

基于风险分析的创面敷料产品分类监管研究

刘敏¹, 高利宏¹, 韩鸿红¹, 温莉茵², 王越², 张春青^{2*}, 汤京龙^{2*} (1. 重庆市药品技术审评查验中心, 重庆 401120; 2. 国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心, 北京 102629)

摘要 目的: 为创面敷料类产品类别属性与分类判定提供参考。方法: 本文在梳理产品的基础上, 从组成成分是否含药、是否可吸收、是否发挥药理作用、接触创面情况等判定要素风险点进行分析。基于综合判定原则, 分别探索分析创面敷料产品成分是否被吸收或发挥药理作用的判断方法, 并总结分类界定研判规律。结果与结论: 创面敷料类产品由于其类别属性与分类判定的复杂性, 一直以来是行业内的关注热点和难点。该研究从判定要素角度出发, 介绍具体的判定方法, 为创面敷料类产品类别属性与分类判定提供技术支撑, 助力其科学监管。

关键词: 创面敷料; 监管类别; 监管属性; 综合判定; 药理作用; 吸收

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2024)06-0640-004

doi:10.16153/j.1002-7777.2024.06.005

Study on Classification Supervision of Wound Dressing Products Based on Risk Analysis

Liu Min¹, Gao Lihong¹, Han Honghong¹, Wen Liyin², Wang Yue², Zhang Chunqing^{2*}, Tang Jinglong^{2*} (1. Chongqing Pharmaceutical Technology Evaluation and Inspection Center, Chongqing 401120, China; 2. Center for Medical Device Standardization Administration, NMPA, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: To provide references for determining the category attributes and classification of wound dressing products. **Methods:** On the basis of sorting out the products, this article analyzed the risk points of determining factors such as whether the ingredients contain drugs, whether they are absorbable, whether they exert pharmacological effects, and the way they contact with wounds. Based on the principle of comprehensive judgment, this study explored and analyzed the judgment methods for whether the ingredients of wound dressing products are absorbed or exert pharmacological effects, and summarized the judgment rules of the classification and definition. **Results and Conclusion:** Due to the complexity of category attributes and classification judgment, wound dressing products have always been a hot and difficult topic in the industry. This study started from the perspective of judgment elements and introduced specific judgment methods, to provide technical support for the category attributes and classification judgment of wound dressing products, and assist in their scientific supervision.

Keywords: wound dressings; regulatory categories; regulatory attributes; comprehensive judgment; pharmacological effects; absorb

作者简介: 刘敏 E-mail: 83792370@qq.com

通信作者: 张春青 E-mail: zhangchunq@nifdc.org.cn

汤京龙 E-mail: tang-jinglong@163.com

近年来,创面敷料产品呈增长趋势,尤其是含重组胶原蛋白、透明质酸、壳聚糖等成分的敷料。创面敷料通常是指直接接触创面、辅助创面愈合的医疗器械,因其组成成分不同、接触创面情况不同,以及是否可吸收等因素,产品的风险差别较大,其管理模式也不同。根据其风险差异可按Ⅰ、Ⅱ或Ⅲ类医疗器械管理;如果存在所含成分含药或者具有药理作用等情况,可能被判定为药械组合产品。

按照我国的监管模式,注册审评工作是纵向的事权划分,不同的管理类别和管理属性,其注册路径指向不同:按Ⅲ类医疗器械管理的创面敷料,注册申请人向国家药品监督管理局提出注册申请,由国家药品监督管理局医疗器械审评中心审评;Ⅱ类创面敷料,注册申请人向所在省、自治区、直辖市药品监督管理部门提出注册申请;Ⅰ类创面敷料(如非无菌创口贴),备案人向设区的市级负责药品监督管理的部门提交备案资料。如果界定为药械组合,是由国家药品监督管理局的药品审评中心和医疗器械审评中心联合审评:以药为主的药械组合产品,由国家药品监督管理局药品审评中心牵头审评;以械为主的药械组合产品,由国家药品监督管理局医疗器械审评中心牵头审评。

因为产品复杂,申请人在注册申请过程中存在管理类别属性判定不准、研究资料不充分等问题。本文在梳理产品的基础上,将从组成成分、预期用途、工作原理、吸收性能、药理作用等方面进行分析,基于综合判定原则,阐述成分是否被吸收及发挥药理作用的判定方法,总结规律,以更好地保证创面敷料类产品监管中分类判定的准确性,为科学监管提供技术支撑。

1 判定要素

为对医疗器械产品进行科学分类,我国已经逐步建立了相对完善的法规和技术体系,从医疗器械分类规则到医疗器械分类目录,自2021年来,研究制定了重点品种的医疗器械产品分类界定指导原则,研判分类决定所依据的技术原则逐步细化。另外,定期发布的分类结果汇总也可供参考。总体来看,判定产品类别的三个关键要素为组成成分、预期用途和工作原理。

1.1 组成成分

2017版《医疗器械分类目录》收录了不同管

理类别的敷料,医疗器械标准管理中心网站会动态公布不同产品的分类界定结果汇总。可查阅产品成分是否在这类文件中收录,相应敷料通常按哪种类别管理。有些成分具有与创面修复相关的药理作用,如蜂蜜、姜黄、樟脑等中药,抗氧化成分N-乙酰半胱氨酸、花青素,抗菌成分季铵盐、小分子肽类,促进细胞增殖的重组人源角蛋白等,含这些成分的敷料可能为药械组合或不按医疗器械管理。

1.2 预期用途

根据创面愈合周期,分为非慢性创面和慢性创面。非慢性创面主要包括浅表性创面、术后缝合创面、激光/光子治疗及微整形美容创面、Ⅰ度或浅Ⅱ度烧烫伤等,在护理得当时通常1~2周能愈合。慢性创面通常经1个月以上治疗仍难愈合^[1],如糖尿病足创面、压疮创面、癌症患者放射治疗创面、血管病创面等。Ⅱ类敷料仅用于非慢性创面。用于小创口、擦伤、切割伤等浅表性创面的急救及临时性包扎的非无菌创口贴按照Ⅰ类管理。

值得注意的是,皮肤屏障功能受损和创面有差异。皮肤屏障功能受损通常是由于护肤不当、过度清洁或紫外线等原因导致表皮层的皮脂膜和角质层受损,进而使皮肤锁水功能下降或皮肤敏感,一般情况下皮肤的结构完整,不会形成创面。如“重组人源胶原蛋白皮肤护理膜”,通过保湿原理用于辅助治疗因强脉冲激光等因素造成的皮肤屏障功能受损引起的颜面部皮炎、湿疹皮肤疾病,改善面部皮炎、湿疹患者皮肤瘙痒等症状,如该产品用于非创面皮肤的护理,则不按医疗器械管理。

1.3 工作原理

采用敷料护创并保持湿性环境能加快愈合过程^[2]。创面敷料可通过以下原理起作用:①物理覆盖阻隔微生物,通过网状结构吸水或排水,形成湿性环境促进创面愈合。其组分不被人体吸收,也不产生药理作用;②在敷料中添加活性成分以发挥抗菌消炎等药理作用促进伤口愈合。它们可能仅在创面局部起作用,也可能通过创面部位吸收进入全身循环。

根据“医疗器械”定义,按医疗器械管理的创面敷料起效是通过物理而非药理学作用,或者药理作用为辅。通过上述第一种原理实现预期用途的创面敷料,如用于非慢性创面,一般可界定为Ⅱ类;如用于慢性创面,一般可界定为Ⅲ类。通过上

述第二种原理实现预期用途的,可能按Ⅲ类、药械组合或不按医疗器械管理。

目前各分类文件均要求Ⅱ类创面敷料“所含成分不被人体吸收、不具有药理学作用”,这两点是判定非慢性创面敷料为Ⅱ类的关键和难点。以下将分别进行阐述。

2 成分不被吸收的判断方法

GB/T 16886.6-2022定义“吸收”为“某一非内源性(外部的)材料或物质,或其分解产物逐步通过细胞和/或组织或被细胞和/或组织的同化作用”。药理学教材中“吸收”定义为“药物自用药部位进入血液循环的过程”。即对“吸收”有两种理解:一是在创面局部组织被同化;二是进入全身循环。比如深切口中,敷料成分可能释放富集到切口深部组织被同化,但未进入全身循环,其吸收的研究方法存在区别。另外,如果其成分主要是用来维持敷料结构,不会从敷料中析出,被人体吸收的可能性则很小。

2.1 文献查阅方法

首先可查询分类文件中是否有该敷料成分、是否被吸收来初判类别属性。如分类界定结果汇总中聚谷氨酸钠敷料由于其成分聚谷氨酸钠可被人体吸收,按照Ⅲ类器械管理。需注意,界定文件中记载“被吸收”的成分不等于该成分一定会被吸收,不同产品有差异,还要考虑其使用部位和作用时间,成分的分子量、基团差异也会影响降解和吸收。

另可查阅药典收载情况,《中华人民共和国药典》Ⅳ部药用辅料成分常用于敷料,如软膏基质卡波姆、增稠剂瓜尔胶、助悬剂甘油、乳化剂三乙醇胺等。它们在一定剂量下不被人体吸收。注意比对其物理、化学表征,结构修饰可能产生吸收性质变化。

还可查阅公开发表的国内外文献。需注意不能简单根据分子量大小来判定是否能被吸收。这和吸收机制有关,组分透过单层或多层细胞膜来实现吸收过程,其透过方式包括滤过、扩散、载体转运、膜动转运等多种方式,会受到分子结构、脂溶性、细胞膜环境等多方面的影响。不可单纯认为分子量大就不被吸收,分子量小就一定不会被吸收。

2.2 试验方法

可参考GB/T 27818《化学品 皮肤吸收 体外试验方法》建立离体模型研究吸收性能。创面模型要

涵盖预期用途最具挑战情形,如创面深度、面积和损伤类型等,可采用砂纸磨、硫化钠处理或划切口等方法制作创面^[3]。将破损皮肤取下固定在扩散池上加载样品,上样方式、试验时间同临床使用一致。检测扩散池接收液和皮肤提取物分析样品是否被吸收。也可进行在体研究,在动物创面用敷料处理,检测血液和皮肤中待测成分。充分验证样品提取和检验方法,难检测的内源性物质可进行示踪标记法(如CY5标记)。

3 是否发挥药理作用的判断方法

创面修复再生分为炎症期、增殖期和重塑期。炎症期,大量炎症因子释放。增殖期,各类生长因子大量表达,刺激内皮细胞、成纤维细胞等增殖促进创面血管、肉芽组织增生和胶原蛋白合成。重塑期,胶原蛋白重建,脯氨酸含量增加,抑制瘢痕增生^[4]。再生期间氧化应激会影响细胞增殖、减少血管生成和胶原形成、促进促炎细胞因子分泌。敷料成分可能通过调节免疫、激活生长因子、抑制氧化应激、抗菌消炎等药理作用修复创面。

3.1 文献查询

首先可查询分类文件,同样需注意,有些成分可能因其分子量、结构修饰、使用浓度等差异导致管理类别不同,如壳聚糖敷料,有文献报道不同分子量范围的壳聚糖可能分别通过药理或物理作用实现抗菌或阻菌^[5]。如仅发挥成膜的物理作用,为Ⅱ类;如发挥抗菌作用,通常为药械组合或不按医疗器械管理。

还可查询《中华人民共和国药典》收载情况。通常药典Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ部中收载的药物具有药理作用,注意确认其收载的药理作用是否与创面相关。如“蜂蜜”,在药典中功能为“止痛、解毒;外用生肌敛疮、外治疮疡不敛,水火烫伤”,对创面的药理作用明确,Ⅱ类敷料中不建议添加。药典Ⅳ部的辅料在一定剂量下通常不具有药理作用,但有的辅料可能在Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ部中亦有收载,需再确认。需注意的,未被药典收载的成分并不表明其无药理作用,建议进行国内外文献检索。FDA非活性成分目录也可查询无活性的物质成分。

非无菌交付的创面敷料常添加防腐剂以抑制微生物滋生,如苯氧乙醇、羟苯甲酯、山梨酸钾等,部分收载于药典Ⅳ部。可查阅同类产品、辅料手册或文献建议的防腐浓度,避免浓度过高产生抗

菌作用影响类别属性甚至影响用械安全；并通过试验确认其抑菌或抗菌性。

3.2 试验方法

可采用在体或离体模型研究敷料成分的药理作用。如建立人真皮成纤维细胞模型，敷料提取物干预后，检测胶原蛋白含量^[6]。还可建立动物创面模型，观察敷料对创面的修复情况，检测血液或组织中炎症因子（如TNF- α 、IL-6、COX-2）、生长因子（如bFGF、VEGF）的表达量和氧化应激相关指标（丙二醛、总超氧化物歧化酶、还原型谷胱甘肽等）^[7]。也可开展临床研究，对患者进行创面治疗后，观察创面治疗效果，检测血液中炎症因子和生长因子含量变化，研究敷料成分的药理作用机制^[8]。

抗菌或抑菌作用可参考WS/T 650《抗菌和抑菌效果评价方法》试验，试验中染菌载体与样品作用时间和说明书一致。抑菌率<50%或杀菌率<90%时不产生抑菌或抗菌作用。参考《抗菌药物药代动力学药效学研究技术指导原则》，构建符合临床的感染动物模型，用产品说明书指定方法上样，计算最低抑菌/杀菌浓度，描绘时间-杀菌曲线等。还可参考《抗菌药物临床试验技术指导原则》进行综合判定。

4 小结

医疗器械基于风险进行分类管理是国际通行的做法，《医疗器械监督管理条例》《医疗器械分类规则》等法规文件，明确表述了对医疗器械基于风险程度进行分类，医疗器械风险程度应当根据医疗器械的预期目的，通过结构特征、使用形式、使用状态、是否接触人体等因素综合判定。创面敷料类产品近年来注册申报呈增长态势，其类别属性和分类的判定也是业界的关注点和难点。本文基于综合判定原则对创面敷料产品组成成分、预期用途、

工作原理等方面进行风险分析，探讨其管理类别属性划分规律和特点，并介绍了判定敷料产品成分是否被人体吸收和是否发挥药理作用的方法。该研究从分类界定角度提供技术支撑，以助力创面敷料类产品的科学监管。

参考文献：

- [1] 余墨声, 朱占永, 赵月强, 等. 慢性创面的临床治疗进展[J]. 临床外科杂志, 2016, 24(3): 165-167.
- [2] 饶春妮, 罗朝虹, 杨海艳. 湿性愈合技术在难愈性创面中应用的护理体会[J]. 中西医结合护理, 2021, 7(5): 94-96.
- [3] 铁茹, 刘利兵, 李旭波, 等. 硫化钠脱毛剂最佳脱毛浓度的探讨[J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(10): 1283-1284.
- [4] 许东敏, 杜娟娟, 杨莹. 白芨在创面修复中的作用机制研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2023, 29(1): 125-129.
- [5] 董谦, 母瑞红. 药械组合产品属性界定中壳聚糖分子量与抗菌机制的关系探讨[J]. 中国药事, 2020, 34(11): 1324-1328.
- [6] 高洁, 沈咏梅, 岳碧松. 美洲大蠊药理作用及其临床疗效的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 203-208.
- [7] 左祥铎, 徐雅静, 邱斌, 等. 滇黄精对糖尿病皮损大鼠氧化应激及其 Nrf2/HO-1信号通路表达的影响[J/OL]. 世界科学技术: 中医药现代化, (2023-05-29) [2023-11-15]. <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/11.5699.R.20230526.1738.005.html>.
- [8] 郭丽, 单荣芳, 郭正刚, 等. 含银敷料联合营养支持配合中药熏洗对慢性创面患者创面恢复的应用[J]. 河北中医, 2022, 44(8): 1322-1326.

(收稿日期 2023年12月1日 编辑 王雅雯)