

受理号：CQZ1600326

# 医 疗 器 械 产 品 注 册 技 术 审 评 报 告 (境内)

产品中文名称：可吸收硬脑膜封合医用胶

产品管理类别：第三类

申请人名称：山东赛克赛斯药业科技有限公司

国 家 食 品 药 品 监 督 管 理 总 局

医 疗 器 械 技 术 审 评 中 心

## 目录

|                    |    |
|--------------------|----|
| 基 本 信 息 .....      | 3  |
| 产品审评摘要 .....       | 4  |
| 一、产品概述 .....       | 4  |
| 二、临床前研究摘要 .....    | 6  |
| 三、临床评价摘要 .....     | 10 |
| 四、风险分析及说明书提示 ..... | 12 |
| 综 合 评 价 意 见 .....  | 15 |

## 基 本 信 息

### 一、申请人名称：

山东赛克赛斯药业科技有限公司

### 二、申请人住所：

济南市高新区开拓路 2222 号

### 三、生产地址：

济南市高新区开拓路 2222 号

# 产品审评摘要

## 一、产品概述

### （一）产品结构及组成

可吸收硬脑膜封合医用胶（以下可简称“医用胶”）由粉剂、溶液（溶液 A、溶液 B）和配套工具组成，其中粉剂的成分为分子量 20000 左右的四臂聚乙二醇-N-羟基丁二酰亚胺-戊二酸酯（4-arm-PEG-SG）、染色剂亮蓝 85 和抗氧化剂二丁基羟基甲苯（BHT）；溶液 A 为酸性磷酸盐缓冲溶液；溶液 B 为含三赖氨酸（Tri-lys）和聚乙烯亚胺（PEI）的碱性四硼酸钠缓冲溶液；配套工具包括双联注射器架、混液连接配件、混液喷头。产品组成的示意图如图 1 所示。

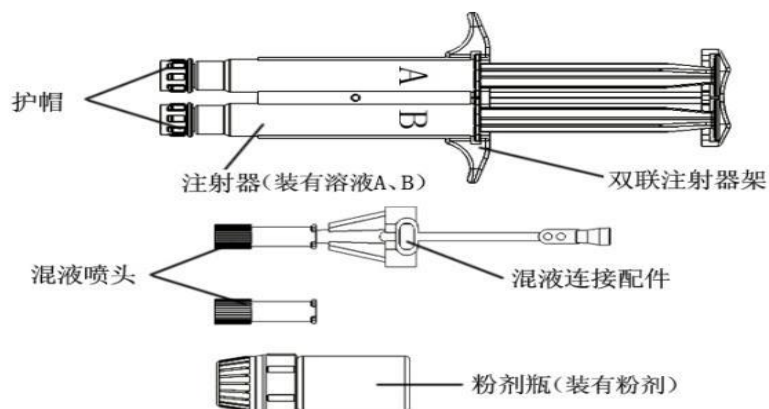


图 1 产品组成示意图

该产品中 4-arm-PEG-SG 装于粉剂瓶中，溶液 A 和溶液 B 装于注射器中。配套工具经环氧乙烷灭菌后与产品一起包装，整体经辐射灭菌，一次性使用。

## （二）产品适用范围

该产品适用于开颅手术中，硬脑膜缝合部位的辅助封合，防止脑脊液渗漏。

## （三）型号/规格

该产品包装规格为 2mL、3mL、4mL、5mL、6mL。各包装规格的组成如表 1 所示。

表 1 产品规格

| 规格  | 粉剂    | 溶液    |       |
|-----|-------|-------|-------|
|     |       | 溶液 A  | 溶液 B  |
| 2mL | 200mg | 0.9mL | 1.0mL |
| 3mL | 300mg | 1.4mL | 1.5mL |
| 4mL | 400mg | 1.8mL | 2.0mL |
| 5mL | 520mg | 2.4mL | 2.5mL |
| 6mL | 625mg | 2.9mL | 3.0mL |

## （四）作用机理

该产品主要组分 4-arm-PEG-SG、Tri-lys 和 PEI 在混合时发生亲核取代反应，形成以酰胺键结合交联的大分子，即水凝胶。水凝胶的粘合作用一方面来自水凝胶内部分子以酰胺键交联键合的作用力，另一方面是改性聚乙二醇与施用部位组织蛋白质的氨基发生同样亲核取代反应的键合力。

## 二、临床前研究摘要

### （一）产品性能研究

#### 1、产品技术要求研究

产品技术要求研究项目如表 2 所示：

表 2 产品技术要求研究项目

| 序号 | 研究项目                 | 验证结论 |
|----|----------------------|------|
| 1  | 外观                   | 合格   |
| 2  | 装量                   | 合格   |
| 3  | 溶液 A、B 的澄清度          | 合格   |
| 4  | 粉剂溶解时间               | 合格   |
| 5  | 固化时间                 | 合格   |
| 6  | 破裂强度                 | 合格   |
| 7  | 溶胀率                  | 合格   |
| 8  | 有效使用量                | 合格   |
| 9  | 喷涂面积                 | 合格   |
| 10 | 粘附性                  | 合格   |
| 11 | 抗渗性能                 | 合格   |
| 12 | 粉剂中 4-arm-PEG-SG 的鉴别 | 合格   |
| 13 | 溶液 A 的鉴别             | 合格   |
| 14 | 十水合四硼酸钠的鉴别           | 合格   |
| 15 | 三赖氨酸的鉴别              | 合格   |
| 16 | 聚乙烯亚胺的鉴别             | 合格   |
| 17 | 凝胶的鉴别                | 合格   |
| 18 | 溶液 A 的 pH 值          | 合格   |
| 19 | 溶液 B 的 pH 值          | 合格   |
| 20 | 凝胶的 pH 值             | 合格   |

|    |                                          |    |
|----|------------------------------------------|----|
| 21 | 粉剂含水量                                    | 合格 |
| 22 | 粉剂中亮蓝的含量                                 | 合格 |
| 23 | 粉剂中溶剂残留限量                                | 合格 |
| 24 | 微量元素限量                                   | 合格 |
| 25 | 炽灼残渣                                     | 合格 |
| 26 | 重金属总含量                                   | 合格 |
| 27 | 溶液 A 中无水磷酸二氢钠的含量                         | 合格 |
| 28 | 溶液 B 中十水合四硼酸钠的含量                         | 合格 |
| 29 | 溶液 B 中三赖氨酸的含量                            | 合格 |
| 30 | 溶液 B 中聚乙烯亚胺的含量                           | 合格 |
| 31 | 4-arm-PEG-SG 分子量                         | 合格 |
| 32 | 4-arm-PEG-SG 分子量分散系数                     | 合格 |
| 33 | 凝胶交联度                                    | 合格 |
| 34 | 配套工具外观                                   | 合格 |
| 35 | 注射器性能（容量允差、残留容量、器身密合性、可萃取金属含量、酸碱度、易氧化物等） | 合格 |
| 36 | 配套工具配合性                                  | 合格 |
| 37 | 配套工具气密性                                  | 合格 |
| 38 | 配套工具环氧乙烷残留量                              | 合格 |
| 39 | 无菌                                       | 合格 |
| 40 | 细菌内毒素                                    | 合格 |

## 2、产品其他性能研究

由于本产品为植入组织的可降解产品，除上述性能研究外，申请人还进行了凝胶的化学结构研究、体外降解研究及代谢动力学研究。

### （1）可吸收硬脑膜封合医用胶化学结构研究

申请人对本产品进行了凝胶化学结构研究，对凝胶结构、交联过程、凝胶性能进行了定性和定量分析。在结构层面，采用核磁、红外分析、扫描电镜等表征手段对凝胶进行了测

试，研究了凝胶的交联进程，明确了其化学组成和形貌结构；在性能方面，研究了凝胶溶胀和力学强度等性能。

### （2）可吸收硬脑膜封合医用胶体外降解研究

申请人从宏观和微观两个层面对可吸收硬脑膜封合医用胶的体外降解进行研究。在使用磷酸盐缓冲液（PBS）模拟体液的环境中，凝胶的降解时间为 12 周，并对凝胶降解产物进行了分析。

### （3）可吸收硬脑膜封合医用胶代谢动力学研究

本研究主要包括两个实验：①利用  $^3\text{H}$  标记示踪技术，将  $^3\text{H-PEI}$  标记凝胶植入于大鼠硬脑膜上，植入凝胶后进行尿粪排泄实验，揭示医用胶成分 PEI 的大鼠排泄规律；②利用  $^3\text{H}$  和  $^{14}\text{C}$  双核素标记示踪技术，将含  $^{14}\text{C-PEG-SG}$  和含  $^3\text{H-Tris-lys}$  的标记凝胶植入于大鼠硬脑膜上，植入凝胶后进行尿粪排泄实验、血液暴露实验和组织分布实验。揭示医用胶成分 Tris-lys、PEG-SG 在动物体内的动态变化规律。通过示踪技术获得基本的代谢动力学参数，阐明可吸收硬脑膜封合医用胶的吸收、分布和排泄的过程和特点。

## （二）生物相容性

该产品为植入组织的器械，与硬脑膜持久接触（大于 30 天），申请人依据 GB/T 16886 系列标准进行了生物相容性评价，选择开展的生物学试验包括：细胞毒性、皮内反应试验、迟发型超敏反应、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、溶



血、遗传毒性[鼠伤寒沙门氏菌回复突变（Ames）试验、体外小鼠淋巴瘤细胞突变试验和染色体畸变试验]、植入与降解、热原。生物相容性风险可接受。

### **（三）灭菌**

该产品无菌状态提供，采用电子束辐射灭菌。申请人提供了灭菌确认报告，证明无菌保证水平为  $10^{-6}$ 。

### **（四）产品有效期和包装**

该产品在 2℃-25℃ 贮存条件下有效期为 2 年。申请人提供了有效期的验证报告，验证实验为加速老化和实时老化验证，包括产品稳定性、包装完整性验证。

### **（五）动物研究**

申请人开展了三项动物研究以验证产品的有效性和安全性。

1、可吸收硬脑膜封合医用胶对犬颅脑脑脊液渗漏的封合研究和在犬颅脑内的可降解研究

对犬颅脑脑脊液渗漏的封合研究：选用 Beagle 犬构建颅脑脑脊液渗漏模型，观察指标包括脑脊液渗漏、血液学、血清生化学、组织病理学及体重、饮食、行为、伤口愈合等。实验结果表明，医用胶可有效封合犬硬脑膜缝合处的脑脊液渗漏，实验动物未观察到医用胶相关的异常表现。

犬颅脑内的可降解研究：Beagle 犬硬脑膜处喷涂医用胶后，于术后不同时间点进行核磁检测，可观察到胶体信号

逐渐减少，第 8 周后检测不出胶体信号。研究表明了产品的可降解性。

## 2、SD 大鼠侧脑室及小脑延髓池单次注射可吸收硬脑膜封合医用胶浸提液后的神经毒性反应研究

研究目的为评价医用胶的神经毒性。观察指标包括体重、摄食量、行为、神经精神活动状况检查、血液学检查、血清生化学检查和组织病理学检查。实验未观察到医用胶相关的神经毒性。

## 3、大鼠脑实质植入医用胶后局部的神经毒性研究

研究目的为观察 SD 大鼠脑实质单次植入医用胶后植入部位的神经毒性。观察指标包括神经精神活动状况检查、血液学、血清生化学、组织病理学检查及摄食量、体重和一般状态。实验未见医用胶对大鼠神经活动状况有神经毒性相关的影响，脑实质植入部位组织病理学结果显示植入医用胶早期植入部位有局部炎症反应（轻微刺激），后期可逐渐恢复。

# 三、临床评价摘要

（一） 临床试验为前瞻性、多中心、单臂临床试验设计。目的为评价申报产品用于开颅手术中辅助封合缝合后硬脑膜，防止脑脊液渗漏的有效性和安全性。单臂研究预期的有效率为 99%，目标值为 94%。

（二） 临床试验机构为：山东大学齐鲁医院（组长单位）、

首都医科大学附属北京天坛医院、济南军区总医院。

（三）有效性评价指标为术中硬脑膜即刻封合有效率。术中硬脑膜即刻封合有效的定义为：在开颅手术中，硬脑膜缝合完成时，对符合入选标准的患者使用试验产品，将其均匀涂布在硬脑膜缝合部位进行辅助封合，之后模拟瓦氏动作，保持 20-25cmH<sub>2</sub>O 5-10 秒后无可见脑脊液渗漏，判断为即刻封合有效。

（四）安全性评价指标为随访期内脑脊液渗漏、感染、过敏反应、神经外科并发症、实验室检查及其他不良事件和严重不良事件。

（五）研究假设：单臂试验设计，试验组有效率的双侧 95%可信区间下限应大于目标值 94%。

（六）临床试验入组患者 106 例。全分析集（FAS）106 例患者，符合方案分析集（PPS）99 例患者，安全性分析集（SS）106 例患者。

（七）术中试验产品有效率为 100%，全分析集（FAS）双侧 95%可信区间下限为 96.58%，大于目标值 94%。

（八）术中试验产品有效率为 100%，符合方案分析集（PPS）双侧 95%可信区间下限为 96.34%，大于目标值 94%。

（九）SS 集术后 12 周头颅 MRI 提示无脑脊液渗漏患者。

（十）SS 集术后研究者评价为脑脊液渗漏患者 0.94%。

（十一）SS 集术后无发生过敏的患者。

（十二）SS 集术后 1 周发生感染患者 0.94%，术后 12 周无发生感染的患者。

（十三）试验组发生不良事件 69 人 107 例次，无与器械相关的不良事件。其中严重不良事件 1 例次，研究者判断与器械无关。

试验组患者和同期采用标准治疗方案缝合硬脑膜的患者临床对照研究结果显示，两组患者的脑脊液渗漏、感染及其他术后不良事件发生率不存在统计学意义上的差异。

#### **四、风险分析及说明书提示**

参照《YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用》对该产品进行了风险分析，对目前已知的及可预测风险采取风险控制措施后，产品的剩余风险可接受。经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品的受益大于风险。但是为保证用械安全,需在说明书中提示以下信息：

（一）明确的产品适用范围。

（二）警示及注意事项：

##### **【警示】**

以下情况，产品的安全性和有效性尚未进行评价：

- 1、合并有免疫系统疾病的患者。
- 2、有头部外伤性损伤的患者。

3、婴幼儿、儿童、孕妇和哺乳期妇女。

**【注意事项】**

1、本产品主要作为一种辅助封合剂使用，不可代替缝合线使用。

2、如果产品喷涂到创面 30 秒未成胶，应用生理盐水冲洗使用部位，弃去产品。

3、若包装袋、注射器及混液头损坏或打开请勿使用。

4、使用本产品前，需将血液和组织液清除，并保证止血充分。

5、制备工作完成后，应在 1 小时内使用。

6、若在一个部位使用本产品后，还需在另一个部位使用，应立即用纱布擦拭喷头嘴，并将装置倒立以防止堵塞，如果喷头堵塞，应更换新的喷头。

7、本产品使用后需按国家医用垃圾处理法规统一处理。

8、建议本产品最大使用量不超过 5mL。若第一次封合失败，需清除水凝胶后，重新进行第二次喷涂。

9、产品的使用应符合医疗机构的相关操作规范。

**（三）禁忌症：**

1、本产品不可应用到硬脑膜外的其它脑组织，以免因为产品的溶胀造成神经受压。

2、对本产品成分过敏者禁用。

3、手术切口为污染切口，及手术切口涉及到空气透过

的含气窦或乳突气房（表面的除外）的开颅手术的患者。

- 4、有严重肝肾功能障碍者。
- 5、经颞骨岩部入路的手术。
- 6、手术区域感染的患者。

## 综合评价意见

该申报产品为按照创新医疗器械特别审批程序审批项目，编号 2014009。申请人的注册申报资料符合现行要求。依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 680 号）、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 2014 年第 4 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经系统评价后，建议准予注册。



医课汇  
公众号  
专业医疗器械资讯平台  
WECHAT OF  
HLONGMED



hlongmed.com  
医疗器械咨询服务  
MEDICAL DEVICE  
CONSULTING  
SERVICES



医课培训平台  
医疗器械任职培训  
WEB TRAINING  
CENTER



医械宝  
医疗器械知识平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF  
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM  
医械云专业平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF MEDICAL  
DEVICE