号满足 7.2 和 7.3 的要求。

7.2 单包装

- a) 内装物名称、规格；
- b) 无菌及灭菌方式；
- c) 一次性使用、包装破损禁止使用等信息；
- d) 失效年月；
- e) 制造商名称、地址；
- f) 生产批号或日期。

7.3 货架包装

货架包装内至少应有下列信息：

- a) 内装物名称、规格；
- b) 无菌及灭菌方式；
- c) 一次性使用、包装破损禁止使用等信息；
- d) 失效年月；
- e) 制造商名称、地址；
- f) 生产批号或日期。

8 包装

- 8.1 制造商应能提供装入胶原蛋白海绵后的包装符合 ISO 11607-1:2006 要求的证明。
- 8.2 单包装的设计应便于内装物无菌取用,包装打开后应留有打开过的痕迹。

附 录 A

(规范性附录)

凯氏定氮法蛋白含量测定

A.1 原理

通过测定供试品的总氮含量以及经钨酸沉淀法去除蛋白质的供试品滤液中的非蛋白质含量,计算出蛋白质含量。

A.2 仪器设备

分析天平、定氮仪、凯氏消化管、消化炉、通风橱相当设备。

A.3 化学试剂

- a) 浓硫酸:分析纯,相对密度 1.84。
- b) 消化剂:称取硫酸铜($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)10 g、硫酸钾 100 g,置乳钵内,共同研细,混匀。
- c) 50%氢氧化钠溶液:取氢氧化钠 500 g 置于容量瓶内,加蒸馏水至 1 000 mL,摇匀。
- d) 混合指示剂:0.2%溴甲酚绿乙醇溶液 5 份与 0.1%甲基红乙醇溶液 2 份混合配成。
- e) 2%硼酸吸收液:称取硼酸 20 g 置于容量瓶内,加蒸馏水使溶解成 1 000 mL,加 d)混合指示剂 10 mL,摇匀。
- f) 硫酸滴定液[$c(\text{H}_2\text{SO}_4)=0.05 \text{ mol/L}$]:取硫酸 3 mL,缓缓注入适量水中,冷却至室温,加水稀释至 1 000 mL,摇匀。取在 270 °C~300 °C 干燥至恒重的基准无水碳酸钠约 0.15 g,精密称定,加水 50 mL 使溶解,加甲基红-溴甲酚氯混合指示剂 10 滴,用本液滴定至溶液由绿色转变为紫红色时,煮沸 2 min,冷却至室温,继续滴定至溶液由绿色变为暗紫色。每 1 mL 硫酸滴定液相当于 5.30 mg 的无水碳酸钠。根据本液的消耗量与无水碳酸钠的取用量,算出本液的浓度,即得。
- g) 硫酸滴定液[$c(\text{H}_2\text{SO}_4)=0.005 \text{ mol/L}$]:精密量取硫酸滴定液 f)100 mL,置于 1 000 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀。

A.4 操作

A.4.1 样品的消化

精确称取样品 10 mg 左右,(约相当于含氮量 1.0 mg~2.0 mg)胶原蛋白海绵,记为 m_1 ,置于消化管中,加消化剂 0.3 g,加浓硫酸 2.0 mL,置电热消化灶上,在通风橱内消化至澄清,呈蓝绿色,继续消化 60 min。同时做空白消化对照。

A.4.2 非蛋白氮的消化

精确称取样品 80 mg 左右,记为 m_2 ,加水 8 mL 浸泡 30 min,过滤。取溶液 2 mL,加水 14 mL,10%钨酸钠溶液 2 mL,硫酸溶液(1.86→100)2 mL,摇匀,静置 30 min 过滤,精密量取滤液 5 mL,置消

化管中,按 A.4.1 中自加消化剂起进行消化。

A.4.3 测定

取 2% 硼酸吸收液 10 mL 置 150 mL 锥形瓶内,将定氮仪冷凝管末端浸入硼酸吸收液内。将消化好的样品(m_1)移入定氮管内,用少量蒸馏水洗涤消化管 3~4 次,将洗涤液移入定氮管内,再加入 50% 氢氧化钠 10 mL,然后进行蒸馏。待接收液总体积约 35 mL~50 mL,将冷凝管末端移出液面,让蒸汽继续冲约 1 min,用少量蒸馏水冲洗冷凝管末端后停止蒸馏。接收液用 0.005 mol/L 硫酸滴定液进行滴定,至溶液由蓝绿色变为灰紫色,记录所消耗的硫酸滴定液体积 V_1 。将消化好的样品(m_2)移入定氮管内,重复以上蒸馏、滴定步骤,记录所消耗的硫酸滴定液体积 V_2 。将空白消化对照移入定氮管内,重复以上蒸馏、滴定步骤,记录所消耗的硫酸滴定液体积 V_0 ,用空白试验进行校正。

A.5 结果计算

按下式计算样品中总氮含量:

$$W_1 = \frac{(V_1 - V_0) \times c \times 2 \times 14.01}{m_1 \times (1 - m_0)}$$

式中:

W_1 ——样品中总氮含量, %;

V_1 ——滴定样品(m_1)消耗的硫酸滴定液体积,单位为毫升(mL);

V_0 ——空白消耗的硫酸滴定液体积,单位为毫升(mL);

c ——硫酸滴定液浓度,单位为摩尔每升(mol/L);

m_1 ——样品质量,单位为毫克(mg);

m_0 ——样品干燥失重, %。

按下式计算样品中非蛋白氮含量:

$$W_2 = \frac{(V_2 - V_0) \times c \times 2 \times 16 \times 14.01}{m_2 \times (1 - m_0)}$$

式中:

W_2 ——样品中非蛋白氮含量, %;

V_2 ——滴定样品(m_2)消耗的硫酸滴定液体积,单位为毫升(mL);

V_0 ——空白消耗的硫酸滴定液体积,单位为毫升(mL);

c ——硫酸滴定液浓度,单位为摩尔每升(mol/L);

m_2 ——样品质量,单位为毫克(mg);

m_0 ——样品干燥失重, %。

按下式计算样品中蛋白质含量:

$$W = (W_1 - W_2) \times F \times 100$$

式中:

W ——样品中蛋白质含量, %;

F ——5.55,换算系数。

附 录 B
(规范性附录)
羟脯氨酸含量测定方法¹⁾

B.1 原理

羟脯氨酸氧化脱羟生成吡咯与对二甲氨基苯甲醛显色生成红色,生成颜色的深浅与羟脯氨酸的含量成正比。

B.2 仪器

分析天平、紫外可见分光光度计、电热恒温干燥箱。

B.3 试剂

- a) 羟脯氨酸标准储备液:称取羟脯氨酸对照品约 20 mg,精密称定,用 0.001 mol/L 的盐酸溶解并稀释至 100 mL,得到浓度约 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的储备液。
- b) 羟脯氨酸标准溶液:精密移取上述储备液 5.0 mL,用水稀释至 100 mL,得到浓度约为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的羟脯氨酸标准溶液。
- c) 氯胺 T 水溶液:称取 0.7 g 氯胺 T 溶于 10 mL 水中,置于棕色瓶中暗处贮存。
- d) 醋酸-柠檬酸钠缓冲液(pH 6.0):称取 37.5 g 二水合柠檬酸三钠($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)、5.5g 一水合柠檬酸($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$)和 57.0 g 三水合醋酸钠($\text{CH}_3\text{COO Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$),加少量水溶解,再加入 385 mL 异丙醇,用水稀释至 1 000 mL。
- e) 氧化剂溶液:临用前将氯胺 T 水溶液与醋酸-柠檬酸钠缓冲液($V_1 + 4V_2$)混合,置棕色瓶中保存。
- f) 艾氏试剂(显色剂):称取 17.6 g 对二甲氨基苯甲醛,加入 21 mL 高氯酸溶解,再加 74 mL 异丙醇,摇匀,临用前配置,置棕色瓶中保存。
- g) 氢氧化钠溶液[$c(\text{NaOH})=6 \text{ mol/L}$]:称取 24.0 g 氢氧化钠,用水溶解并稀释至 100 mL。
- h) 盐酸溶液[$c(\text{HCl})=6 \text{ mol/L}$]:取盐酸 54 mL 加水稀释至 100 mL。
- i) 甲基红指示剂:将 0.1 g 甲基红,加 0.05 mol/L 的氢氧化钠溶液 7.4 mL 使溶解,再加水稀释至 200 mL。变色范围:pH 4.2~6.3(红→黄)。
- j) 盐酸溶液[$c(\text{HCl})=0.001 \text{ mol/L}$]:取 9 mL 盐酸加水稀释至 100 mL,得 1 mol/L 盐酸溶液;再取 1 mol/L 盐酸溶液 1 mL,加水稀释至 1 000 mL。

B.4 试验方法**B.4.1 样品处理**

取约 25 mg 胶原蛋白海绵试样,精密称定,置于具塞试管(或安瓿)中,加入 6 mol/L 的盐酸溶液 4 mL,封口后置 110 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中水解 24 h,取出冷却后打开封口,加入 1 滴甲基红指示剂使呈红色,用

1) 也可以采用氨基酸分析仪法测定,并进行方法学验证。

6 mol/L氢氧化钠溶液中和至溶液呈微黄色,加水稀释至 250 mL,过滤,作为样品供试液。

B.4.2 测定

取 0.5 mL 样品供试液于带塞比色管中,加 0.5 mL 水,作为样品溶液,再加 2 mL 异丙醇和 1 mL 氧化剂溶液,摇匀,室温放置 4 min 使其氧化。加入 2 mL 艾氏试剂,加塞摇匀,放入 60 °C 水浴中加热显色 20 min 后,室温放置 1 h。用 1 cm 比色皿,在 560 nm 处测定吸光度,并用试剂进行空白校正。

B.5 标准曲线

分别取 0 mL、0.2 mL、0.4 mL、0.6 mL、0.8 mL、1.0 mL 标准溶液加入到 6 个比色管中(对应的羟脯氨酸分别为 0 μg 、2 μg 、4 μg 、6 μg 、8 μg 、10 μg),分别加蒸馏水 1.0 mL、0.8 mL、0.6 mL、0.2 mL、0.0 mL,按 B.4.2 所述步骤,自“再加 2 mL 异丙醇”起操作,测定其吸光度,绘制标准曲线。

参 考 文 献

YY/T 0771(所有部分) 动物源医疗器械

中华人民共和国医药
行业标准
胶原蛋白海绵
YY/T 1511—2017

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址: www.spc.org.cn

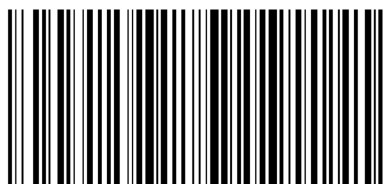
服务热线: 400-168-0010

2017年11月第一版

*

书号: 155066·2-32484

版权专有 侵权必究



YY/T 1511—2017