

新型骨植入器械监管科学研究探讨：以增材制造聚醚醚酮产品为例

闵玥¹，阿茹罕¹，孙嘉悛¹，刘斌²，史新立¹（1. 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心，北京 100081；2. 国家药品监督管理局医疗器械技术审评检查大湾区分中心，深圳 518048）

摘要 **目的：**以增材制造聚醚醚酮骨植入器械为例，介绍新型骨植入医疗器械监管科学研究进展，保证人民用械安全和可及。**方法：**分别详细阐述了增材制造聚醚醚酮生产质量体系控制，以及骨植入器械性能验证和确认的各项重点要求。**结果与结论：**生产质量体系中需要重点关注聚醚醚酮原材料理化性能、增材制造工艺中温度控制和打印路径。同时，需要针对终产品开展全面的非临床和临床研究，以确保骨植入器械的安全性和有效性。

关键词：增材制造；聚醚醚酮；骨植入医疗器械；监管科学

中图分类号：R95 **文献标识码：**A **文章编号：**1002-7777(2023)01-0032-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.01.004

Research on Regulatory Science for New Orthopedic Implant Devices: Taking Additive Manufacturing PEEK Device as an Example

Min Yue¹, A Ruhan¹, Sun Jiayi¹, Liu Bin², Shi Xinli¹ (1. Center for Medical Device Evaluation of NMPA, Beijing 100081, China; 2. Guangdong-Hong Kong-Macao Greater Bay Area Center for Medical Device Evaluation and Inspection of NMPA, Shenzhen 518048, China)

Abstract **Objective:** Taking the additive manufacturing PEEK orthopedic implant device as an example, to introduce the research progress on the regulatory science for new orthopedic implant medical devices, so as to ensure the safety and accessibility of medical device. **Methods:** The production quality system of additive manufacturing PEEK device and the key requirements for the performance verification and validation of orthopedic implant devices were described in detail. **Results and Conclusion:** In the production quality system, the physical and chemical properties of PEEK raw materials, the temperature control and printing path in the additive manufacturing process need to be focused on. At the same time, comprehensive non-clinical and clinical research on final products are required to ensure the safety and effectiveness of bone implant devices.

Keywords: additive manufacturing; polyetheretherketone (PEEK); orthopedic implant devices; regulatory science

近年来, 增材制造技术在我国医疗领域发展迅速。从原材料、3D打印设备、3D打印骨植入器械的研发和生产, 再到临床规模化使用, 得到了业界的广泛认可, 行业研发热情持续高涨, 同时也为医疗器械监管带来了挑战。监管层面, 2019年《定制式医疗器械监督管理规定(试行)》《无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则》^[1]等规范性文件陆续出台, 建立了增材制造植入医疗器械监管的基本框架要求; 《3D打印患者匹配下颌骨假体注册审查指导原则》《3D打印髌臼杯产品注册技术审查指导原则》《增材制造口腔修复用激光选区熔化金属材料注册审查指导原则》等具体产品指导原则的发布进一步阐明了增材制造金属材料植入器械的上市前监管要求。同时, 《YY/T 1701-2020 用于增材制造的医用 Ti-6Al-4V/ Ti-6Al-4V ELI粉末》《YY/T 1802-2021 增材制造医疗产品 3D打印钛合金植入物金属离子析出评价研究》等材料和测试标准的出台也为产品性能评价项目和方法提供了补充。上述医用增材制造相关规范性文件和标准的制定促进了相关骨植入物的批准上市, 实现国产产品的“弯道超车”。

当前, 医用增材制造研究和应用逐步从金属材料向高分子材料和无机材料领域扩大, 以满足多种临床需求。但是, 新型原材料引发的是新工艺、新产品评价项目和方法的问题, 都对医疗器械监管提出了新的挑战。基于以上考虑, 2019年国家药品监督管理局启动中国药品监管科学行动计划将“增材制造聚醚醚酮骨植入器械”纳入“医疗器械新材料监管科学研究”, 探究新工具、新标准、新方法^[2]。监管科学的本质是在创新性产品研发环节中引入监管考虑, 识别新增风险、解决风险, 以加快产品上市。目前, 针对部分增材制造聚醚醚酮骨植入器械正在开展临床研究, 但尚无相关产品申报和批准的现状, 2022年3月, 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心发布《增材制造聚醚醚酮植入物注册审查指导原则》^[3], 全面阐述上市前监管中对于生产质量体系和产品性能的验证和确认的关注点, 以供监管部门和行业研发及生产参考。本文旨在介绍该规范性文件编制的思路和思考。

1 增材制造聚醚醚酮骨植入物生产质量体系关注点

良好的生产质量体系是保障植入器械设计研

发和生产质量均一性的重要基础。增材制造聚醚醚酮原材料属性较减材制造原材料或增材制造金属材料均不同, 决定了其生产工艺类型也有所差异。需要注意的是, 本文是在现有聚醚醚酮减材制造和金属增材制造工艺基础上, 重点围绕增材制造聚醚醚酮植入器械生产质量体系中“聚醚醚酮”和相匹配的“增材制造工艺”两个监管关注点进行针对性地讨论。

1.1 聚醚醚酮原材料

聚醚醚酮(Polyetheretherketone, PEEK)材料属于芳香族聚芳醚酮材料中的重要一类, 为半结晶热塑性高分子材料。聚芳醚酮由亚苯环通过醚键和酮基连接而成, 按分子链中醚键、酮基与苯环连接次序和比例的不同, 可形成许多不同的聚合物。从名称上可以了解, 聚醚醚酮聚合物的最小重复单元中包含2个醚键和1个酮基。聚醚醚酮具有良好的耐化学腐蚀、耐辐射性, 其热导性与骨接近。同时, 良好的生物相容性、与生理骨接近的弹性模量、放射线透过性, 使其成为传统减材制造骨植入医疗器械的首选材料之一, 在运动医学、脊柱外科、神经外科、心胸外科、牙科中进行硬组织间或硬-软组织间固定具有广泛的应用, 例如椎间融合器、软组织固定锚钉、颅骨固定网板等。

聚醚醚酮的合成路线有亲核取代和亲电取代两种工艺路线。由于亲电取代路线存在产物易支化、催化剂和溶剂用量大且环境不友好等缺点, 目前国际上一般采用亲核取代路线: 以4,4'-二氟二苯甲酮、对苯二酚和碳酸盐为原料, 以二苯砜为溶剂, 在氮气的保护下, 在逐渐升温至接近聚合物熔点的温度(320℃)时缩合得到PEEK树脂。

作为生产所需原材料, 需要与其工艺相匹配。目前, 增材制造聚醚醚酮原材料一般为粉末或线材, 通常均由树脂材料进行进一步制粉或挤出而成。医疗器械生产企业需要与原材料供应商就原材料理化性能达成一致, 并体现在供货协议、材质单和材料入厂检验报告中。原材料理化性能体现了材料性能下限和生产质量控制的范围, 是保证最终产品性能和质量均一性的重要因素之一。原材料物理和化学性能一般需要考虑表1中项目。除此之外, 良好生产质量规范也是确保其性能长期稳定的有力保证。

表 1 增材制造聚醚醚酮原材料类型及理化性能要求

项目	粉末	线材
化学性质	红外光谱、重金属总量	
物理性质	玻璃化转变温度、熔融温度、冷却结晶温度、结晶度、黏度	
其他要求	外观、颗粒形貌、粒径分布、堆积密度、流动性	外观形貌、直径、密度、流动性

1.2 增材制造工艺

传统的聚醚醚酮医疗器械制造方式为注射成型、模压成型、挤出成型等。其中，注射成型多用于大批量生产。利用减材制造生产具有中空或较大曲面结构的产品时，切削量占据材料较大比例，材料浪费严重^[3]。为了满足复杂零件的低成本快速制造和/或实现个性化解剖匹配，增材制造聚醚醚酮产品应运而生。

目前较为成熟的聚醚醚酮增材制造工艺包括选择性激光烧结（Selective Laser Sintering, SLS）和熔融沉积成型（Fused Deposition Modeling, FDM），又被称为熔丝成型（Fused Filament

Modeling, FFM）或熔丝制造（Fused Filament Fabrication, FFF）。两种工艺分别采用前文提到的粉末和线材作为原材料，采用不同的能量源进行熔化后逐层堆积（见表2）。不同打印工艺参数组合将直接影响成型效果，其中本文将重点讨论温度控制、打印方向对制件性能的影响。这些工艺参数既是产品研制需要重点解决的关键点，也会直接反映在终产品性能表现上，所以上市前监管中应重点关注。需要注意的是，性能应与预期目的相匹配，而非以单一指标的“高”为目标。例如在承力部位需要刚度较大的材料，而在非承力但高频疲劳部位需要韧性较大的材料。

表 2 常用增材制造聚醚醚酮生产工艺

项目	选择性激光烧结（SLS）	熔融沉积成型（FDM）
能量源	激光	热
工艺过程	首先将粉末预热到稍低于其熔点的温度，然后在刮平棍子的作用下将粉末铺平；激光束根据分层截面信息进行有选择地烧结，一层完成后再进行下一层烧结，全部烧结完后去掉多余的粉末，得到烧结好的零件。	通过将丝材从加热的喷嘴挤出，按照零件每一层的预定轨迹，以固定的速率进行熔体沉积。每完成一层，工作台下降一个层厚进行迭加沉积新的一层，如此反复最终实现零件的沉积成型。
共性参数	扫描间距、打印速度、在打印舱放置位置、打印路径、器械间距、打印支撑物位置、类型和数量、成型室温度	
特性参数	激光功率 / 激光能量密度、光斑直径、铺粉层厚、预热温度	喷头温度、喷头直径、底板温度

1.2.1 温度控制

作为半结晶热塑性高分子材料，聚醚醚酮的理化和力学性能受其结晶程度影响，而结晶度则由材料制备过程中受热条件（预热、升温、保温、冷却）所决定。在赵峰等人研究中将FDM中喷嘴温度、底板温度和成型室温度作为3个影响因子进行三因素五水平正交试验，结果显示对拉伸性能而言，影响因素由高到低分别为底板温度、喷嘴温度和成型室温度，前两项对结果有显著性影响^[4]。而在SLS工艺中，可能存在高温铺粉、预热不受控、

表面熔融、控温不准、加工回温慢等导致的加工不连续性和温度场均匀性差等问题，从而导致制件翘曲变形，或者出现粉末结块、颗粒级条纹现象^[5]。在3D打印过程中，预热温度、打印温度、底板温度、打印仓环境温度、热处理工艺温度等均需在工艺验证中予以充分考量。

1.2.2 打印路径

根据现有文献报道，增材制造聚醚醚酮产品的力学性能普遍不及传统工艺生产聚醚醚酮产品。例如，SLS生产制件拉伸强度只有注射成型

的60%，而FFF生产制件拉伸性能为注射成型的77%。在椎间融合器产品研究中，FFF制造产品压缩性能和剪切性能为机加工的63%~71%，扭转性能为92%^[6]。这种在打印Z方向上力学降低的情形可能存在2个原因：（1）打印路径导致的各向异性问题。在粉末床激光熔融中普遍存在沿堆积增高方向强度偏低、塑性偏高的情形，造成打印Z方向力学性能下降。而在熔融沉积3D打印中，由于线线黏结、层层沉积，其线间结合的问题，也会造成沿着打印方向的力学性能（尤其是断裂延伸率）比其他方向高。此外，挤出移动成型会使高分子材料的高分子链发生沿着打印路径方向的高度取向排列，提高该方向的材料拉伸延伸性^[7]。（2）从工艺上看，传统注射成型工艺中引入了外部压力，包括在开始的锁模压力和保压压力，一系列的外部压力有利于提高制件的致密程度，减少材料内部的非预期孔隙与缺陷。而FDM成型过程中，材料熔化从喷嘴挤出后处于自由状态，层间黏结性较差。

所以，需结合植入物实际受力情况，选取适用的测试项目（如拉伸、压缩、弯曲、扭转、剪切、冲击、疲劳等）验证制件力学性能满足基本要求。

2 增材制造聚醚醚酮骨植入物性能验证和确认

医疗器械产品性能的验证和确认是保证植入器械安全有效性的直接证据。植入器械性能研究均包括物理和化学表征、生物学特性、清洗和无菌工艺验证、稳定性研究、动物试验和临床评价等几方面。但是不同材料和工艺制备产品的监管关注点有一定差异。本文将结合《增材制造聚醚醚酮植入物注册审查指导原则》要求，以颅骨修补网板产品为例进行阐述。

2.1 物理和化学表征

考虑到原材料在增材制造加工过程中熔融、凝固、结晶，其理化性能发生了改变，需要重新针对终产品进行产品物理和化学表征，以及机械性能验证。

产品的理化性能表征通常包括红外光谱、玻璃化转变温度、熔融温度、冷却结晶温度、黏度或分子量、重金属总量、结晶度、密度，以及表面质量（外观、表面缺陷、表面粗糙度）、内部质量、尺寸及允差、多孔结构参数等。对于增材制造聚醚

醚酮颅骨修补网板，外形轮廓需要与缺损部位相匹配，含有多个通孔以悬吊脑膜和初期引流。同时，需要满足一定力学强度，具有足够的抗冲击性能。

2.2 生物学特性研究

生物学特性的评价基于材料表征，应至少包括产品的化学物质及加工助剂或添加剂残留。对于增材制造聚醚醚酮骨植入物，应关注可沥滤化学物质的定性、定量分析和毒性分析。确需通过试验补充增材制造聚醚醚酮骨植入物生物相容性安全性数据时，可以考虑包括细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、遗传毒性、（骨）植入反应、材料介导的致热性等生物学评价终点。

2.3 清洗和无菌性能研究

聚醚醚酮材料具有良好的热性能、耐辐照性能，适用于多种灭菌方式。应开展灭菌工艺验证和确认，和/或非灭菌交付产品的推荐灭菌方法的验证。对于采用环氧乙烷灭菌存在残留风险的，应进行环氧乙烷残留控制验证。考虑到增材制造工艺制备多孔结构可能存在清洗不充分而造成微生物内毒素残留的，应进行细菌内毒素控制验证。

2.4 稳定性研究

稳定性研究通常包括货架有效期、使用稳定性和运输稳定性研究。其中，除使用稳定性研究可在物理和化学性能表征中予以论述外，其他均可按照相关指导原则和标准开展验证。

2.5 动物试验研究

骨植入器械的动物试验通常是为了确认产品的骨结合效果，例如促进骨细胞爬行的多孔结构。如果增材制造聚醚醚酮颅骨修补网板非预期实现上述功能，则可不需要开展动物试验。

2.6 临床评价

增材制造聚醚醚酮骨植入器械尚未列入免于临床评价医疗器械目录，需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求，根据产品的适用范围、技术特征、已有临床使用数据等情形开展临床评价，包括同品种医疗器械评价路径和/或临床试验路径。

3 展望

上述增材制造聚醚醚酮生产质量体系控制和产品性能验证是基于单一聚醚醚酮材料组成的医疗器械。随着将物理和化学改性技术应用于聚醚醚酮

形成复合材料，将显著提高产品的部分理化性能，见表3。研究表明，聚醚醚酮复合材料已经部分应用于新型脊柱棒、椎间融合器、创伤接骨板和人工关节假体的研发，对于植入器械骨结合能力、耐疲劳和磨损等性能具有较大的提升^[8-9]。

表 3 聚醚醚酮材料改性技术介绍

改性方式	物理改性				化学改性
	表面改性	共混改性	填充增强	填充改性	
改性目的	对 PEEK 表面进行处理使其结构发生变化，改善极性和亲水性	通过与其他高分子材料进行共混，提高材料的机械性能和热性能	通过添加各种无机物增强 PEEK 韧性，提高材料的机械性能、热性能和耐磨性	通过添加各种无机填料、金属粉和纳米离子增强 PEEK 材料韧性，提高机械性能、热性能和耐磨性	通过引入特殊官能团或小分子改变聚合物的分子结构和规整性
添加物或处理方式	如氧等离子体、激光处理等	如聚醚酰亚胺、聚醚醚酮、聚砜等	如玻璃纤维、碳纤维、晶须等	如羟基磷灰石、ZrO ₂ 、CaCO ₃ 等	如支化交联、引入侧链基团、嵌段共聚等

复合材料提升产品性能的同时对技术审评和监管带来新的挑战。复合材料与其相匹配增材制造工艺参数需进一步调整和验证，终产品评价的项目、测试方法和结果指标均需进一步评估和优化，提供更多的体内和/或体外数据支持终产品安全、有效和生产质量体系稳定、可控。

监管科学研究是以人民健康为中心、以问题为导向、注重实效、科学推进，是对监管决策的方法论研究，特别是针对非常规、非传统产品作出风险-受益平衡的科学决策^[10]。通过实施监管科学研究，可以初步解决以增材制造聚醚醚酮植入物为例的新型医疗器械无上市前审评指南的现状。随着复合材料及其相关产品技术审评和监管经验的积累，将适时对已发布规范性文件进行动态调整，以满足科学监管需要，促进我国医疗器械行业高质量发展。

参考文献：

[1] 闵玥, 张家振, 刘斌, 等. 无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则探讨[J]. 中国医疗器械杂志, 2021, 45 (2) : 200–204.

[2] 国家药品监督管理局. 国家药监局启动中国药品监管科学行动计划[EB/OL]. (2019–04–30) [2022–07–20]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/yaowen/>

ypjgyw/20190430213401392.html.

[3] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 增材制造聚醚醚酮植入物注册审查指导原则 (2022年第3号) [EB/OL]. (2022–02–28) [2022–07–20]. <https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zdyzwbk/20220228164100862.html>.

[4] 赵峰, 李涤尘, 靳忠民, 等. PEEK熔融沉积成形温度对零件拉伸性能的影响[J]. 电加工与模具, 2015, 5: 43–47.

[5] 闫春泽, 陈鹏, 苏瑾. 特种聚合物聚醚醚酮的激光增材技术[M]. 北京: 国防工业出版社, 2021.

[6] Steven M Kurtz. PEEK Biomaterials Handbook[M]. Philadelphia, USA: William Andrew, 2019.

[7] 李涤尘, 杨春成, 康建峰, 等. 大尺寸个体化PEEK植入物精准设计与控性定制研究[J]. 机械工程学报, 2018, 54 (23) : 121–125.

[8] 赵纯, 张玉龙. 聚醚醚酮[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008.

[9] 宗倩颖, 叶霖, 张爱英, 等. 聚醚醚酮及复合材料在生物医用领域的应用[J]. 合成树脂及塑料, 2016, 33 (3) : 93–96.

[10] 李安渝, 童晓渝. 医疗器械监管科学发展和路径研究[J]. 中国食品药品监管, 2021 (7) : 18–33.

(收稿日期 2022年7月26日 编辑 王雅雯)