

BioMed Clearレジン

Formlabs光造形プリンタ用に開発された生体適合性レジン

BioMed Clearレジン[®]は、皮膚や粘膜への長期的な接触が求められる生体適合性用途に適した硬質材料として開発されました。米国薬局方 (USP) のClass VIに準拠する材料として認定を取得したBioMed Clearレジン[®]は、長期間にわたって耐摩耗性と低吸水性が求められる用途に最適です。

BioMed Clearレジン[®]を使ってプリントしたパーツは、一般的な滅菌法で消毒することができます。BioMed Clearレジン[®]はISO 13485認証取得済みのFormlabs施設で製造され、米国食品医薬品局 (FDA) のデバイスマスターファイルに登録されています。



FLBMCL01

生体適合性を備えた最終パーツを製作するには、製造ガイドに記載の推奨プリント方法および後処理方法に従う必要があります。→



材料特性 ¹	二次硬化後 ²	評価方法
引張特性 ¹		評価方法
最大引張強さ	52MPa	ASTM D638-10 (Type IV)
引張弾性率	2080MPa	ASTM D638-10 (Type IV)
破断伸び	12%	ASTM D638-10 (Type IV)
曲げ特性 ¹		評価方法
曲げ強さ	84MPa	ASTM D790-15 (メソッドB)
曲げ係数	2300MPa	ASTM D790-15 (メソッドB)
硬度特性 ¹		評価方法
ショアD硬度	78D	ASTM D2240-15 (Type D)
耐衝撃性 ¹		評価方法
ノッチ付きアイゾット	35J/m	ASTM D256-10 (メソッドA)
切り欠きアイゾット	449J/m	ASTM D4812-11
熱特性 ¹		評価方法
荷重たわみ温度@1.8MPa	54°C	ASTM D648-18 (メソッドB)
荷重たわみ温度 (0.45 MPa)	67°C	ASTM D648-18 (メソッドB)
熱膨張係数	82μm/m/°C	ASTM E831-14
その他の特性 ¹		評価方法
吸水率	0.54%	ASTM D570-98 (2018)

滅菌適合性	
電子ビーム	35kGyの電子ビーム照射
エチレンオキシド	100%のエチレンオキシドを55°Cで180分間
ガンマ	29.4 - 31.2kGyのガンマ線照射
蒸気滅菌	134°Cに設定した加圧滅菌器で20分間の加圧滅菌 121°Cに設定した加圧滅菌器で30分間の加圧滅菌

滅菌適合性に関する詳細については、formlabs.com/medicalをご参照ください。

消毒の親和性	
化学的消毒	純度70%のイソプロピルアルコールにて5分間

BioMed Clearレジンでプリントされたサンプルは、ISO 10993-1:2018、ISO 7405:2018とISO 18562-1:2017に基づいて評価されており、以下の生体適合性のエンドポイントに関連する要件を満たしています。

ISO規格	解説 ³	ISO規格	解説 ³
ISO 10993-5:2009	細胞毒性ではない	ISO 10993-3:2014	変異原性なし
ISO 10993-10:2010/(R)2014	皮膚を刺激しない	ISO 18562-2:2017	微粒子を排出しない
ISO 10993-10:2010/(R)2014	感作性物質ではない	ISO 18562-3:2017	VOCを排出しない
ISO 10993-17:2002、ISO 10993-18:2005	毒性なし(亜急性／亜慢性)	ISO 18562-4:2017	有害な水溶性物質を排出しない
ISO 10993-11: 2017	急性全身毒性の症例なし	ISO 10993-11: 2017/USP、一般試験法 <151>、発熱性物質試験	非発熱性

この製品は以下のISO基準に準拠するように開発されています：

ISO規格	解説
EN/ISO 13485: 2016	医療機器—品質管理システム—規制目的のための要求事項
EN ISO 14971:2012	医療機器—医療機器へのリスクマネジメントの適用

¹ 材料特性は、造形品の形状、プリントの向きや設定、温度、ならびに使用した消毒または滅菌方法によって変動する場合があります。

² このデータは、BioMed Clearレジン用に設定したForm 3Bにて積層ピッチ100μmでプリントした後、Form Washにて純度99%のイソプロピルアルコールで20分間洗浄し、Form Curelにて60°Cで60分間二次硬化させたサンプル片を測定して取得したものです。

³ BioMed Clearレジンの試験は、米国オハイオ州にあるNAMSA本社で実施されました。

FORMLABS BIOCOMPATIBILITY CERTIFICATION

Formlabs, Inc. hereby certifies that parts printed with BioMed Clear Resin, and post-processed according to the accompanying instructions, meet the applicable requirements of ISO 10993-1:2018. A biological risk assessment was performed, and to evaluate the biological safety of the device, consideration was given to the following: type of patient contact; potential hazards associated with the materials of construction, the history of clinical use and testing of the materials of construction, the results of biocompatibility testing on BioMed Clear, the results of chemical characterization testing of BioMed Clear, and other information available in the literature. The results of this risk assessment indicate that exposure to leachables at levels capable of causing an adverse biological response in patients is unlikely under physiological conditions of use of BioMed Clear and any associated risks are negligible. BioMed Clear is considered to meet the requirements of ISO 10993-1:2018, EN ISO 14971:2019, FDA General Guidance on the Use of International Standard ISO 10993-1:2016, and applicable sections of the European Medical Device Regulation 2017/745/EU for a surface device that has long term (>30 days) contact with mucosal membrane and an externally communicating device that has limited ($\leq$ 24 hours) contact with tissue/bone/dentin. The products were tested for the endpoints listed on Page 2 at NAMS in Northwood, Ohio USA under GLP conditions, 21 CFR part 58 where applicable. Additionally, the material was evaluated as a component in external communicating gas pathway devices such as ventilators by Nelson Labs in Salt Lake City, UT under GMP regulations, 21 CFR parts 210, 211 and 820. This testing is also outlined on page 2 of this document.

Test Title	Biocompatibility Endpoint (Standard)	Test Report Number	Test Result
Cytotoxicity Study – ISO Elution Method	Cytotoxicity (10993-5:2009)	19T_72466_03	Non-cytotoxic
MTT Cytotoxicity Test	Cytotoxicity (10993-5:2009)	19T_80728_05	No cytotoxic potential
ISO Guinea Pig Maximization Sensitization Study	Sensitization (ISO 10993-10:2010)	19T_72466-04 and 19T_72466-05	Non-sensitizer
USP Intracutaneous Study in Rabbits	Irritation (ISO 10993-10:2010)	20T_29676_05 to 08	Non-irritant
ISO Oral Mucosal Irritation Study in Hamsters-14 Day	Irritation (ISO 10993-10:2010)	19T_65771_02	Non-irritant
Acute Systemic Toxicity Study	Acute Systemic Toxicity (USP <88>)	20T_29676_01 to 04	No evidence of systemic toxicity
Material Mediated Pyrogenicity	Pyrogen Test (USP <151>)	21T_66768_02	Absence of Pyrogens
Chemical Characterization (ISO 10993-18 and ISO 10993-17)	Subacute/Subchronic Toxicity (ISO 10993-11:2017)	19T_65773_03 to 06 and 19T_65773_08 to 10	Non-toxic
Genotoxicity - Bacterial Reverse Mutation Study	Genotoxicity (ISO 10993-3:2003)	19T_80728_03 and 19T_80728_04	Non-mutagenic
Modified USP Muscle Implantation Study in Rabbits - 7 Day	Implantation (USP <88>)	20T_29676_12	Macroscopic reaction was not significant as compared to the negative control article
Volatile Organic Compounds (VOCs) and Particulates Emitted	ISO 18562-2 ISO 18562-3	1306821-S01	All compounds below a Threshold of Toxicological Concern (TTC) of 40 µg/day for permanent contacting devices per ISO 18562, respective permissible daily exposures (PDEs) per USP<467>, or tolerable exposures (TEs) derived per ISO 10993-17. Particulates were below acceptance criteria specified in ISO 18562-2.
Tests for Leachables in Condensate	ISO 18562-4	MU202040-FOR01	Results subjected to toxicological risk assessment and passed. Testing and assessment performed satisfactory for compliance to ISO 18562-4.

BioMed Clear for Use as a Component in Medical Devices: Statement of Biocompatibility

Background

Formlabs has been approached by manufacturers and healthcare providers seeking guidance on the biocompatibility of their 3D printed materials and the appropriateness of use of these materials in a variety of medical device applications including as a component in external communicating gas pathway devices, like ventilators.

This document summarizes what is known about the biocompatibility of Formlabs BioMed Clear and evaluates the appropriateness of its use in medical devices, including those in the gas pathway.

Summary of Biocompatibility Testing Completed on BioMed Clear

A suite of biocompatibility and chemistry tests (data on file with Formlabs) have been conducted on BioMed Clear printed material itself on the range of their suitable listed printers as specified by Formlabs. The material was tested after printing and processing using Formlabs recommended parameters and without sterilization.

Table 1. Biocompatibility Tests Performed on BioMed Clear*

Biological Endpoint	Testing Standard	Result
Cytotoxicity	ISO 10993-5	Pass
Sensitization	ISO 10993-10	Pass
Irritation	ISO 10993-10	Pass
Subacute/Subchronic Toxicity	Pass; evaluated as part of extractables testing and toxicological risk assessment process.	
Genotoxicity	ISO 10993-3	Pass
Modified USP muscle implantation	USP <88>	Pass
Acute Systemic Toxicity	USP <88>	Pass
Intracutaneous Toxicity	USP <88>	Pass
Extractables	ISO 10993-18 ISO 10993-17	Results subjected to toxicological risk assessment and passed. Testing and assessment performed satisfactory for compliance to ISO 18562-4.
Volatile Organic Compounds (VOCs) and Particulates Emitted	ISO 18562-2 ISO 18562-3	All compounds below a Threshold of Toxicological Concern (TTC) of 40 µg/day for permanent contacting devices per ISO 18562, respective permissible daily exposures (PDEs) per USP<467>, or tolerable exposures (TEs) derived per ISO 10993-17. Particulates were below acceptance criteria specified in ISO 18562-2.

**Testing for VOCs and particulates emitted was performed on a 3D printed tube with internal surface area of 68.2 cm², biological testing and extractables used a representative device with a surface area of 46 cm².*

Gap Assessment, Testing Conducted and Regulatory Expectations for Gas Pathway Applications

Testing was conducted on 3D printed parts made from BioMed Clear material itself (further details on the manufacture of this representative device is on file with Formlabs), assuming applications ranging from permanent contact with intact skin, mucosal membranes, or respiratory pathway. The current regulatory

standard for devices that contact gases which are inhaled by a patient is ISO 18562-1. This standard evaluates risks associated with this mode of contact through direct measurement of VOCs and particulates carried by gases which have passed through the device.

Potential Risk Associated with VOCs: All VOCs emitted from the representative device were below a Threshold of Toxicological Concern (TTC) of 40 µg/day for permanent contacting devices per ISO 18562, respective permissible daily exposures (PDEs) per USP<467>, or tolerable exposures (TEs) derived per ISO 10993-17.

Potential Risk Associated with Particulates: The primary concern with particulates and gas pathway devices is in cases where the device has moving parts that can generate respirable dust; a secondary concern is residual dusts from the manufacturing environment. The technology used to print BioMed Clear relies on photo-polymerization of liquid resins. At no stage in the printing process, postprocessing, and support removal are powdered or particulate substances used. Because there is no source of particulates in the manufacturing, and there is no clear mechanism for generation of particulates from a clean plastic part during use as a component, risks associated with particulates are minimal. PM2.5 and PM10 particulates were measured from the representative device with an average count of zero.

Limits and Recommendations

The risks related to use of 3D printed BioMed Clear in medical devices including those in the gas pathway is considered minimal when fabricated in strict compliance with the manufacturers recommended printing instruction. In situations where the 3D printed component would be in contact with drugs (such as in a nebulizer) additional risks may exist regarding material compatibility that warrant caution. While *in-vitro* and *in-vivo* biocompatibility tests are surface area normalized (and therefore produce results independent of device size), analytical chemistry testing and toxicological risk assessment have results and conclusions which are size dependent; therefore, devices larger than the tested article may produce less favorable results. Any device manufactured from this material should be evaluated in its final, finished, sterilized form.

Conclusion

The minimal biocompatibility risk associated with use of 3D printed BioMed Clear material in medical devices including those in the gas pathway is acceptable. The lowest risk use scenarios are those in which the material is used to print intact skin devices or minority components in a dry or humidified gas pathway.

Document Prepared By:

**Matthew Jorgensen****2020.09.21 14:24:09****-06'00'**

Matthew R. Jorgensen, PhD, DABT
Chemistry and Materials Scientist
Nelson Laboratories, LLC
P: 801-290-7794

E: mjorgensen@nelsonlabs.com

NELSON LABORATORIES, LLC*A Sotera Health Company*

Important Information: *This document is not equivalent to regulatory approval of BioMed Clear by any regulatory body. It is a third-party expert evaluation of the potential risks of the material when used as described.*

BioMed Clear 滅菌結果

本レポートの目的は、Formlabs Biomed Clearレジンと様々な滅菌方法の対応性を評価するものです。評価を行った滅菌方法は、オートクレーブ(高圧蒸気滅菌器)、ガンマ線、電子ビーム、エチレンオキシドが含まれます。生体適合性、寸法精度、機械的特性を滅菌作業前と作業後に評価し、その結果を本レポートに記載しています。

本レポートは、試験を行った形状および条件下においては、本材料に対して、生体適合性、寸法精度、機械的特性に著しい影響を与えることなく、標準的な滅菌方法を適用可能であることを示すものです。造形品の形状や滅菌設定が異なる場合は、滅菌後の結果に差異が生じる可能性があります。本レポートに記載の結果が実際のユースケースを正確に反映するものかどうか、またはご自身でプリントした造形品に対する滅菌作業の影響を測定するためのさらなる試験の必要性の判断は、各機器メーカーの責任となります。

BioMed Clearレジンの過酸化水素滅菌への対応性については、Formlabsによる評価は行われていませんが、STERISによる独立した評価が行われました。STERISによる試験の実施方法および結果については、こちらからご確認ください: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10900786/>

サンプルの準備

プリント

すべてのサンプルは、SLA光造形プリンタForm 3Bに清潔なビルドプラットフォーム、Form 3 レジニングタンク、Biomed ClearレジンV1カートリッジを装着した状態でプリントされました。造形向きや配置については、すべてのサンプルで同一となるよう設定されました。

後処理

プリント後、ビルドプラットフォームに乗った状態のテスト用サンプルをForm Washで二度洗浄しました。最初の洗浄は濃度95%未満のIPAで10分行い、未硬化レジンの大部分を取り除きました。2回目の洗浄は濃度99%以上のIPAで10分行い、残っているすべての未硬化レジンを取り除きました。造形品を完全に乾かすために、圧縮空気を利用しました。その後、造形品からサポート材を取り除き、Form Cureにて60°Cで60分二次硬化を行いました。造形品の性能と生体適合性を最大限に引き出せるよう、製造ガイドに従ってFormlabs Form Wash、Form Cure、Finishing Toolsを使用しました。

結果

生体適合性試験

プリント及び後処理が完了した造形品は、ISOの評価方法に従ってISO 10993-5:2009医療機器の生物学的評価 - 第5部インビトロ細胞毒性試験を行うため、NAMSAIに提出されました。試験結果からは細胞崩壊や細胞毒性を引き起こす証拠は認められず、検出された崩壊率は0%でした。

試験結果と結論は、ISO 10993-5に準拠した標準形状 (60mm × 1.5mmのディスク) およびサンプルセットに基づいています。製造ガイドラインからの逸脱がある場合、生体適合性および滅菌適合性の結果に差異が生じる場合があります。Formlabsは、本レポートで記載されている条件以外での生体適合性結果については責任を負いません。特定の用途における生体適合性の確認は、ユーザー様ご自身の責任となります。

寸法試験

寸法試験片 (Formtest) は、上記の手順に従って造形および後処理を行ったものです。この寸法試験片には、寸法が1、4、9、27、50mmのフィーチャーが含まれます。造形および後処理後、試験片のフィーチャーは校正済みの座標測定機 (CMM) を使用してラベル付けされ、測定されました。試験片はその後、滅菌処理のためにベンダーに配送されました。

機械的特性試験

引張試験: 引張試験用バー (ASTM D638 Type I) は、「サンプルの説明」セクションに記載の手順に従って製作されました。サンプルには、ASTM D638に従って条件付けおよび試験が行われました。

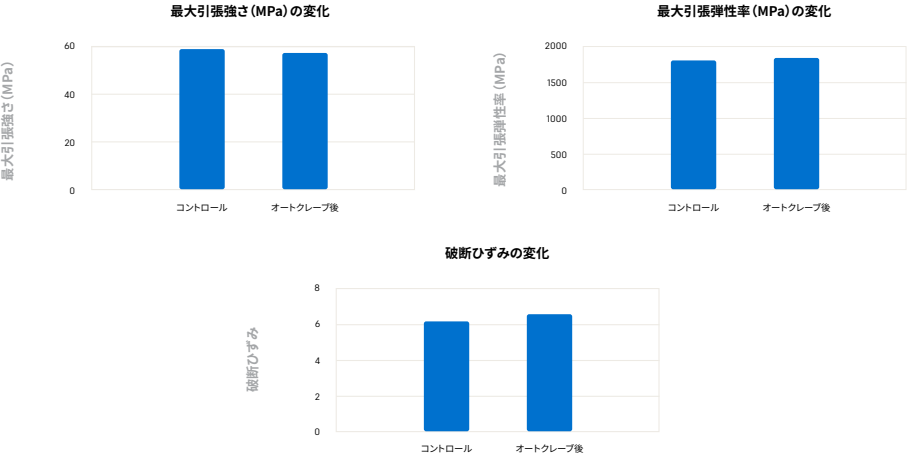
曲げ試験: 曲げ試験用バーは、「サンプルの準備」セクションに記載の手順に従って製作されました。サンプルには、ASTM D790 - Method Bに従って条件付けおよび試験が行われました。

プリンターや保管条件などの異なる条件下で造形および試験されたパーツでは、結果に差異が生じる可能性があります。

オートクレーブ(高圧蒸気)滅菌

引張試験用および曲げ試験用のサンプルは、オートクレーブ処理のためにSTERISに提出されました。パーツは、132℃で4分間の滅菌工程と30分間の乾燥工程を含む、5サイクルの事前真空蒸気滅菌処理を受けました。サイクルの間、パーツは30分間冷却されました。

以下の機械的特性試験は、Biomed Clearレジンを使用して造形されたパーツがオートクレーブ滅菌と互換性があることを示しています。オートクレーブ処理後、材料特性、変形、割れ、または色調の著しい変化は観察されませんでした。曲げ特性の試験においても、引張試験と同様の傾向が示されました。



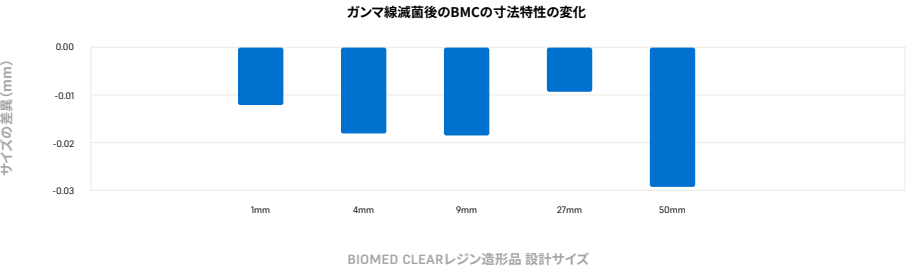
BioMed Clearレジンを使って造形されたパーツのオートクレーブ滅菌後の寸法測定は行われていませんが、オートクレーブ滅菌後の寸法精度については、バーゼル大学病院によって独立して評価が行われました。測定方法と結果についてはこちらからご確認いただけます：
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32429549/>

オートクレーブ処理が行われたサンプルは、ISO 10993-5 医療機器の生物学的評価 - 第5部：体外細胞毒性評価試験に従い、NAMSAによって細胞毒性試験が行われました。試験結果からは、オートクレーブ滅菌後、細胞崩壊や細胞毒性を引き起こす証拠は認められませんでした。

ガンマ線滅菌オートクレーブ

引張試験用および曲げ試験用のサンプルは、ガンマ線処理のためにSterigenics (ニュージャージー州ロックアウェイ) に提出されました。サンプルには、29.4-31.2 kGyのガンマ線が照射されました。

その後パーツはFormlabsに返却され、ASTM D638およびASTM D790に準拠した方法による機械的特性試験が行われました。以下の機械的特性試験は、Biomed Clearレジンを使用して造形されたパーツがガンマ線滅菌と互換性があることを示しています。オートクレーブ処理後、材料特性、変形、割れは観察されませんでした。黄ばみが促進されました。曲げ特性の試験においても、引張試験と同様の傾向が示されました。



電子ビーム滅菌

引張試験用および曲げ試験用のサンプルは、ガンマ線処理のためにSterigenics（カリフォルニア州サンディエゴ）に提出されました。サンプルには、表面線量35 kGyの電子ビーム放射線が照射されました。

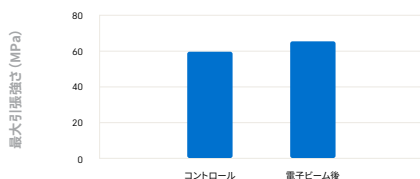
その後パーツはFormlabsに返却され、ASTM D638およびASTM D790に準拠した方法による機械的特性試験が行われました。以下の機械的特性試験は、Biomed Clearレジンを使用して造形されたパーツが電子ビーム滅菌と互換性があることを示しています。オートクレープ処理後、材料特性、変形、割れは観察されませんでした。黄ばみが促進されました。曲げ特性の試験においても、引張試験と同様の傾向が示されました。

寸法試験片は、事前滅菌測定で使用されたものと同じCMMを使用して寸法測定を行うため、Formlabsに返却されました。データでは、測定サイズ範囲全体にわたってサイズが均一に減少していることが示されています。すべてのサイズ差は100ミクロン未満であり、これはBioMed Clearレジンを使用したパーツに対し多くの用途において電子ビーム滅菌が有効であることを示しています。

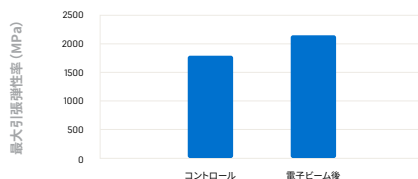
引張試験用および曲げ試験用のサンプルは、ガンマ線処理のためにSterigenics（ニュージャージー州ロックアウェイ）に提出されました。サンプルには、29.4-31.2 kGyのガンマ線が照射されました。

その後パーツはFormlabsに返却され、ASTM D638およびASTM D790に準拠した方法による機械的特性試験が行われました。以下の機械的特性試験は、Biomed Clearレジンを使用して造形されたパーツがガンマ線滅菌と互換性があることを示しています。オートクレープ処理後、材料特性、変形、割れは観察されませんでした。黄ばみが促進されました。曲げ特性の試験においても、引張試験と同様の傾向が示されました。

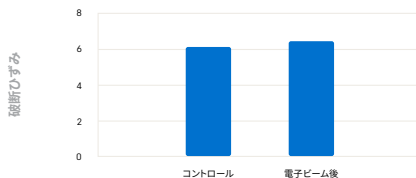
最大引張強さ (MPa) の変化



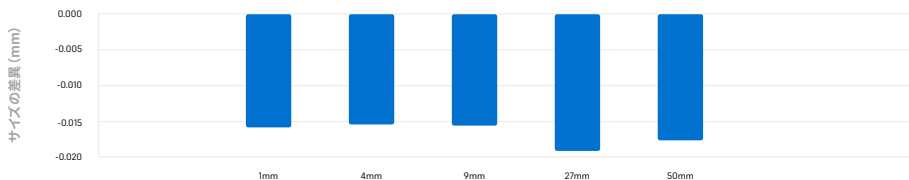
最大引張弾性率 (MPa) の変化



破断ひずみの変化



電子ビーム滅菌後のBMCの寸法特性の変化



BIOMED CLEARレジン造形品 設計サイズ

エチレンオキシド (EtO) 滅菌

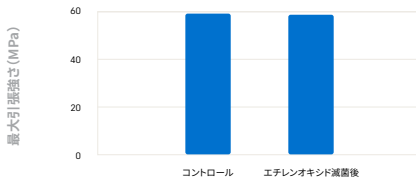
引張試験用および曲げ試験用のサンプルは、エチレンオキシド処理のためにBlue Line Sterilization Servicesに提出されました。サンプルには、55°C、相対湿度50%、50mbarの条件下で78分間条件付けが行われました。その後、サンプルは55°C、エトキシド (EtO) 100%の単一サイクルに180分間曝露されました。

その後パーツはFormlabsに返却され、ASTM D638およびASTM D790に準拠した方法による機械的特性試験が行われました。以下の機械的特性試験は、Biomed Clearレジンを使用して造形されたパーツがEtO滅菌と互換性があることを示しています。オートクレープ処理後、材料特性、変形、割れ、または色調の著しい変化は観察されませんでした。曲げ特性の試験においても、引張試験と同様の傾向が示されました。

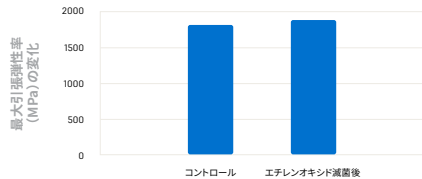
引張試験用および曲げ試験用のサンプルは、オートクレープ処理のためにSTERISに提出されました。パーツは、132°Cで4分間の滅菌工程と30分間の乾燥工程を含む、5サイクルの事前真空蒸気滅菌処理を受けました。サイクルの間、パーツは30分間冷却されました。

以下の機械的特性試験は、Biomed Clearレジンを使用して造形されたパーツがオートクレープ滅菌と互換性があることを示しています。オートクレープ処理後、材料特性、変形、割れ、または色調の著しい変化は観察されませんでした。曲げ特性の試験においても、引張試験と同様の傾向が示されました。

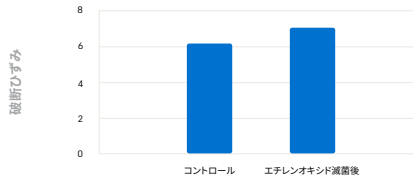
最大引張強さ (MPa) の変化



最大引張強さ (MPa) の変化



破断ひずみの変化



寸法試験片は、事前滅菌測定で使用されたものと同じCMMを使用して寸法測定を行うため、Formlabsに返却されました。データでは、測定サイズ範囲全体にわたってサイズが均一に減少していることが示されています。すべてのサイズ差は100ミクロン未満であり、これはBioMed Clearレジンを使用したパーツに対し多くの用途においてEtO滅菌が有効であることを示しています。

EtO滅菌後のBMCの寸法特性の変化

