

# $\alpha$ -氰基丙烯酸酯类医用粘合剂注册 技术审查指导原则

## 一、前言

本指导原则旨在帮助和指导申请人对 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯类医用粘合剂产品注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对 $\alpha$ -氰基丙烯酸酯类医用粘合剂产品注册申报资料的一般要求，申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。申请人还应依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

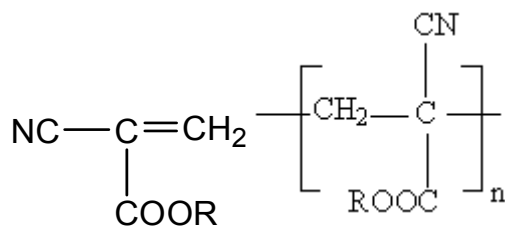
本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

## 二、适用范围

本指导原则所涉及的  $\alpha$ -  
 氰基丙烯酸酯类医用粘合剂产品，是指  $\alpha$ -  
 氰基丙烯酸正丁酯、 $\alpha$ -  
 氰基丙烯酸正辛酯及其他取代酯为主体，单独和/或改性剂  
 及辅料复配而成的医用粘合剂，还包括与该粘合剂配套使  
 用的器械与工具。

$\alpha$ -氰基丙烯酸酯类医用粘合剂产品的单体成分为  $\alpha$ -  
 氰基丙烯酸酯， $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CN})-$   
 $\text{COOR}$ ，见结构式A；固化后形成聚氰基丙烯酸酯，见结构  
 式B。



AB

其中R指 $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_7-$   
 $\text{CH}_3$ 及其他取代基，单体中碳原子位置上连接着极性基团-  
 $\text{CN}$ 与 $-\text{COOR}$ ，该类基团产生诱导效应，使  $\beta$ -  
 位上的碳原子有很强的吸电性，遇到亲核性弱的物质（水  
 、氨基、羟基、弱碱）迅速发生阴离子聚合，使双键电子  
 云密度降低，同时使聚合体形成多极性中心，瞬间聚合反  
 应使液态的粘合剂瞬间变成固态的粘合媒介物。构成生物  
 体组织的各种细胞的基础物质是蛋白质，蛋白质是由多种  
 氨基酸构成的大分子，含有大量的氨基（-

NH<sub>2</sub>)，正是此类氨基促成α-氰基丙烯酸酯在瞬间聚合形成粘合媒介体，使组织与组织之间或组织与材料之间粘合起来。快速聚合粘合是α-氰基丙烯酸酯类医用粘合剂临床应用的技术原理，以达到组织粘合等治疗目的。

本指导原则适用的α-氰基丙烯酸酯类医用粘合剂产品，是指适用于体表切口的局部封闭、在其他方法无效的情况下体内组织创面的辅助粘合封闭和小血管的栓塞治疗等目的的医用粘合剂。

### 三、注册申报资料要求

#### (一) 综述资料

##### 1. 概述

(1) 申报产品管理类别：**Ⅲ**类。

(2) 分类编码：**6865**或**6877**

(3) 产品名称：申请人应根据医疗器械命名的有关规定进行命名，并详细描述产品名称的确定依据。产品名称可由产品组成材料和预期用途构成，如α-氰基丙烯酸正丁酯皮肤粘合剂。

##### 2. 产品描述

α-

氰基丙烯酸酯类医用粘合剂可在室温下通过与少量水或弱亲核性液体发生聚合反应放热形成与多种底物的强力粘结的媒介物。不同配方的产品具有不同的粘度、固化时间、反应热、粘合强度、降解速率及其他物理和力学性能。由

于这些性能确定了产品的粘合性能和效用，所以在产品描述中应包括对该化合物的分子组成和结构的描述。产品临床配套使用的辅助器械可能由不同材料制成，也需要对其结构组成进行描述，同时还需对辅助器械如何与医用粘合剂相互作用的最终效能进行描述。

产品描述应全面、详细，至少应包括申报产品名称、产品性状、产品组成成分[主体成分、改性剂及全部辅料（包括溶剂）]及组成比例、各组分的化学名称、分子结构式、原材料（国际通用规范化学名称）、各组分在粘合剂中的功能、产品作用原理、适用部位、预期用途、技术性能指标、规格型号划分的依据、是否降解吸收等。与粘合剂配套使用的器械应说明其结构组成、尺寸及原材料信息、与粘合剂在临床应用中的配合使用情况。

### 3.注册单元及型号规格

根据  $\alpha$ -

氰基丙烯酸酯类医用粘合剂产品的如下性能特点：在人体不同的使用部位，降解特性、毒理性能不一致；人体各部位对粘合剂的可接受耐量不同；不同使用部位、使用方式、不同预期用途对粘合剂的性能要求不同。

#### （1）注册单元划分原则

- ①产品组成成分或配比不同，划分为不同注册单元
- ②使用部位不同，划分为不同注册单元
- ③预期用途不同，划分为不同注册单元

同一注册单元的产品进行注册检验时应考虑产品之间的差异性，如有必要应进行差异性相关检验。

## （2）规格型号的划分

对于存在多种型号规格的产品，应当明确各型号规格的区别。应当采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对各种型号规格的产品组成、装量、性能指标、配套使用的器械等方面的区别加以描述。

## 4.包装说明

综述资料应包括有关产品包装信息，以及与该产品一起销售的配件包装情况；应当说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息。

## 5.适用范围和禁忌症

根据  $\alpha$ -

氰基丙烯酸酯类医用粘合剂产品成分及预期用途不同，产品适用范围包括体表切口的局部封闭、在其他方法无效的情况下体内组织创面的辅助粘合封闭和小血管的栓塞治疗等。申请人可根据申报产品的具体预期用途及研究资料，参考本指导原则相关内容要求进一步确认申报产品具体的适用范围及禁忌症。

## 6.与同类产品或前代产品的比较信息

应当提供同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有）的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。

申请人应综述同类产品国内外研究及临床使用现状及发展趋势。提交申报产品与已批准上市的同类产品等同性的对比资料：同时列表比较说明产品与参考产品（同类产品或前代产品）在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标以及适用范围等方面的异同。

## （二）研究资料□

### 1.原材料控制

明确产品的起始物质，列明产品生产过程中由起始物质至终产品过程中所需全部材料（主体成分及其原材料、全部辅料）所含化学成分的化学名称、商品名/材料代号、CAS号、化学结构式/分子式、分子量、来源和纯度、使用量或组成比例、供应商名称、符合的标准等基本信息，建议以列表的形式提供。提供各材料在粘合剂中的功能、实现功能的原理、对产品性能的影响与技术验证数据的详细描述。

说明原材料的选择依据，起始材料及来源。原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，需提供原材料生产厂家的资质证明及外购协议。应明确所用原材料（主体成分及其原材料、全部辅料）的性能标准和申请人的验收标准及相关的安全性评价报告，上述材料应列表逐一列出。

### 2.产品性能研究

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括有效性、安全性以及与质量控制相关的

其他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。企业至少应对如下性能进行研究：

### （1）物理性能

包括产品外观与单元体积，组成成份及其含量，粘度<sup>[a]</sup> <sup>1</sup>[厘泊（cps）]，主体成分的纯度，含水量，固化时间<sup>[b]</sup>，粘合强度，水中成膜的屈挠性、硬度、脆性，粘合剂的聚合热<sup>[c]</sup>、其他指标（如：配套器械的结构特征）。

注：

a.粘度：是指成品液体粘合剂的粘度，是主体成分稳定性的主要指标，如果粘度太大，会使粘合剂从涂抹器尖端中挤出困难。

b.固化时间：是指粘合剂充分聚合，在无需辅助的情况下使伤口边缘保持贴合的时间。固化时间也是产品从传入涂抹器到达测试装置达到最大温度所需时间。

c.聚合热： $\alpha$ -  
氰基丙烯酸酯类粘合材料的聚合作用一般是放热反应。释放热量可采用固化（聚合）率和手术区使用产品的量及涂抹的面积及厚度来进行控制。聚合产生的热量可能造成患者不适，甚至组织损伤。因此，建议提供聚合热数据以及确定聚合热的测试方法。

申报产品用作软组织手术粘合或密封时的组织粘合强度，还应根据适用的试验评价以下主要粘合特性：搭接-剪切拉伸承载强度、T-

剥离拉伸承载强度、拉伸强度和伤口闭合强度。以下方法或等效方法可用于支持上述的性能测试：

①YY/T 0729.1-

2009《组织粘合剂粘接性能试验方法第1部分:搭接-剪切拉伸承载强度》

②YY/T 0729.2-

2009《组织粘合剂粘接性能试验方法第2部分:T-剥离拉伸承载强度》

③YY/T 0729.3-

2009《组织粘合剂粘接性能试验方法第3部分:拉伸强度》

④YY/T 0729.4-

2009《组织粘合剂粘接性能试验方法第4部分:伤口闭合强度》

若同时申报预期用于皮肤局部封闭的辅助伤口闭合器械，需制定辅助器械的强度要求，如对皮肤边缘对合组件的能力进行力学试验评价，以确保能在使用粘合剂前提供足够的使皮肤边缘保持对合的拉伸强度和粘合强度。建议根据适用的试验提供辅助伤口闭合器械的以下试验资料：

剥离试验（Peel testing）、蠕变试验（Creep testing）、拉伸试验（Tensile testing）。以下三种测试方法为皮肤对合的试验方法，这些方法或其他等效方法可用于支持上述的性能测试：

①ASTM D3330/D3330M-

04压力敏感胶带粘附剥离的标准试验方法



## ②ASTM D3654/D3654M-

### 06压力敏感胶带剪切粘性的标准试验方法

## ③ASTM D882-09薄塑料膜拉伸性能的标准试验方法

提交材料应包括适用于涂抹器及其组件设计的功能性力学试验。

### (2) 化学性能

包括酸碱度（pH值）、重金属含量、不期望物质的残留量（如：甲醛、二氧化硫、五氧化二磷、对苯二酚等，可通过如气相色谱、核磁共振或质谱法分析等方法测定）、固化后产物及单体残留、降解特性等。

其中降解特性直接影响产品的粘合性能和生物相容性，建议参考GB/T

16886.13进行降解特性研究。降解速率是粘合材料可能引起毒性的一个指示性指标。 $\alpha$ -

氰基丙烯酸酯粘合材料，可经水解降解成甲醛、小寡聚体及其他降解产物。应对主要降解产物（如：甲醛）做定性、定量分析。医学期刊和相关研究中已有关于 $\alpha$ -

氰基丙烯酸酯粘合材料水解降解副产物甲醛导致细胞和组织毒性的报道，例如 $\alpha$ -

氰基丙烯酸酯粘合材料水解降解副产物甲醛导致细胞和组织毒性的报道，例如 $\alpha$ -

氰基丙烯酸酯粘合材料的降解产物可在组织中蓄积并导致明显的组织毒性，表现为急性和慢性炎症反应。有文献指出可通过增加烷基的长度和氰基丙烯酸酯聚合物的分子量来减少甲醛的形成速率。

因此，建议提供水解降解研究数据来明确粘合剂组分及降解产物的含量。建议对以下成分的含量进行水解降解研究监测：

- ① 添加剂
- ② 单体
- ③ 降解产物

建议使用气相、液相色谱法或其他更灵敏的方法对在50℃经过15天生理盐水提取的材料降解副产物进行分析测定。分析操作应使用百万分之一（ppm）敏感度进行。

配套使用器械的理化性能应包括外观、组成、材料、尺寸、使用性能、化学残留、紫外吸光度、易氧化物、pH值等指标。

### 3. 生物相容性评价

α -

氰基丙烯酸酯类医用粘合剂应根据产品与人体接触部位、接触方式及接触时间，按GB/T 16886.1标准的规定要求进行评价。体表使用的产品宜按24小时至30天长期使用产品的要求，体内使用的产品应按大于30天持久使用产品的要求进行生物学评价。配套的器材与工具则按体表小于24小时短期使用产品的要求进行生物学评价。除无菌、热原项目外，根据粘合剂、配套器材与工具的使用时间选择如下项目进行生物相容性评价：

- (1) 细胞毒性
- (2) 致敏性

- (3) 刺激性或皮内反应
- (4) 急性全身毒性
- (5) 溶血
- (6) 亚急性/亚慢性毒性
- (7) 遗传毒性 (Ames回复突变、染色体畸变、小鼠淋巴瘤突变)
- (8) 植入
- (9) 降解

其中，亚慢性植入研究持续时间应模拟聚合成品器械的预期使用来制定。试验材料应被植入至或接近预期使用部位。应评价粘合剂的全身毒性和植入后的局部反应，还应对大体病理学（肉眼可见的病理改变）和组织病理学进行评价。

体表使用的产品虽然预期与人体接触时间不超过30天，但其在临床使用时有植入真皮层或皮下的可能，因此应对其进行植入、亚慢性毒性评价。

应对氰基丙烯酸酯单体、阻聚剂等组分进行分析，可将已发表的与每个器械相关的局部（即局部使用）和全身性副作用的毒理学文献信息作为生物相容性评价的一部分，同时也应对可引起毒性反应的成分、剂量以及直接与患者接触的相应剂量进行安全性评价。

应进行代谢动力学研究以确定产品的吸收、分布、代谢、清除的途径和机理及清除时间。如果产品能被代谢，或者转化成可引起毒性的分子实体，代谢动力学研究应明

确每一种毒性成分随时间变化和清除情况。研究应一直进行到不再能检测到任何毒性成分为止。研究应清楚地表明毒性成分的最终去向。在进行临床研究前，代谢动力学或其他数据应证实任何潜在毒性物质都不会引起安全性担忧。

#### 4. 灭菌工艺研究

α -

氰基丙烯酸酯类粘合剂应采用适宜的灭菌的方法，无菌保证水平（SAL）应达到 $1 \times 10^{-6}$ 。产品灭菌过程还应开展以下方面的确认：

（1）产品及配套使用器械与灭菌方法的适应性

（2）产品及配套使用器械的包装与灭菌工艺适应性

申请人还应提交 α -

氰基丙烯酸酯类粘合剂及其配套使用器械的灭菌验证报告

。

#### 5. 有效期验证

建议进行有效期验证来支持企业确定的产品有效期。稳定性研究应监测产品的主要参数以确保在有效期期间粘合剂可正常使用。

建议有效期验证至少应监测以下参数：含水量、固化时间（秒）、粘合强度、粘度、颜色、无菌性、涂抹器挤出力、涂抹器性能等。

建议在研究过程的几个时间点对代表性老化样本进行实时稳定性试验。例如，进行12个月的实时稳定性研究时

，建议在标签注明的温度下存放，并对包装好的成品进行试验。建议在第1、3、6、9和12个月时进行试验来对每个时间点的稳定性进行评价。

## 6.包装研究

产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如GB/T 19633、ISO 11607、ASTM F2475、ASTM D4169等），提交产品的包装验证报告。直接接触产品的包装材料的选择应至少考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料的毒理学特性；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学和微生物屏障保护；包装材料与使用者使用时的要求（如无菌开启）的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适合性。

直接接触粘合剂的包装容器的技术要求，建议参考《直接接触药品的包装材料和容器标准》提供注册或证明文件，还应提交：

- 包装材料的配方信息；
- 包装容器的质量标准，包括符合国家标准的证明文件、企业接收包装容器的验收标准；
- 包装容器的全性能检验报告。

如使用新型包装材料可以参考药品审评中心起草的《化学药品注射剂与塑料包装的相容性研究技术指导原则（试行）》、YBB 0014-

2002《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》中规定选择合适项目进行验证，提供产品与包装容器相容性试验研究数据。

## 7.动物试验

应提供申报产品的动物试验资料。建议根据产品预期用途在适合的动物模型中进行器械的性能特性评价。这些试验应能代表产品用于临床的使用方法，应对动物试验中粘合剂的用量和产品临床用量进行对比，还应提供对动物模型选择依据和限制的论证。

例如，用于体表切口的局部封闭时，建议可选择小型猪模型。试验应对炎症反应、正常愈合以及延迟愈合、伤口开裂、组织不良反应和感染等情况进行评价，并视情况评价其组织病理学。

动物试验应与产品临床使用部位和使用方法相适应，包括以下内容：

### （1）模型选择的依据

（2）试验中使用的治疗参数[如：使用方法（点状粘合或薄层喷涂）、使用剂量等]与建议用于人体的治疗参数的比较

### （3）试验方案和方法

若已有同类产品上市，建议选择同类已上市产品作对照。

### （4）结果（包括各项研究的原始数据）

### （5）结论

## 8.其他

申请人认为在产品申请注册时应提交的证明产品安全有效所必需的其他材料。如申报产品的临床应用要求与其实际性能的设计验证数据与结果的分析比较报告；配套辅助器械与医用粘合剂的配套使用能使粘合剂临床应用安全、有效的验证报告；与粘合剂配合使用的其他器械（如：其他封闭、缝合器械）的相互作用、对使用部位及周围组织影响（如：对神经组织的影响、迁移到血管及其他腔道内的可能性等）的研究资料。

### （三）生产制造信息

提交产品的生产工艺管理控制文件，详细说明产品的生产工艺和步骤，列出工艺图表。应包括主体成分的合成、粘合剂配制及配套使用器械的工艺路线、关键工序、质量控制指标及相关的验证报告。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。对生产加工过程中所使用的所有助剂（如：溶剂等）均应说明起始浓度、去除措施、残留浓度、对残留量的控制标准、毒性信息以及安全性验证报告。

若产品有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

### （四）临床试验资料

1.对于按照《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）规定需要进行临床试验的医用粘合剂产品，临床试验应符合《医疗器械临床试验规定》（国

家食品药品监督管理局令第5号)、《医疗器械临床评价技术指导原则》及本指导原则制定临床试验方案并实施试验。

对采用全新材料或具有新适应症的产品(无同类已上市产品),还需在关键性研究之前,进行预试验,以对新材料首次应用于人体的安全性和可行性进行评价。

## 2. 临床试验方案

(1) 方案通常采用平行、前瞻、随机对照试验、盲法评估、多中心研究。试验设计的类型可以考虑优效性试验或非劣效试验。不建议采用单组目标值法作为研究设计的形式。

根据医用粘合剂的不同用途,应该分别设计不同的临床试验,来观察相应的疗效评价指标。在临床试验方案中应明确要观察的主要疗效终点指标,且需采用国际公认的评价标准,若无公认标准,需采用临床常规疗效评价标准(如临床终点指标)。

(2) 临床试验中,根据医用粘合剂的不同用途,选用相应的对照品。对照品应选择有效性和安全性经过确证的产品,并提供对照品选择的理由,宜优先选择相同原材料的已上市同类产品。

(3) 样本量的确定必须符合统计学原则,研究方案中需要明确样本量的确定依据并提供计算样本量时所采用的公式。在样本量的确定过程中,需要考虑研究假设、目标



人群、适应症及入选和排除标准、主要疗效指标及其评价方法、观察时间等信息，结合上述信息对产品预期的疗效水平进行估计（最好有文献或前期临床研究的数据支持），并且需要在方案中指明评价产品有效的标准（非劣效或优效性界值）。还需要进一步明确计算中所采用的I类错误和把握度水平（Power计算），考虑的脱落率及随机化比例等信息。

（4）试验组和对照组需采用统一的入选标准和排除标准。

（5）明确临床试验观察项目及常规疗效评价指标。

（6）不良反应指标的观测，如：

①伤口开裂

②感染

③出血

④异位栓塞

⑤粘合失效

⑥组织不良反应和化学灼伤

⑦由于粘合剂误用、泄漏或流到非目标部位等而导致的意外粘连

⑧其他不良反应

（7）根据医用粘合剂不同的用途确定合适的临床观察及随访时间。试验组和对照组的临床观察及随访时间应相同。

### 3. 临床试验报告

(1) 临床试验报告应与临床试验方案保持一致，尤其注意明确以下内容：试验产品的名称、规格型号及所对应的试验病种、应用部位和各个病种的病例数；各病例的随访时间；试验产品的临床适应症、禁忌症与注意事项。  
注：临床适应症仅限于进行了试验并得出具有统计学和临床意义结论的预期用途。

(2) 临床试验报告中需明确所有病例是否全部完成随访，完成随访病例是否均纳入统计，失访病例需明确失访原因。

(3) 临床试验报告中需提交参与疗效评价与安全性评价的统计过程中所涉及到的原始数据。

(4) 临床试验报告中需报告所有不良反应和不良事件发生的时间、发生的原因、结果及与试验用粘合剂的关系。对于所采取的措施需予以明确。

(5) 临床试验报告中应明确临床试验结论。

#### 4.临床评价指标的设定举例

(1) 粘合剂用于体表伤口封闭的临床试验，即预期用于皮肤伤口（手术切口或创伤伤口）表面切缘的封闭，包括微创介入手术腹壁戳孔伤口的封闭。

临床评价应包括伤口愈合（美容）评估、完成操作需要的时间、产品用量、并发症（伤口开裂、感染、疼痛）等。

①主要疗效评估：于术后5-14d观察伤口是否开裂。

②次要疗效评估：伤口愈合（美容）情况（术后3个月）；完成操作需要的时间；病人疼痛感觉[附加用品（药品）]。

③安全性评估：

一般项目（血常规、尿常规、肝肾功能、心电图）；不良事件；并发症（如切口感染、切口渗血）；合并用药。

（2）用于血管移植术中封闭吻合或缝合后的渗漏部位辅助止血

①主要有效性终点为松开止血钳（涂抹粘合剂形成胶膜后）到止血的时间，即即刻止血时间。对于超过一个吻合部位的血管移植术患者，应选择止血时间最长的部位进行有效性分析。

②次要有效性终点为：即刻（ $t=0$ ）或松开止血钳后1、5或10分钟时实现了止血的受试者所占比例；采用了附加辅助措施实现止血的频率。

③安全性评估：包括住院过程中、术后48小时、术后4周和12周随访阶段中的不良事件和粘合剂相关不良事件，如血管或出血并发症、感染、疼痛、红斑等。

（3）用于胃底静脉曲张出血栓塞止血治疗的观察指标

①用于栓塞止血的主要疗效观察指标

a.即刻止血率：观察用胶栓塞后破裂出血的曲张静脉的即刻止血率，即注胶完毕拔针后内镜下观察出血是否停止。拔针后即刻或数秒内出血停止视为止血有效。若注射1次

后仍有大量出血，可再次栓塞，需统计用胶次数和用胶量。若注射完毕仍有少量渗血，镜下观察渗血可自行停止或经辅助（如：喷洒去甲肾上腺素）措施可止血，则亦可视为止血有效。

b.急诊止血成功率：急诊止血成功是治疗后72h内无活动性出血证据。

②用于止血的次要疗效观察指标[参考“消化道静脉曲张及出血的内镜诊断和治疗规范试行方案（2009年）”制定]

a.出血复发率：包括①近期出血：治疗后72h至静脉曲张消失前再次出血；②静脉曲张消失后再出血。

b.静脉曲张完全根除率与基本消失率：完全根除是内镜治疗结束，消化管道溃疡糜烂完全消失后，内镜下完全看不到静脉曲张，消化道粘膜呈现其基本色泽；基本消失是内镜治疗结束，消化管道溃疡糜烂完全消失后，内镜下仍可见残留的细小血管。

需统计内镜下栓塞止血治疗前、中、后并用的其他治疗措施（如应用止血或降压药物、套扎止血等）的应用情况。

③安全性评价指标：包括住院过程中、术后1个月、术后3个月、术后6个月、术后1年随访阶段中的不良事件和粘合剂相关不良事件，如异位栓塞（术后72小时内出现的肺、心、肝、肾等器官功能的指标异常或加重，并经CT证实存在异位血管栓塞）、近期排胶出血、局部黏膜坏死。

#### （五）产品风险分析

根据YY/T

0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，申请人应对产品原材料、生产加工过程、包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品生命周期的各个环节实施风险管理。

应提供  $\alpha$ -

氰基丙烯酸酯类医用粘合剂产品上市前对前期风险管理活动的评审所形成的风险管理报告，此报告旨在说明并承诺：

- 风险管理计划已被正确地实施；
- 综合剩余风险是可接受的；
- 已建立产品上市后的追溯与临床应用信息收集制度。

产品风险管理报告包括风险分析、风险评价、风险控制概述的产品风险管理资料。至少应包括：

1.产品安全特征清单

2.产品可预见的危害及危害分析清单（说明危害、可预见事件序列、危害处境和可能发生的损害之间的关系）

3.风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表：

对于风险管理报告及提交的风险管理资料的要求可参考YY/T 0316附件。

下表举例说明了粘合剂及辅助器械相关的使用风险及用于减少这些已经明确风险的方法。如果选择一种替代方法来解决下表中的风险，则需要提供充分的依据来证明替代方法的合理性。

明确的风险	建议的解决方法
-------	---------

明确的风险	建议的解决方法
由于粘合剂误用、泄漏或流到非目标部位等而导致的意外粘连	性能测试 标签及使用说明书
粘合失效，伤口开裂、愈合不良	性能测试、有效期、动物试验 临床研究、标签及使用说明书
组织不良反应和化学灼伤	性能测试、动物试验、临床研究及使用说明书
感染	性能测试、生物相容性、动物试验、临床研究及无菌性
涂抹器故障	性能测试
粘合剂挤出困难	性能测试及使用说明书
粘合力弱	性能测试、动物试验、临床研究
愈合延迟	性能测试、动物试验
血管内应用导致的异位栓塞【注】	性能测试（包括模拟血管内应用）、动物试验（包括栓塞部位的观察与分析）、临床研究及使用说明书

### 【注】异位栓塞

医用粘合剂预期用于小血管的栓塞治疗时主要风险是“异位栓塞”。“异位栓塞”是指医用粘合剂在非目标血管部位所形成的栓塞。医用粘合剂在用于血管栓塞治疗时，只有当所形成的粘合剂凝块大小与要封堵的靶血管内径相应时，所形成的粘合剂凝块才能成为“血管栓塞”去封堵靶血管。若形成的粘合剂凝块太小，凝块并不能封堵靶血管，而是随着血液一起流动，最终成为“异位栓塞”封堵正常血管；由于这样的“异位栓塞”可能导致正常组织

或器官的功能受损，尤其是导致肺、心、脑血管栓塞，可引起肺栓塞、心梗、脑梗，甚至死亡，具有极大的危险性。若形成的粘合剂凝块太大，虽然可以达到封堵靶血管的目的，但可能由于粘合剂凝块太大而引起被封堵部位膨大变形、且使局部血管壁长期受压而变薄，具有引起血管破裂的隐患。因此如果将医用粘合剂作为血管栓塞应用，除了需保证粘合剂在血液环境下具有较快的固化速度外，还必须对如何控制粘合剂凝块的大小，以避免“异位栓塞”和血管壁变薄情况的发生做出明确的规定。

医用粘合剂能否成为血管栓塞应用的关键在于所形成粘合剂凝块的大小，能否调节控制所形成粘合剂凝块的大小是该医用粘合剂能否作为血管栓塞应用的必要条件。由于影响粘合剂凝块大小的因素较多，包括粘合剂的粘度、固化时间、固化程度（单体的反应程度）、“三明治”法栓塞时粘合剂与碘化油等的配比、注射针内径、注射速度、注射剂量、目标血管内径大小等。由此，对拟将“血管栓塞”作为适应症的医用粘合剂产品，在申请注册时除了需要提供作为一般医用粘合剂所应提交的技术资料外，必须提交上述影响粘合剂凝块大小的因素对栓塞治疗有效性和安全性影响的研究报告，并根据研究结果在使用说明书中给出栓塞治疗的详细操作说明及相关警示信息。

#### （六）产品技术要求

根据《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）的规定，产品技术要求应符合国家标准、行业标准和有关法律、法规的要求。在此基础上,申请人应根据产品的特点制定保证产品安全有效、质量可控的技术要求。产品性能要求及试验方法均应经过验证。

α -

氰基丙烯酸酯类医用粘合剂产品的技术要求应参照标准GB/T 2794、GB/T 16886.1、GB/T 16886.17、GB/T 14233.1、GB/T 14233.2、YY/T 0313、YY/T 0466、YY/T 0681、YY/T 0729等国标、行标以及产品设计验证的结果与临床应用的相关报告与文献来制定。

产品技术要求应包括但不限于以下内容:

### 1.基本信息

应给出产品主体胶、改性剂和全部辅料组成、规格、型号、配套器材与工具的结构组成(建议给出示意图)、明确各部件的名称及全部制造材料(通用的化学名称、金属牌号及常用名)、外形、尺寸等。

### 2.技术性能

#### (1) 物理性能

α -

氰基丙烯酸酯类医用粘合剂的外观、装量、组成成分及其含量、粘度、固化时间、聚合热、含水量、主体成分的纯度、搭接-剪切拉伸承载强度，T-



剥离拉伸承载强度，拉伸强度，伤口闭合强度，水中成膜的屈挠性、硬度和脆性等指标  
配套器材与工具的外形尺寸、使用性能等指标。

## （2）化学性能

α -

氰基丙烯酸酯类医用粘合剂的化学性能应包括酸碱度、重金属含量、不期望物质（甲醛、二氧化碳、五氧化二磷、对苯二酚等）的残留、固化后单体残留等指标。

配套的器材与工具可选择酸碱度、重金属含量、易氧化物、紫外吸收等指标。

## （3）无菌

## （4）热原

## （七）产品说明书和标签□

应按照《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）编制产品说明书和标签。

产品说明书除符合6号令要求外还应包含以下内容：

- 明确包装内容物的组成、材料名称及规格等技术指标

- 粘合剂所有组分
- 粘合剂性状，如颜色、气味等
- 适用范围及临床使用方法相关的说明

应对适用范围做出规定并与临床验证范围一致；建议采用如点状粘合和/或超薄喷涂方式使用本产品，严格控制最大使用剂量。使用方法应包括使用前伤口或创面的准备

、涂胶或喷胶的方法、用量、固化时间、使用相关的注意事项、禁忌症、警告及不良事件等内容的详细说明。

- 灭菌方式、有效期

- 对粘合剂技术特点和如何应用于患者的清晰解释；说明减轻本指导原则风险分析报告（表格）中所示风险的指导

- 有关禁忌症、警示信息、不良反应及用于处理已确定的健康风险的预防措施的充分信息

产品禁忌症应明确。严格遵照说明书使用，特别是使用的适用范围(包括伤口的准备等)；应严格采取预防措施，避免或杜绝使用不当。意外事件的预防和处理，如发生意外粘连如何进行组织分离和粘合剂的清除等。例如：

### 【禁忌症】

- 该产品不能用于对氰基丙烯酸酯或甲醛过敏者（病人和操作人员）

- 感染部位

- 出血未控制的部位

- 未清创伤口或坏疽或褥疮引起的伤口

- 粘膜表面或粘膜皮肤交界处（如口腔、嘴唇）伤口

- 毛发覆盖的表面、湿伤口或经常接触到体液的部位

- 不清洁伤口、复杂伤口、不易闭合伤口、有张力伤口（如关节部位）、非急性伤口、血运不佳的伤口

- 不能避免粘合剂流到其他部位的伤口，如眼附近伤口流入眼内等、深部组织

- 已知有术前全身感染的患者、未控制糖尿病的患者或其他已知可干扰伤口愈合过程的疾病或情况禁用

- 不适用于大脑表面、中枢和/或外周神经系统的伤口闭合，因为本品会引起组织损伤及疤痕组织的形成从而导致功能失调

- 用于皮肤伤口的闭合时，不得用于深层或亚表层皮肤

### 【警示信息】

- 粘合剂仅由已接受过培训的医生使用

- 粘合剂对涂有凡士林的皮肤无粘合作用，在需要粘合的组织区域应避免使用凡士林

- 严禁在同一部位多次重复使用

- 流入伤口内的游离胶块应立即取出

- 医用粘合剂固化速度很快，能够粘合大部分人体组织以及许多其他材料，必须确保手术器械、敷料或手套在使用时不要与粘合剂直接接触，以免粘附于组织上

- 用于进行静脉曲张的栓塞治疗过程中，可能会发生粘连从而损坏内窥镜。因此，在应用粘合剂之前，应先用硅油对内窥镜的活组织检查管进行冲洗

- 如果完好的皮肤不慎粘合在一起，凡士林或丙酮有助于松解粘合

- 闭合新鲜、边缘光滑的体表伤口时，避免将本品涂抹于伤口内，否则将会影响伤口的愈合

- 使用者须熟知粘合剂的特性

- 产品最大使用量（申请人应根据所做的研究在说明书中说明产品在预期使用部位的人体最大安全用量）

- 用于皮肤闭合时，聚合反应产生的热量，会使特别敏感的患者（例如儿童及老年患者）在使用的位置可能会出现烧灼感

#### 【意外事件的预防和处理】

例如，当使用预期用于皮肤局部封闭的粘合剂处理接近眼部的面部伤口时，应调整患者体位以防止粘合剂流入眼中。应闭合眼睛并用纱布覆盖。将凡士林预防性涂抹在眼周作为机械屏障可有效防止粘合剂流入眼中。在眼周使用辅助伤口闭合器械可导致一些患者眼睑的意外粘合。某些情况时，需在全麻下进行手术处理来分开眼睑。

#### 【不良事件】

- 急性炎症反应
- 过敏反应
- 组织坏死
- 用于静脉曲张的栓塞治疗时，可能会发生异位栓塞（如肺栓塞）

- 用于静脉曲张的栓塞治疗时，坏死/溃疡导致的出血、菌血症、发热以及慢性瘢痕性食道狭窄

#### 四、名称解释

医用粘合剂：指符合医学应用要求，在临床用于对同质或异质机体组织、或机体组织同外来物质间进行粘连（接）、具有一定粘性的物质。利用医用粘合剂可实现组织

间粘连（接）、机体中活性组织与非活性组织的粘连（接）、以及机体组织与外来物质间的粘连（接）。

## 五、参考文献

[1] 《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第650号）

[2] 《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 第4号）

[3] 《医疗器械临床试验规定》（原国家食品药品监督管理局令 第5号）

[4] 《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令 第6号）

[5] 《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局2015年第14号通告）

[6] Guidance for Industry and FDA Staff Class II Special Controls Guidance Document: Tissue Adhesive with Adjunct Wound Closure Device Intended for the Topical Approximation of Skin. November 10, 2010; CDRH FDA.