



团 体 标 准

T/CAMDI 095—2022

# 基于增材制造的皮肤修复产品的通用要求

General requirements for skin repair products produced by additive manufacturing

2022 - 12 - 30 发布

2023 - 01 - 01 实施

中国医疗器械行业协会 发布

目 次

前言 ..... II

引言 ..... III

1 范围 ..... 1

2 规范性引用文件 ..... 1

3 术语和定义 ..... 1

4 产品设计和组成 ..... 2

5 产品技术通用要求及检测方法 ..... 2

6 质量控制 ..... 4

7 制造 ..... 4

8 包装 ..... 4

9 制造商提供的信息 ..... 4

参考文献 ..... 6

## 前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国医疗器械行业协会增材制造医疗器械专业委员会提出并归口。

本文件起草单位：江苏创健医疗科技股份有限公司、苏州诺普再生医学有限公司、诺一迈尔（苏州）医学科技有限公司。

本文件主要起草人：李海航、杜玉堂、董佳桓。

本文件指导专家：卢秉恒、戴尅戎、王迎军、杨华勇、冷劲松、樊渝江（组长）、朱世辉（组长）、孙伟（组长）、郭全义、程飏、袁墩、韩春茂、苟马玲、曹晓东、贺永、沈余明、彭维杰、孙瑜、王富友、马兵、徐昕荣、韩建民、王晶、尹俊。

## 引 言

通过增材制造的方式构建含有或不含有细胞的具有皮肤修复功能的临床医疗产品，对于推动人工组织/器官临床应用具有重要作用。本文件对基于增材制造的皮肤修复产品的通用要求进行了规定。

# 基于增材制造的皮肤修复产品的通用要求

## 1 范围

本文件规定了增材制造的皮肤修复产品通用要求,包含产品设计和组成、产品技术要求与评价方法、试验方法、质量控制、制造、灭菌、包装、制造商提供的信息等要求。

本文件适用于基于增材制造的治疗部分/全层损伤的皮肤修复产品。

## 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

- GB/T 11415 实验室烧结(多孔)过滤器 孔径、分级和牌号
- GB/T 14233.1 医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分:化学分析方法
- GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分:风险管理过程中的评价与试验
- GB/T 16886.20 医疗器械生物学评价 第20部分医疗器械免疫毒理学试验原则和方法
- GB/T 42061 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求
- YY/T 0595 医疗器械质量管理体系YYT 0287-2017应用指南
- YY/T 0606.25 组织工程医疗产品 第25部分动物源性生物材料DNA残留量测定法:荧光染色法
- YY/T 0615.1 标示“无菌”医疗器械的要求 第1部分:最终灭菌医疗器械的要求
- YY/T 0640 无源外科植入物通用要求
- YY/T 0954 无源外科植入物 I 型胶原蛋白植入剂
- YY/T 1465.5 医疗器械免疫原性评价方法第5部分:用M86抗体测定动物源性医疗器械中 $\alpha$ -Gal抗原清除率
- YY/T 1511 胶原蛋白海绵
- YY/T 1561 组织工程医疗器械产品 动物源性支架材料残留 $\alpha$ -Gal抗原检测
- YY/T 1570 组织工程医疗器械产品 皮肤替代品(物)的术语、分类和命名
- YY/T 1616 组织工程医疗器械产品生物材料支架的性能和测试指南
- T/CAMDI 026 定制式医疗器械质量体系特殊要求
- T/CAMDI 029 定制式医疗器械医工交互全过程监控及判定指标与接受条件
- T/CAMDI 039 生物打印医疗器械生产质量体系特殊要求

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**增材制造 additive manufacturing; AM**

以三维模型数据为基础,通过材料堆积的方式制造零件或实物的工艺。

### 3.2

**生物材料 biomaterial / 生物医用材料 biomedical material**

一种设计成特定形态,通过与生命系统相互作用,能够直接影响治疗或诊断进程的材料。

### 3.3

**生物混合材料 biohybrid material**

一种由生物的和合成的成分组成的生物材料。

### 3.4

#### 治疗剂 therapeutic agent

用来治疗疾病或其他身体异常的物质。

### 3.5

#### 生物墨水 bioink

可集成到增材制造过程中打印二维和三维结构的载细胞、细胞因子和/或药物的生物材料。

## 4 产品设计和组成

本文件中规定的皮肤修复产品，主要由增材制造工艺进行制造，能对损伤的皮肤进行修复。根据应用的需要，增材制造的皮肤修复产品命名定义规则可参考 YY/T 1570 中的规定。

该产品的设计和组成可包含但不限于：生物材料、生物混合材料、治疗剂。

### 4.1 生物医用材料

主要包括生物材料、生物混合材料和/或治疗剂。使用时应该明确材料的来源、组成和种类，若原材料来源于动物和/或人，会有疾病传播的风险，需参照YY/T 0771.1、YY/T 0771.2、YY/T 0771.4和GB/T 36988 的规定进行管理，所涉及的医疗器械灭菌参考YY 0970标准执行，免疫原性和DNA残留的评价与检测分别参考GB/T 16886.20和YY/T 0606.25的规定执行，加工中的微生物风险控制参照ISO 18362。工艺过程中，涉及材料成分发生物理和/或化学改变的，需对材料改变前后的理化性能进行分析，应当着重考虑改变过程可能引入或产生的对人体有害的物质和及其去除手段。

### 4.2 功能结构及设计

以增材制造工艺完成的皮肤修复产品，按照预期目标，可进行修复层、封闭层、隔水层、预构血管等功能层次设计及预构空隙、腔道等结构设计，并对相关层次或空间结构作出开发设计要求和制定相关性能指标。

## 5 产品技术通用要求及检测方法

### 5.1 产品外观

目视检查增材制造皮肤修复产品，通常情况下，表面应洁净，不应有明显断层、坑点、色泽差异。如产品设计有特殊要求，应当对终产品的外观进行描述，并制定评价方法。

用目测方法在自然光下观察，应符合本项要求。

### 5.2 产品结构

需要对最终成型产品的立体结构进行评价，评价内容可包括且不限于制造后的材料特性、层次、孔隙、腔道等。具体评价方案需结合产品的预期结构、参数，选择合适的评价手段进行。

本项目应当选择合适的检测方式，如扫描电子显微镜、透射电子显微镜、组织切片化学染色、共聚焦显微镜等，其检测分析结果应当满足产品技术要求。

### 5.3 理化性能及试验方法

#### 5.3.1 酸碱度

可参考上位标准，试验方法参考GB/T 14233.1进行，根据产品设计要求建立并规定产品的酸碱度值。

#### 5.3.2 重金属

重金属，以铅（Pb）计应不大于50mg/kg。

增材制造皮肤修复产品的重金属含量按GB/T 14233.1中规定的方法，或《中国药典》2020年版 第四部 通则0821 重金属检查法试验，其结果应符合本项要求。

### 5.3.3 产品组成

按照产品目标设计，产品当中应当含有满足目标设计的各组分含量（根据目标产品制定），建立并规定相关检测方法。

### 5.3.4 加工助剂/交联剂残留量

产品制造过程中如使用了加工助剂/交联剂，应建立加工助剂/交联剂及相关副反应产物残留量的要求和试验方法。

### 5.3.5 体外降解性能

对于可降解的产品，应当评价产品的体外降解性能。可参考YY/T 1511的规定进行试验，用平均酶解时间来评价产品的体外降解性能；或建立并规定相关检测方法。

### 5.3.6 力学性能

若需对产品进行力学性能测试，可参考GB/T 1040的规定进行试验，或建立并规定相关检测方法，建立并规定产品的力学性能指标。

### 5.3.7 孔径大小

若适用，需对产品进行孔径大小测试，可参考GB/T 11415的规定进行试验，建立并规定产品的最大孔径和平均孔径值。

### 5.3.8 孔隙率

如适用，需对产品进行孔隙率测试，可参考YY/T 1616的规定进行试验，建立并规定产品的孔隙率值。

### 5.3.9 动物源成分

若产品制造工艺过程或产品中，明确使用了动物源成分，应当识别当中的风险性物质，并进行风险物质残留检测与评价，包括但不限于以下成分：

#### 5.3.9.1 杂蛋白

如适用，应建立并规定产品的杂蛋白含量限定值，可参考YY/T 0954的规定，建立相应检测方法并定量分析。

#### 5.3.9.2 $\alpha$ -Gal 抗原

如适用，应按YY/T 1561或YY/T 1465.5的规定，建立产品  $\alpha$ -Gal抗原残留限值，或抗原清除率可接受指标。

#### 5.3.9.3 DNA 残留量

若产品使用动物源生物材料制备而成，应建立并规定产品的DNA残留量限定值。

按《中华人民共和国药典》（2020）通则3407外源性DNA残留量测定法动物源性生物材料DNA残留量测定法荧光染色法进行试验，其检测结果应符合本项目要求。

## 5.4 生物性能

### 5.4.1 无菌

增材制造的皮肤修复产品应无菌，符合YY/T 0615.1的规定。按《中华人民共和国药典》（2020）版第四部1101无菌检查法中规定的直接接种法进行试验，检测结果应符合本项要求。

### 5.4.2 细菌内毒素

内毒素含量应小于0.5 EU/g。

按《中华人民共和国药典》（2020）通则1143细菌内毒素检查法对增材制造皮肤修复产品进行试验。

### 5.4.3 生物相容性

按GB/T 16886.1的规定对皮肤修复产品进行相关生物相容性评价，结果应表明无不可接受的生物学危害。

### 5.4.4 治疗剂

产品中，如添加治疗剂，应当根据治疗剂的类型，对临床应用前的治疗剂状态，如生物活性分子的存留活性等进行评估。

## 5.5 含细胞产品评价

5.5.1 若需要添加细胞时，应参考《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》（2022）、《干细胞制剂制备质量管理自律规范》和《细胞库质量管理自律规范》等现行临床应用细胞的相关法规和标准要求执行。应当按照国家最新细胞管理要求，建立细胞库和管理标准，实现生产可控和溯源。

5.5.2 应当对细胞种类、存活率、密度与分布等细胞学性能，建立相应检测方法并分析。

## 6 质量控制

6.1 增材制造皮肤修复产品生命全周期监管参照 T/CAMDI 039 规定的要求执行；

6.2 需对增材制造所涉及的软件和硬件进行验证，并对相关人员进行培训，可参考 T/CAMDI 039 和 GMP 2020 的规定执行；

6.3 按 GB/T 42061 和 YY/T 0595 体系的规定，确保该医疗器械研发生产的全过程受到质量管理体系的监控，如需个性化定制时，还需满足《无源植入性、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》和《定制式医疗器械监督管理规定》中的相应要求；

6.4 应当充分考虑生物材料（含或不含细胞）产品增材制造过程中的批次差异，批次差异性应当在产品技术参数/说明书中充分体现，具体评价方案需结合预期结构、参数，选择合适的评价手段进行，

## 7 制造

应符合 YY/T 0640的规定和医疗器械生产质量管理规范及其相关附录的要求。

对于增材制造的特殊要求，参考T/CAMDI 039、T/CAMDI 026、T/CAMDI 029中具体的质量及制造管理要求。

## 8 包装

应符合 YY/T 0640的规定。

标有“无菌”字样的产品应妥善包装，以使其在规定的贮存、运输和搬运条件下保持无菌保证水平，除非保持其无菌状态的包装被损坏或打开。

## 9 制造商提供的信息

### 9.1 标签

应符合 YY/T 0640的规定。

应注明在手术前应检查患者可能发生的病理变化。

### 9.2 标记

应符合 YY/T 0640的规定。

如果标记会影响产品的预期性能，或不允许清晰标记，则所需信息应使用标签给出，以提供可追溯性。

### 9.3 使用说明书

应符合 YY/T 0640的规定。

除已批准信息外，如产品为个性化定制时，说明书中应明确产品为定制式医疗器械，补充患者特征标识、临床医师书面确认产品设计方案的信息或文件编号及其他需要补充的信息。

全国团体标准信息平台

## 参 考 文 献

- [1] 二十一世纪生物材料定义/张兴栋, (英) 大卫·威廉姆斯 (David Williams) 主编, 北京, 科学出版社, 2021.09.
- [2] 盛嘉隽, 刘功成, 李海航, 等. 皮肤三维打印的研究进展 [J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33 (1): 27-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.01.007
- [3] Lee V, Singh G, Trasatti JP, et al. Design and Fabrication of Human Skin by Three-Dimensional Bioprinting. Tissue Eng Part C Methods. 2014, 20(6):473-84.
- [4] Michael S, Sorg H, Peck CT, et al. Tissue Engineered Skin Substitutes Created by Laser-Assisted Bioprinting Form Skin-Like Structures in the Dorsal Skin Fold Chamber in Mice. PLoS One. 2013;8(3):e57741.
- [5] GB/T 35351-2017 增材制造 术语
- [6] YY/T 1445 组织工程医疗器械产品 术语
-