

## 3D 打印医疗产品技术指导意见

**【译者按】** 3D 打印正在医疗行业广泛应用，引起了美国食品药品监督管理局（FDA）的高度关注。FDA 早在 2016 年 5 月就提出了《3D 打印医疗产品技术指导意见草案》，并在全行业征集意见。2017 年 12 月 5 日，FDA 正式发布了这份指导意见，以规范相关行业的生产制造活动。该指导意见不仅对医疗产品的增材制造流程和相关检测提出了明确的操作建议，并对相关产品的 3D 打印方法、设计、功能性以及质量体系提出了具体的要求。赛迪智库消费品工业研究所和装备工业研究所对该报告进行了编译，希望能为我国相关决策部门提供参考。

**【关键词】** 3D 打印 医疗产品 指导意见 审评

3D 打印医疗产品迅速发展,个性化的医疗器械和能够显著改善健康状况的创新药物使患者从中受益。美国食品药品监督管理局 (FDA) 已经审查了目前市面上 100 多个由 3D 打印技术生产的医疗产品。为跟上技术革新, FDA 正努力提供更全面的监管途径, 帮助促进基于增材制造技术的安全有效地创新。

## **一、增材制造背景及视角**

FDA 所制定的技术指导意见代表其对增材制造技术应用于医疗产品生产领域的初步意见。

### **(一) 增材制造相关定义**

**增材制造设备:** “增材制造流水线的一部分, 包括硬件、机器控制软件、数据处理软件和完成零件生产所必需的外围附件”。

**制造周期:** “一个或多个组件在增材制造系统内分层堆积的单个过程循环。”

**制造准备软件:** “用于将制造产品三维模型数据转换为可用于增材制造装备加工格式的处理软件。”

**设计处理软件:** “允许针对特定情况 (例如患者匹配) 修改医疗产品设计的计算机程序。”

### **(二) 增材制造医疗产品介绍**

医疗产品制造行业最常用的相关技术有:

**粉体熔化成型：**依靠激光或电子束选择性地熔化或烧结金属或聚合物粉末，逐渐成型。

**立体光固化成型：**通过特定波长与强度的激光选择性聚焦到光固化材料表面使之凝固。

**熔融挤出成型：**通过熔化位于热熔喷头的固体长丝，按照零件预定轨迹以固定的速率进行熔体凝固。

**液态挤出成型：**通过喷射液体使之固化（方法包括曝光、溶剂蒸发或其他化学过程）。

### **（三）增材制造技术指导意见概述**

本指导意见主要涉及设计和制造注意事项和产品测试注意事项两部分内容。“设计和制造注意事项”涉及的环节应遵循产品质量体系（Quality System, QS）的要求。此类要求依照产品的法定类别及适用于产品的相关法规决定。

“产品测试注意事项”描述了产品上市前应向 FDA 递交的上市前审批（Premarket Approval, PMA）申请、人道主义产品豁免（Humanitarian Device Exemption HDE）申请、新创请求和增材制造研究性产品豁免（Investigational Device Exemption, IDE）申请等信息。

对于涉及增材制造技术的医疗产品，本指导意见对现有指导文档或相关 FDA 认证标准中列出的针对此类产品的相关建议进行了补充。此外，本意见未涵盖生物、细胞或组织产品增材制造的使用或合成。此类申请应直接提交给生物制品评估和研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research, CBER）。

## **二、设计和制造注意事项**

在制造医疗产品时，增材制造技术可以与各项技术一起使用。因此，清晰识别打印过程中的每个步骤非常重要。

从产品设计到最终产品的后处理，能够识别产品制造步骤的流程图有助于确保在生产期间产品质量的各项要求。此外，增材制造过程中各步骤的影响将在最终的产品测试中展现，如果无法清晰了解每个步骤，就很难确定产生制造缺陷的根本原因。

关键制造工艺步骤的书面记录有助于增材制造过程的高质量总结。每个过程步骤的特征描述应包括但不限于描述过程以及确定过程参数和产出规格。由于一个设计参数的优化过程将直接影响最终产品质量，因此每一个过程步骤信息都至关重要。同样，应记录制造过程每个步骤中的风险以及这些风险的缓解措施。为了确保制造过程达到规定要求，可通过产品测试等规范流程降低风险。

## **（一）全流程产品制造**

增材制造技术的创新潜力在于可在制造过程中引入可变性，这是其他制造工艺所无法实现的。

建议根据最终产品的制造参数和条件，将其所需特征尺寸与增材制造技术的最小特征尺寸以及单台设备的制造公差进行比较，从而确保使用所选的增材制造设备能够可靠地制造所需尺寸规格的产品或部件，并记录最终产品或部件的尺寸规格以及设备的制造公差。另外，在产品规格中应列出产品表面处理要求，以保障产品质量。

## **（二）患者匹配医疗产品设计**

患者匹配产品（Patient-matched devices, PMD）的生产方式有许多，涉及到增材制造工艺和传统制造工艺。增材制造设备特别适合制造 PMD，因此本指导意见将介绍与增材制造相关的一些注意事项。

无论是否有标准尺寸模板，3D 打印医疗产品都可以制造出在规定设计或性能范围内的 PMD。在对患者匹配前需要确定模型尺寸、机械性能限制以及其他临床因素。可通过使用一个或多个解剖学相互参照，来调整技术或使用患者成像中的全部解剖特征来完成患者匹配。

尽管患者匹配产品或患者专属产品有时被称为“定制”产品，但它们不是符合《美国食品、药物和化妆品法案》（FD&C Act）定制产品豁免要求的定制产品。大部分 PMD 将会受到针对该特定产品类型的监管。

临床人员、产品制造商或第三方可根据临床反馈直接修改患者匹配产品的设计。可通过测量、临床评估、患者成像等结果得到反馈。

最终产品的变更以及更改方法可能对患者产生直接后果。因此，应该明确临床相关设计参数，这些参数的预定范围可以根据患者匹配情况而定。

标准尺寸产品的注意事项也应适用于 PMD。此外，我们建议增材制造患者匹配产品需达到以下要求：

## 1、成像效果

许多增材制造产品和组件包含医学成像数据。每个医疗产品实现最佳性能所需的解剖匹配或成像精度不同。以下因素将对增材制造产品产生影响：

- 用于匹配的最低影像特征质量和分辨率；
- 与参照解剖进行比较时可能改变最终产品尺寸的任何平滑或影像处理算法；

——成像的解剖结构的严谨度；

——将产品与患者解剖结构进行匹配的解剖标志清晰度。

如果产品成像精确度受到影响，最终将会使产品不适合患者。但在对产品进行目检或者通过对患者成像进行评估可能很难识别尺寸或几何形状的细微变化，因此过程验证对于防止此类情况尤为重要。

此外，对于拟安装或与软组织和非刚性结构匹配的产品，必须在与参照影像进行比较时注意目标位置的软组织可能发生的变化范围，例如变形。因此应考虑产品的设计用途和设计方法以评估可能产生最差匹配的情况。

许多植入式装置及它们的患者匹配附件是否能够起到预期作用，取决于是否能够通过影像记录在临床上精确表现患者的解剖结构。具体而言，当一个装置匹配患者的解剖结构且该解剖结构会随时间而变化（例如随着疾病的发展）时，可能需要根据从患者成像到使用最终产品时间来确定产品的有效期。另外，应根据产品的设计用途考虑增材制造产品的生产时间限制。

## 2、与设计模型交互

通常需要通过在预定产品设计和尺寸限制范围内更改每个患者的标准尺寸特征来制造患者匹配产品。

一般情况下，需要使用专为增材制造产品开发的解剖匹配或设计控制软件以及可以使用其他第三方软件。也可通过手动测量放射照片或关键解剖标志完成患者匹配。任何用于根据临床反馈对产品设计进行修改的软件或程序都应包含内部检查，以验证记录的准确性。另外，用于修改产品设计的软件或过程需确定操作人员正在更改的设计的迭代。

### **3、复杂的设计文件**

按照患者解剖结构精确设计的患者匹配产品数据特别容易出现文件转换错误，这是因为通常解剖曲线在几何或数学方面非常复杂，因此在计算转换时可能会出现困难。

另外，增材制造患者匹配产品通常在每次制造时执行所有文件转换步骤，而标准尺寸产品的大部分文件转换步骤只在设计阶段执行一次。因此要特别注意遵循“软件工作流程”中关于文件转换过程中如何保持数据完整性的注意事项。

### **4、网络安全与个人身份识别信息**

在任何临床应用过程中，个人身份信息（Personally Identifiable Information, PII）和保密健康信息（Protected Health Information PHI）的适当管理和维护至关重要。关于如



何保护 PII 和 PHI 的更多信息，请参见“HHS 关于隐私规定重要方面的指导意见”。

### **（三）软件工作流程**

下面将重点介绍对于增材制造过程尤其重要的注意事项。

#### **1、文件格式转换**

增材制造一般需要多个软件（通常来自不同制造商）之间进行交互，因此文件必须兼容所使用的不同软件应用程序。

患者影像、匹配的设计控制软件、数字点云、网格以及机器可读文件，各有各的标准、坐标系和默认参数。此外，每个软件都通过不同的方式来解析这些文件格式。文件转换错误可能会对最终产品和组件的属性产生影响。

因此，我们建议在软件工作流程验证过程中验证最终产品的关键属性和性能标准以确保达到预期性能，尤其是患者匹配产品。另外，更改软件有可能会造成重新验证，导致意外转换失败。

在可能的情况下，用于打印的最终产品文件应该以稳健的标准化格式保存和归档，以便能够存储专门的增材制造数据信息，这样就能在需要时检索信息。例如，可以统一规范标准，选择 ISO/ASTM 52915 增材制造文件格式（Additive Manufacturing File format, AMF）。

## 2、从产品数字设计到制造成型

当完成医疗产品的数字化设计时，需要采取额外的准备措施，才能让医疗产品的增材制造过程顺利完成。通常使用 3D 打印数据处理软件完成。整个过程一般分为四个步骤：布局制造空间、添加支撑、切片及创建制造路径。

### (1) 布局制造空间

为保证医疗产品或相关部件的成型质量，需要考虑其在制造空间内的摆放位置、取向和填充密度等因素。

打印过程操作验证 (OQ) 应包括但不限于产品制造空间布局，以建立实现满足所有预定要求的产品的控制界限，其包括可接受的放置区域、部件接近度以及其他参数。软件工具可用于跟踪产品的放置方式和朝向。

### (2) 添加支撑

由于需要逐层打印，因此某些类型的增材制造产品需要在打印前对所需打印的产品进行添加支撑处理。

支撑的位置、类型和数量可以影响最终产品或部件的几何精度和机械性能。每种增材制造技术都需要不同的支撑设计来确保产品的成功打印。例如立体光固化成型设备、挤出成型设备和金属粉体熔化成型设备的临界悬垂角度可能不同。

自动生成的支撑常被用于确定支撑的位置和数量，但由于几何结构复杂性或打印限制，往往需要采取进一步的手动添加或修改。因此，如果在增材制造过程中添加支撑，需要特别注意分析添加过程中各种因素对产品质量的影响。

### **(3) 切片**

大多数增材制造技术使用逐层打印工艺制造产品，这就需要将三维数据模型进行切片处理。切片厚度由增材制造设备规格和软件功能以及对原材料的评估决定。

然而设备的技术特性和材料的物理属性可能影响实际的层厚。打印产品或部件的表面结构、每层之间的结合和固化以及对功率波动的敏感性都会受到层厚的影响。应记录所选择的层厚、精度、质量和打印速度之间的平衡。

### **(4) 制造路径**

制造路径，即能量或材料输送系统（例如激光器或挤出设备）的路径，会影响最终产品或部件的质量。

需要评估制造路径的差异是否显著影响每个产品或部件的性能。保持相同产品或部件之间制造路径的一致性非常重要。使用一条以上制造路径，则应评估和记录每条制造路径的详细信息。

此外，还需要确定是否有可以从外部进入内部空隙，或者是否密封。如果空隙已被密封，但在计划的临床使用过程中密封可能会被破坏，应确定填充空隙的材料，并评估可能由此带来的各种风险。

### 3、验证和自动化软件过程

如果使用自动执行软件步骤的工作流程，应参见 FDA “软件验证通用原则” 指南。

#### （四）材料控制

##### 1、初始物料

在增材制造过程中，初始物料可能会发生显著的物理或化学变化。为确保进料和最终产品的一致性，应记录以下有关所用原材料以及加工助剂、添加剂与交联剂的信息：

（1）材料或化学品的通用名称、化学名称、商品名称、化学文摘社（Chemical Abstracts Service, CAS）编号或公认的共识材料标准；

（2）材料供应商；

（3）进料规格和材料分析证书（Certificates of Analysis, COAs）以及 COAs 测试方法。应引用适用的材料标准和测试方法（如 ISO 或 ASTM）。

## 2、重用材料

一些增材制造工艺（例如粉体熔化成型、立体光固化成型）可对未结合到产品中的材料（例如未熔化的粉末或未固化的树脂）进行收集利用，从而有效使用原材料。

需要描述并记录材料重复使用过程的相关信息，包括过滤重复使用的材料、限制重复使用的材料的比例或监控化学、氧气和含水量。

建议提供有关重复使用不会对最终产品造成不利影响的证据或材料，包括对重复使用方案进行评估、研究材料的重复使用对最终产品性能的影响。

### **（五）后处理**

所有增材制造产品的后处理步骤都应该有文件记录，包括后处理过程对最终产品影响进行讨论的记录。

如前所述，制造商必须建立并维持监测和控制已验证过程参数的程序，从而确保继续满足特定要求。需要确认后处理的任何潜在不利影响并描述采取的缓解措施。例如热等静压（Hot Isostatic Pressing, HIP）就是一种用于金属装置的常见热处理方法。该方法可以减少残余孔隙、延长疲劳寿命，但也会降低材料的模量和屈服强度。

## **(六) 过程验证和验收活动**

过程验证应包括四个步骤：工艺验证、重新验证、验收活动及试样。

所有文件必须符合产品验证的质量体系规定，如果无法通过后续检查和测试完全验证过程结果（即产出规格），则必须通过工艺验证确保和保持单个生产周期内、生产周期之间和设备制造的所有产品和部件的质量。软件也必须根据既定方案（即软件工作流程）进行设计用途验证。

## **(七) 质量数据**

对于通过增材制造所生产的产品，在过程验证活动和设计规格确认期间获得的信息，影响着产品或部件制造时在制造空间中的位置。因此必须能够分析相关数据以便正确识别质量问题并调查产生不合格产品的原因。

## **三、产品测试注意事项**

用于获得最终确认或批准的数据类型和数量，根据产品类型的设计用途、风险情况以及分类而定。

### **(一) 产品描述**

除确定产品的尺寸范围外，还应对任何设计变更进行描述，例如头颅成形术的解剖覆盖范围等。此外还应该明确指出为了匹

配患者而更改的任何关键尺寸及信息，并且确定这些参数的允许范围。

由于每种增材制造技术都有不同的技术注意事项，因此应描述用于制造产品的增材制造技术类型。

此外，由于增材制造相对于传统医疗产品制造是一项较新的技术，因此我们建议通过描述增材制造流程的流程图确定是否需要额外的评估。

## **(二) 性能测试**

使用增材制造生产的医疗产品需进行的性能测试，步骤通常与使用传统制造技术制造的产品相同。

测试涉及材料性能测试，如强度、粘弹性或磨损度。性能测试应在完成所有后处理、清洁和灭菌的最终产品上进行，如果使用代表最终产品的试样时应说明理由。

## **(三) 尺寸测量**

建议确定尺寸公差，并对使用增材制造技术生产的产品或部件进行尺寸测量，并记录其变化。

为确保制造过程中的一致性和可重复性，应对来自多个制造循环的样本进行尺寸测量并且提供所采用的取样方案的理由。也可以通过过程验证来证明制造过程中的变化是否可以忽略不计。

## **(四) 材料特性**

### **1、材料的化学特性**

由于增材制造会在生产过程中创建最终材料或更改原材料，因此应确定产品生产过程中涉及的所有材料，此类信息应包括每种材料的来源和纯度。可通过分析证书和材料安全数据表（Materials Safety Data Sheets, MSDS）方便地检查每种材料，并提供每种化学成分的 CAS 编号。

如果引用参考产品主文件（Master file, MAF）中的材料化学信息，则应该在上市前提交材料中加入 MAF 持有人的引用授权信。还应记录最终产品的材料成分。

### **2、材料的物理特性**

层间结合（粘结/凝固）是增材制造所独有的，并决定了最终产品的结构完整性。因此，应对已知会影响层间结合的材料属性进行特征描述。这些信息应能够反映（经过所有后处理、清洁和灭菌步骤）的最终产品的特征。

可通过最终产品或使用试样确定材料属性。如果使用试样，应描述试样以及试样测试为何能够代表最终产品的理由。



### **(五) 去除制造材料的残渣和灭菌**

增材制造技术便于生产具有复杂几何形状的产品，因其具有曲折的路径及无法接触到的内部空隙，所以需要考虑如何将制造材料残渣减少到不会对产品质量和灭菌工艺验证产生不利影响的程度。

### **(六) 生物相容性**

建议根据“国际标准 ISO-10993: 医疗器械生物学评估第 1 部分-风险管理过程中的评估和测试的使用”指南，评估最终产品的生物相容性。

如使用含已知毒性的化学添加剂（如某些添加剂、催化剂、粘合剂和固化剂，未固化的单体、增塑剂），则需要提供该指南中所规定的附加信息。

## **四、标签**

由于临床人员、产品制造商或指定的第三方可能会修改患者匹配产品的设计，因此建议为增材制造患者匹配产品添加附加标签信息，以标识：

- 患者的身份；
- 用途（例如左股骨手术导板）；
- 用于制造产品的最终设计迭代或版本。

患者匹配产品的有效期取决于患者的成像日期或设计完成日期，而不是取决于产品的保质期。

另外，在产品成型和手术期间，任何不确定因素都有可能影响产品性能（例如额外的创伤）。因此，建议在标签中加入一条注意事项：在手术前应检查患者可能发生的解剖结构变化。

译自：Technical Considerations for Additive Manufactured Medical  
Devices 2017 by Food and Drug Administration

# 研究，还是研究 才使我们见微知著

信息化研究中心

电子信息产业研究所

软件产业研究所

网络空间研究所

无线电管理研究所

互联网研究所

集成电路研究所

工业化研究中心

工业经济研究所

工业科技研究所

装备工业研究所

消费品工业研究所

原材料工业研究所

工业节能与环保研究所

规划研究所

产业政策研究所

军民结合研究所

中小企业研究所

政策法规研究所

世界工业研究所

安全产业研究所

编辑部：赛迪工业和信息化研究院

通讯地址：北京市海淀区万寿路27号院8号楼12层

邮政编码：100846

联系人：刘颖 董凯

联系电话：010-68200552 13701304215

010-68207922 13910685050

传真：0086-10-68209616

网址：[www.ccidwise.com](http://www.ccidwise.com)

电子邮件：[liuying@ccidthinktank.com](mailto:liuying@ccidthinktank.com)

---

**报：部领导**

**送：部机关各司局，各地方工业和信息化主管部门，  
相关部门及研究单位，相关行业协会**

---

编辑部：工业和信息化部赛迪研究院

通讯地址：北京市海淀区紫竹院路 66 号赛迪大厦 15 层国际合作处

邮政编码：100048

联系人：池翔

联系电话：(010) 88559543 15811310671

传 真：(010) 88558833

网 址：[www.ccidgroup.com](http://www.ccidgroup.com)

电子邮件：[chixiang@ccidgroup.com](mailto:chixiang@ccidgroup.com)

