

胶原蛋白创面敷料技术审评要点分析

周玮¹, 何晓艳² (通讯作者)

1. 湖南省药品审评与不良反应监测中心, 湖南长沙

2. 湖南省药品审核查验中心, 湖南长沙

DOI:10.62836/medicine.v3i4.1348

摘要: 近年来, 随着医美行业的迅速发展, 在激光、微整形等医美术后对创面的护理需求随之增加, 创面敷料技术水平获得了迅速提升, 相关技术备案数量也日益增加。生物材料也处于不断创新阶段, 这也进一步加快了医用敷料的发展, 尤其是胶原蛋白, 该敷料有着较好的生物相容性, 且应用范围较为广泛, 这也成为敷料的热门选择。创面敷料技术形式较多, 包括凝胶、液体等。这也导致市场当中对创面敷料的需求日益增加, 现有胶原蛋白创面敷料多以复配敷料为主, 产品一般由A、B瓶组成, 在使用时需要将A、B瓶进行调配, 最终以凝胶或液体形态使用。审评胶原蛋白创面敷料技术的过程中, 因为敷料形式不同, 审评要点也不同, 本文就对胶原蛋白创面敷料技术审评要点进行分析, 旨在为评审部门提供相关技术评审参考。

关键词: 胶原蛋白; 创面敷料技术; 评审要点; 分析

Analysis of Technical Review Key Points of Collagen Wound Dressings

Wei Zhou¹, Xiaoyan He²(Corresponding Author)

1.Hunan Center for Drug Evaluation and Adverse Drug Reaction Monitoring, Changsha, Hunan

2.Hunan Center for Drug Inspection, Changsha, Hunan

Abstract: In recent years, with the rapid development of the medical aesthetics industry, the demand for wound care after laser therapy, micro-plastic surgery and other medical aesthetic procedures has increased significantly, driving the rapid improvement of the technical level of wound dressings and a growing number of relevant technical filings. Continuous innovation in biomaterials has further accelerated the development of medical dressings. In particular, collagen has become a popular material for dressings due to its excellent biocompatibility and wide application range. Wound dressings are available in various forms including gel and liquid, leading to a surging market demand. Most existing collagen wound dressings on the market are compound dressings, generally composed of two bottles (A and B). The two components need to be blended before use to form a gel or liquid for application. In the technical review of collagen wound dressings, the key review criteria vary depending on the dressing form. This paper analyzes the key technical review points of collagen wound dressings, aiming to provide a reference for technical

*基金项目: 湖南省自然科学基金部门联合基金(2023JJ60111)。

第一作者简介: 周玮, 女, 主管药师, 研究方向: 医疗器械审评。

通讯作者简介: 何晓艳, 女, 主任药师, 研究方向: 医疗器械现场检查, 电子邮箱: 810494306@qq.com。

review work of regulatory departments.

Keywords: Collagen; Wound Dressing Technology; Review Key Points; Analysis

胶原蛋白创面敷料结构中含有重组胶原蛋白成分，但是成分中不包括动物组织提取的胶原蛋白成分，该敷料多用于非慢性创面及周围皮肤的护理。敷料形式也多种多样，包括凝胶、液体等。2021年我国鼓励企业开展新型生物材料研发，这也推动了新型生物材料行业持续稳定发展，并根据产业实际发展需要，国家药品监督管理局发布了《重组胶原蛋白类医疗产品分类界定原则》，其中指出了胶原蛋白创面敷料的管理属性，需要将敷料预期用途、作用机制等进行审评，如果产品部分能够被人体吸收或可以全部被人体吸收，或者是在慢性创面中应用，应将其作为第三类医疗器械进行管理，正常情况下管理类别不应低于第二类，这也给胶原蛋白创面敷料技术审评带来了一定难度[1]。本文就对胶原蛋白创面敷料技术审评要点进行分析。

1 胶原蛋白创面敷料技术注册现状

《重组胶原蛋白类医疗产品分类界定原则》发布后，国内胶原蛋白敷料技术注册呈现出爆发式增长，截至2022年末全国数据库可检索的国产合规产品共176件，其中2021-2022年新获批产品占比超90%[2]。申报企业需要根据申报产品的具体情况确定产品类别，并按照相应法律法规和标准要求进行注册申报[3]。从企业研发角度进行分析，少量企业具备完整的胶原发酵生产线，能够提供完整的基因编辑、宿主表达、蛋白活性全套验证资料；超过七成申报企业依赖外部购买的胶原原料，但是这类原料存在供应商延伸审核缺失、稳定性试验不全面等多种问题；从监督管理角度进行分析，相关监督管理部门在近年来持续开展专项核查，大量的胶原蛋白敷料因为说明书宣传超出范围、适用创面界定模糊等问题，导致无法成功注册。胶原蛋白创面敷料

分类编码为14-10-01，管理类别直接决定了该技术的注册流程、临床评价等要求。

2 胶原蛋白创面敷料技术审评要点分析

2.1 产品分类

产品分类是胶原蛋白创面敷料技术审评的核心环节，根据《重组胶原蛋白类医疗产品分类界定原则》胶原蛋白创面敷料管理类别应不低于第二类，如果产品部分或全部可以被人体吸收，或在慢性创面中使用，可按照第三类医疗器械进行管理；如果产品不能够被人体吸收并且在非慢性创面中应用，按照第二类医疗器械管理。同时，对敷料抑菌作用进行排查，如果抑菌剂为羟苯酯类、辛酰羟肟酸等，在审评时需要对照辅料药理风险进行评估，需要企业同步提交抑菌试验报告，行业优先采信WS/T650-2019《抗菌和抑菌效果评价方法》。做好适用范围边界管控，要求胶原蛋白创面敷料仅可描述各类短期浅表非慢性创面护理，激光、点阵术后创面属于合规表述。针对复配辅料经营行为划定红线，注册时认证A、B组成套销售，原则上不应将A、B拆分后以医疗器械的名义单独售卖，如果市场有单独销售的需求，应在注册时进行申报，审评卷宗内需要对同步配套经营风险管控进行说明。

2.2 产品名称

胶原蛋白创面敷料命名时需要满足《医疗器械通用名称命名规则》和重组胶原生物材料命名两项规范，统一采用“特征限定词+核心敷料词”的结构，严禁使用营销修饰词汇。命名时需要先标注核心原料，即胶原蛋白，随后匹配产品形态，如凝胶敷料、液体敷料等；如果敷料为复配产品，必须体现出产品的结构特征，如胶原蛋白复配敷料[4]。

2.3 产品结构及组成

在产品结构及组成进行审评的过程中，要求能够清晰标注出功能、去除工艺、成分投料配比、质量控制标准等，普通单剂型与复配辅料审评要求存在明显差异。如果为常规胶原蛋白凝胶或液体辅料，需要按照添加量从高到低列出全部的原材料，并明确标注胶原投料比例、最终产品实际含量；生产中所使用的助滤剂、缓冲助剂，应说明去除工艺与残留控制限值。胶原原料卷宗必须附带完整的材料，包括基因编辑信息、氨基酸序列、分子量、出厂全项检验报告等。防腐剂、增稠剂等添加剂需要单独制定安全限量，论证申报添加浓度无刺激皮肤的风险。复配辅料需要拆分A瓶、B瓶两套物料清单，两组分存在固定配比时，应统一其浓度，无固定配比需要合理规划浓度区间，注册检验、生物安全试验样品应选择混合后的成品作为检验样品。

2.4 产品技术要求

现阶段，对胶原蛋白创面敷料技术无针对性的国家、行业标准，相关指导原则正处于制定当中，这也是胶原蛋白创面敷料技术审评当中的难点。在产品技术评审过程中，需要整合胶原原料标准、敷料成品标准、液体敷料指导原则等多份文件。对创面敷料外观、渗透压、装量等通用理化指标进行审评，无菌型敷料需要增设无菌审评项，非无菌型敷料管控微生物限度即可；液体敷料需要额外增加成膜性、水蒸气透过率等检测项；复配敷料需要制定冻干粉、溶解液、混合后成品指标，复配混合液因为调配需要与外界环境进行接触，不强制无菌要求。同时，还要对胶原特异性定量指标进行审评，一般企业多采取药典凯氏定氮法对总蛋白进行检测，但是由于敷料内会增加增稠剂、缓冲盐中的有机氮，会对数据产生大幅度干扰，难以精准区分胶原蛋白和其他杂蛋白[5]。审评时建议使用高效液相一质谱特征多肽定量法，借助特异性肽可精准确定胶原含量，如果坚持使用凯氏定氮法，需要构建完整的非蛋白氮扣除体系，并提交全套方法验证报告。除了检测含量以外，还要增加肽图、分子量

电泳鉴别项目，证明成品胶原与原料序列结构保持一致。同时，对杂质进行差异化管控，包括大肠杆菌、肽聚糖残留、细菌内毒素等，细菌内毒素限值一般不建议超过0.5EU/mL。同时还要增加对CHO细胞蛋白质残留量进行检测。所用产品均对重金属、微量污染物等进行统一管控，如果配方中有防腐剂产品，应单独进行防腐剂限量检测。

2.5 灭菌工艺验证研究

胶原蛋白创面敷料大部分都需要进行无菌处理，A瓶胶原蛋白冻干粉的灭菌方式一般根据原材料厂家建议进行，部分厂家在灭菌时会选择过程灭菌，审评过程中应明确创面敷料所使用的除菌工艺，并要求其提供无菌生产过程中的验证报告，包括生产车间无菌报告、设备及器具无菌报告等；很多厂家在对敷料进行灭菌时，多采取湿热、辐照灭菌等终端灭菌方法，但是要求该方法必须配备蛋白活性验证报告，主要原因是高温、辐射会对蛋白结构产生破坏，使用蛋白电泳、细胞黏附试验等方法进行验证。B瓶作为溶解液，不建议使用环氧乙烷对其进行灭菌处理，原因是环氧乙烷遇水可形成有毒的乙二醇，影响产品性能，一般采取湿热灭菌和辐照灭菌方法，同时考虑灭菌工艺对产品及包装材料的影响，并采取合适的管控措施，如灭菌后检验产品性能指标以及观察外包装是否变形。

2.6 稳定性研究

胶原对温度、水分、pH敏感性较高，在储存、运输等过程中容易出现肽链降解的情况，会对产品稳定性产生直接影响。在验证产品稳定性的过程中，需要连续采集三批样品，覆盖产品原料、半成品、成品。在加速老化试验过程中，应根据材料热变形温度进行设置，老化终点与初始零点样品进行对比，对比指标包括胶原含量、分子量、细胞黏附活性等。如果为复配敷料，A、B来自不同的生产线，生产日期、保质期都处于相互独立的状态，有效期不能标注为统一的固定时长，应以分组中最早失效日期前完成调配使用。对额外配套包装进行稳定性试验，不同材质的包装需要分开验证，对包

装析出物、微生物屏障失效风险进行排查,如果为大容量分装产品需要多次补充开封取用试验,评估反复接触空气所带来的微生物增殖隐患;同时开展高低温、震动跌落运输等试验,验证储运环节是否会对胶原活性产生损耗[6]。

2.7 生物相容性

在进行生物学评价的过程中需要严格遵循GB/T16886系列标准,根据产品与人体接触性质、时间等确定生物学试验项目。二类敷料与创面接触时间 ≤ 24 小时,应进行细胞毒性、皮肤致敏、皮肤刺激、急性全身毒性、热源试验检验;若创面接触时间 > 24 小时且不超过30天,还应在上述检验项目的基础上,增加亚急性毒性和植入反应。复配高浓度、长时间反复使用产品,审评时需要补充急性全身毒性、热源试验。液体、凝胶、复配混合液试验时均直接采取原液进行试验,禁止稀释处理;如果为多材质包装产品,应开展生物安全评价,最大程度上避免包装析出物所造成刺激、致敏风险。无菌产品在灭菌后将成品送检,胶原可能存在免疫原性潜在风险,如果长时间反复使用导致皮肤破损的产品,建议按照YY/T1465系列标准进行特异性免疫学试验,评估抗体生成风险[7]。

2.8 临床评价资料

临床评价应将《医疗器械临床评价技术审查指导原则》《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》作为参照,并根据《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》要求提供相应的临床评价报告[8]。在临床评价过程中,应确保对照器械为二类重组胶原敷料,保证其剂型、胶原类型、作用机制以及预期用途相似,评估两组在浓度、适用场景等存在差异时,对风险进行分析,配套文献、体外试验数据论证差异不对其安全性和有效性产生影响,如果体外细胞和动物试验不能充分支撑其结论时,需要补充人体临床文献作为佐证。如果敷料超出《总局关于发布医疗器械分类目录的公告》预期用途的适用范围,企业需要提供充分的临床评价证据,如产品小样本临床试验报

告、对比产品临床试验报告、文献等。

2.9 说明书

胶原蛋白创面敷料技术说明书和标签要符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的要求。说明书应严格划定创面敷料的适用边界,产品适用范围及相关性能介绍所宣传的内容应有充足的资料作为支持,不要借助分情况描述连续使用时间的的方式扩大产品适用范围;说明书当中还要清晰标注适用规范,如单一剂型单次敷用时间、累计最长使用时间周期,复配敷料必须清晰完整写明A、B瓶对应关系以及配制方法,并说明产品要即用即配;将冻干粉单独标注冷藏避光存储条件,可分开标注两组辅料的有效期;说明书中应完整标注禁忌事项和警示项,标注出对于胶原蛋白、辅料过敏人群禁止使用;儿童、皮肤敏感人群谨慎使用;复配辅料警示禁止拆分单独使用冻干粉或溶解液;无菌产品应提示调配需要在洁净环境操作,降低交叉感染概率,标签内容应与说明书内容完全统一。

3 总结

综上所述,胶原蛋白创面敷料技术审评过程中需要结合产业发展情况,明确新型生物材料标准、质量评价以及临床评价方面的要求,本文对胶原蛋白创面敷料技术注册现状进行分析,并明确了,胶原蛋白创面敷料技术审评要点,审评要从产品分类、产品名称、产品结构及组成、产品技术要求、灭菌工艺验证、稳定性、生物相容性、临床评价资料、说明书等多个方面进行,根据不同胶原蛋白创面敷料技术应用不同的审评标准,从而提升胶原蛋白创面敷料技术审评质量,为产业健康发展奠定良好的基础。

参考文献

- [1]张豆豆,张彩峰,续艳,等.重组胶原蛋白复配敷料审评关注点分析[J].中国医疗器械信息,2026,32(5):17-19.
- [2]楚姗姗,王晓晨,杜旭,等.含重组胶原蛋白二类医疗器械产品注册现状、临床评价及常见问题[J].中国医疗器械信息,2024,30(5):1-3+16.

- [3] 闫芳,王亚琳,杜旭,等.第二类创面敷料产品的监管现状和审评要点[J].医疗装备,2025,38(12):35-38+44.
- [4] 周玮,邓乔,杨定勇,等.浅谈Ⅱ类重组胶原蛋白创面敷料产品注册监管的思考[J].生物化工,2024,10(1):155-159.
- [5] 王晓晨,夏文龙,杨政,等.重组胶原蛋白创面敷料关键性能及测试研究[J].中国医疗器械信息,2023,29(23):19-22.
- [6] 牛丹,薛莉.基于技术审评的第二类创面敷料产品相关问题研究[J].中国医疗器械信息,2023,29(13):1-3.
- [7] 申小磊,彭鸿波,任静.重组胶原蛋白的性能及在创面敷料中的应用[J].化工管理,2024,(28):158-162.
- [8] 张兰,曾叶,谢昕,等.典型Ⅱ类创面敷料产品全生命周期监管研究与探讨[J].中国医疗器械杂志,2025,49(3):344-349.

