



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.15—2022/ISO 10993-15:2019

代替 GB/T 16886.15—2003

医疗器械生物学评价 第 15 部分：金属与合金降解 产物的定性与定量

Biological evaluation of medical devices—
Part 15: Identification and quantification of degradation
products from metals and alloys

(ISO 10993-15:2019, IDT)

2022-12-30 发布

2024-01-01 实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

目 次

前言 I

引言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 2

4 降解试验方法 3

 4.1 总体要求 3

 4.2 基本要求 3

5 试剂和样品制备 3

 5.1 样品文件 3

 5.2 试验液(电解质) 4

 5.3 试验样品的制备 4

6 电化学试验 4

 6.1 设备 4

 6.2 样品制备 5

 6.3 试验条件 5

 6.4 动电位测量 5

 6.5 恒电位测量 7

7 浸泡试验 7

 7.1 设备 7

 7.2 样品制备 7

 7.3 浸泡试验步骤 8

8 分析 8

9 试验报告 8

附录 A (资料性) 电化学试验用电解质 10

附录 B (资料性) 电化学测量电路示意图 11

附录 C (资料性) 电解池示意图 12

参考文献 13

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。

本文件是 GB/T(Z) 16886《医疗器械生物学评价》的第15部分。GB/T(Z) 16886 已经发布了以下部分：

- 第1部分：风险管理过程中的评价与试验；
- 第2部分：动物福利要求；
- 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验；
- 第4部分：与血液相互作用试验选择；
- 第5部分：体外细胞毒性试验；
- 第6部分：植入后局部反应试验；
- 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量；
- 第9部分：潜在降解产物的定性和定量框架；
- 第10部分：刺激与皮肤致敏试验；
- 第11部分：全身毒性试验；
- 第12部分：样品制备与参照材料；
- 第13部分：聚合物医疗器械降解产物的定性和定量；
- 第14部分：陶瓷降解产物的定性与定量；
- 第15部分：金属与合金降解产物的定性与定量；
- 第16部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计；
- 第17部分：可沥滤物允许限量的建立；
- 第18部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征；
- 第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征；
- 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法；
- 第22部分：纳米材料指南。

本文件代替 GB/T 16886.15—2003《医疗器械生物学评价 第15部分：金属与合金降解产物的定性与定量》，与 GB/T 16886.15—2003 相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- a) 增加了文件的适用范围，即“本文件适用于预期在体内降解的材料以及非预期降解的材料”的描述（见第1章）；
- b) 增加了纳米材料和其他相关材料的试验方法的信息（见4.1）；
- c) 增加了更多试验溶液（电解质）（见5.2）；
- d) 增加了更多样品形状（见5.3.3）；
- e) 增加了浸泡试验的具体内容（见第7章）。

本文件等同采用 ISO 10993-15:2019《医疗器械生物学评价 第15部分：金属与合金降解产物的定性与定量》。

本文件做了下列最小限度的编辑性改动：

- 增加了图1和图2的图注。

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。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会(SAC/TC 248)归口。

本文件起草单位:山东省医疗器械和药品包装检验研究院、北京大学。

本文件主要起草人:刘爱娟、薄晓文、郑玉峰、刘春月、夏丹丹。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为:

——2003 年首次发布为 GB/T 16886.15—2003;

——本次为第一次修订。

引 言

医疗器械造成的潜在健康危险之一可能是由其电化学反应产生的降解产物与生物系统之间的相互作用引起的。因此,用适合于供试金属材料电化特性的方法来评价这些材料的降解产物是测试材料生物学性能试验中的必要步骤。

人体环境中普遍含有钠、钾、钙、镁阳离子,以及氯、碳酸氢根、磷酸根及有机酸根阴离子,其浓度一般在 $2 \times 10^{-3} \text{ mol/L} \sim 150 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ 之间。还存在一些像蛋白质、酶和脂蛋白之类的有机分子,但它们的浓度变化范围可能很大。早期的研究假设有机分子对金属植入物的降解没有显著影响,但最新调查表明还要考虑植入物与组织间的相互作用。根据具体产品或应用,还可根据需要考虑改变试验环境的 pH。

在这样的生物环境中,金属材料可能发生一定程度的降解,不同的降解产物可以不同的方式与生物系统发生反应。因此,这些降解产物的定性与定量是评价医疗器械生物学性能的重要步骤。GB/T(Z) 16886《医疗器械生物学评价》拟由二十一个部分构成。

- 第 1 部分:风险管理过程中的评价与试验。目的是保护人类免于因使用医疗器械所产生的潜在生物学风险,并在风险管理过程中描述医疗器械生物学评价,将其作为医疗器械总体评价和开发过程的一个组成部分。
- 第 2 部分:动物福利要求。目的是最大限度利用科学合理的非动物试验,确保用于评价医疗器械所用材料的生物学性能动物试验符合认可的伦理和科学原则。
- 第 3 部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验。目的是为已确定具有潜在的遗传毒性、致癌性或生殖毒性的医疗器械提供评价指南和方法。
- 第 4 部分:与血液相互作用试验选择。目的是为医疗器械与血液相互作用评价提供通用要求。
- 第 5 部分:体外细胞毒性试验。目的是为评估医疗器械体外细胞毒性提供试验方法。
- 第 6 部分:植入后局部反应试验。目的是为评估医疗器械所用生物材料植入后局部反应提供试验方法。
- 第 7 部分:环氧乙烷灭菌残留量。目的是为经环氧乙烷(EO)灭菌的单件医疗器械上 EO 及 2-氯乙醇(ECH)残留物的允许限量、EO 及 ECH 残留量提供检测步骤以及确定器械是否可以出厂提供检测方法。
- 第 9 部分:潜在降解产物的定性和定量框架。目的是为系统评价医疗器械潜在的和已观察到的降解以及降解研究的设计与实施提供基本原则。
- 第 10 部分:刺激与皮肤致敏试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激和皮肤致敏提供评价步骤。
- 第 11 部分:全身毒性试验。目的是为评价医疗器械材料导致潜在不良全身反应时提供试验步骤指南。
- 第 12 部分:样品制备与参照材料。目的是为医疗器械生物学评价中样品制备方法和参照材料提供选择指南。
- 第 13 部分:聚合物医疗器械降解产物的定性和定量。目的是为用于临床的成品聚合物医疗器械模拟环境的降解产物定性与定量试验设计提供通用要求。
- 第 14 部分:陶瓷降解产物的定性与定量。目的是为从陶瓷材料获取降解产物定量用的溶液提供方法。
- 第 15 部分:金属与合金降解产物的定性与定量。目的是为金属医疗器械或可供临床使用的相

应材料样品的降解产物提供定性与定量试验设计的通用要求。

- 第 16 部分:降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计。目的是提供与医疗器械相关的设计和
实施毒代动力学研究的原则。
- 第 17 部分:可沥滤物允许限量的建立。目的是为医疗器械可沥滤物允许限量的建立提供
方法。
- 第 18 部分:风险管理过程中医疗器械材料的化学表征。目的是为医疗器械成分的定性和定量
(必要时)以识别生物危险以及估计和控制材料成分中的生物学风险提供框架。
- 第 19 部分:材料物理化学、形态学和表面特性表征。目的是识别与评价最终医疗器械材料的
物理特性,如物理化学、形态学和表面特性(PMT)的各种参数和试验方法。
- 第 20 部分:医疗器械免疫毒理学试验原则和方法。目的是为医疗器械潜在免疫毒性方面提供
免疫毒理学综述以及为检验不同类型医疗器械的免疫毒性提供方法指南。
- 第 22 部分:纳米材料指南。目的是为包含、产生或由纳米材料组成的医疗器械生物学评价提
供指南。
- 第 23 部分:刺激试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激提供评价步骤。

医疗器械生物学评价

第 15 部分:金属与合金降解产物的定性与定量

1 范围

本文件规定了用于对最终金属医疗器械或可供临床使用的相应材料样品的降解产物进行定性与定量试验设计的通用要求。

本文件适用于预期和非预期在体内降解的材料以及在体外降解试验中由最终金属器械发生化学变化而产生的降解产物。

本文件不适用于评价纯机械过程发生的降解;产生此类降解产物的方法学在具体产品标准(如有)中有所描述。本文件不包括降解产物的生物活性。

注 1: 由于体外试验的特性,试验结果近似于植入物或材料的体内行为。所描述的化学方法是产生降解产物以供进一步评估的手段。

注 2: 纯机械降解主要产生微粒状碎屑。尽管不包括在本文件范围内,但此类降解产物能引起生物学反应,并按照 GB/T(Z) 16886 的其他部分描述的方法进行生物学评价。

注 3: 由于医疗器械中使用的金属材料种类繁多,因此没有确定降解产物定量的特定分析技术。本文件中未涉及特定金属或合金中所含痕量元素(质量分数 $<10^{-6}$)的定性,也未提供降解产物可接受水平的特定要求。

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。

ISO 3585 硼硅酸盐玻璃 3.3 的性能(Borosilicate glass 3.3—Properties)

注: HG/T 3115—1998 硼硅酸盐玻璃 3.3 的性能(ISO 3585:1991, IDT)

ISO 3696 分析实验室用水 规范和试验方法(Water for analytical laboratory use—Specification and test methods)

注: GB/T 6682—2008 分析实验室用水规格和试验方法(ISO 3696:1987, MOD)

ISO 8044 金属和合金的腐蚀 词汇(Corrosion of metals and alloys—Vocabulary definitions)

ISO 10993-1 医疗器械生物学评价 第 1 部分:风险管理过程中的评价和试验(Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process)

注: GB/T 16886.1—2022 医疗器械生物学评价 第 1 部分:风险管理过程中的评价和试验(ISO 10993-1: 2018, IDT)

ISO 10993-9 医疗器械生物学评价 第 9 部分:潜在降解产物的定性和定量框架(Biological evaluation of medical devices—Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products)

注: GB/T 16886.9—2022 医疗器械生物学评价 第 9 部分:潜在降解产物的定性和定量框架(ISO 10993-9: 2019, IDT)

ISO 10993-12 医疗器械生物学评价 第 12 部分:样品制备与参照样品(Biological evaluation of medical devices—Part 12: Sample preparation and reference materials)

注: GB/T 16886.12—2017 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与参照材料(ISO 10993-12:2012, IDT)

ISO 10993-13 医疗器械生物学评价 第13部分:聚合物医疗器械降解产物的定性和定量(Biological evaluation of medical devices—Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices)

注: GB/T 16886.13—2017 医疗器械生物学评价 第13部分:聚合物医疗器械降解产物的定性和定量(ISO 10993-13:2010, IDT)

ISO 10993-14 医疗器械生物学评价 第14部分:陶瓷降解产物的定性和定量(Biological evaluation of medical devices—Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics)

注: GB/T 16886.14—2003 医疗器械生物学评价 第14部分:陶瓷降解产物的定性与定量(ISO 10993-14:2001, IDT)

ISO 10993-16 医疗器械生物学评价 第16部分:降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计(Biological evaluation of medical devices—Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables)

注: GB/T 16886.16—2021 医疗器械生物学评价 第16部分:降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计(ISO 10993-16:2017, IDT)

3 术语和定义

ISO 8044、ISO 10993-1、ISO 10993-9、ISO 10993-12 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

ISO 和 IEC 维护的用于标准化的术语数据库,地址如下:

——ISO 在线浏览平台:<http://www.iso.org/obp>;

——IEC 电子百科:<http://www.electropedia.org/>。

3.1

合金 alloy

由一种金属元素和一种或多种其他金属和/或非金属元素所组成的材料。

3.2

电解质 electrolyte

通过离子传输电流的介质。

3.3

开路电位 open-circuit potential

当没有电流流入或流出某一电极时,所测得的该电极相对于参比电极或另一电极的电位。

3.4

钝化极限电位 passive limit potential

E_p

钝化区的正极限电极电位。

注:见图1。

3.5

击穿电位 breakdown potential

E_p

临界电极电位,超过该电位会发生局部或过钝化腐蚀。

注:见图1。

3.6

吸收 absorb

某一非内源性(外部的)材料或物质,逐步通过细胞和/或组织或被细胞和/或组织同化的作用。

3.7

动电位试验 potentiodynamic test

电极电位以预设速率变化,记录电流密度与电极电位之间关系的试验。

3.8

恒电位试验 potentiostatic test

电极电位保持恒定,记录电流随时间变化的试验。

4 降解试验方法**4.1 总体要求**

本文件描述了两个对医疗器械中金属和合金的降解产物进行定性与定量的试验方法。试验程序的选择应根据医疗器械的功能进行论证。

第一个方法由动电位试验和恒电位试验组合而成。第二个方法是浸泡试验。

动电位试验用于确定供试材料的一般电化学行为,以及电位/电流密度曲线上的某些特定点(E_c 和 E_p)。

恒电位试验用于在高于击穿电位的某一恒定电位下对试验材料进行电化学降解,以生成用于分析的降解产物。

浸泡试验用于对试验材料进行化学降解,以生成用于分析的降解产物。

如果由于降解,涂层可能从金属基体上脱落下来,那么应考虑基体材料的潜在降解产物及涂层本身。此外,如果要测试涂有非金属材料涂层的金属基体,应根据 ISO 10993-13 和/或 ISO 10993-14 中的要求,以测定涂层可能产生的降解产物。

经定性和定量的降解产物构成生物反应评价的基础。适宜时,应按照 ISO 10993-16 进行毒代动力学研究。

对于由纳米材料组成或包含纳米材料的医疗器械,以及金属降解产物在纳米尺度范围(1 nm~100 nm)内的情况,使用者在创建其风险评估文件时可参考 ISO/TR 10993-22。

如果医疗器械由设计为可被人体吸收的金属或金属合金制成,则指导使用者使用相关的材料特定标准(见参考文献),以获取适用于此类材料的方法和特定考虑因素(例如电解质、环境等)。

4.2 基本要求

电化学降解反应的速率对试验条件、仪器、样品条件和制备的微小变化非常敏感。因此,电化学降解试验应由经验丰富且有资质的人员在设备完善的实验室中执行。其中包括试验设备的正确维护和校准。设备的使用方法和操作条件也应经过确认。

稳定性、预热时间等电化学试验条件的符合性能通过参考文献[4]来证明。

5 试剂和样品制备**5.1 样品文件**

应以文件的形式记录供试材料的一般组成。

5.2 试验液(电解质)

所用试验液(电解质)应与医疗器械的预期用途相适应。所有化学物质均应为分析纯级别,并溶于符合 ISO 3696 中规定的二级水。

首选电解质应为 0.9%氯化钠水溶液。

根据测试金属或合金的成分和腐蚀机理,可使用其他电解质,如人工唾液或人工血浆。附录 A 中给出了电解质成分的示例,但是也可使用其他更多的材料以及和生理相关的电解质溶液及试验条件。宜考虑与植入物相关的蛋白质之间相互作用可能带来的影响。

注:已使用人工汗液、胃肠液和肺液的配方(见参考文献)。

在试验报告中,应论证电解质的选择的合理性。如果使用 0.9%氯化钠水溶液以外的溶液,应规定电解质的 pH。

5.3 试验样品的制备

5.3.1 试验样品

化学降解试验的灵敏度与材料成分的变化、材料加工和表面处理工序有关。取样过程、样品形状和表面处理至关重要。此外,还应考虑供试品内部或周围的受限空间可能导致的缝隙腐蚀,以及涂层中的缺陷可能造成的点蚀。样品应代表最终器械。

5.3.2 取样

对于每项化学试验,应按照 ISO 10993-12 中的规定制备多个试验样品。如果发现试验结果存在实质性差异,应确定差异产生的原因,并应测试更多的样品。应论证样品数量的合理性。

如果金属样品因制造条件的不同而引起的非均质问题,那么涉及单面接触的试验宜包括平行于横向和纵向制造方向切割的样品。

5.3.3 样品形状

如果标准样品的制备方式与最终医疗器械一致,则可将标准样品(如圆形或矩形截面棒、平面状的样片、单自由面)用于降解试验。实际器械组件的样品可以是任何形状和状态;但是,试验应在良好的受控条件下进行,并记录试验条件。

应确定暴露于电解质内的样品表面积,误差在总几何面积的 $\pm 10\%$ 范围内,以确保降解速率的准确性和可重复性。

如果使用有代表性的样品,则应考虑代表性样品与最终医疗器械或组件之间的差异是否会影响试验结果。在使用代表性样品而非最终医疗器械进行试验时,应提供代表性样品和最终器械之间所有差异性的报告。该报告应包含一个详细的基本原理,说明每种差异不会改变最终器械生物相容性的原因。

5.3.4 样品表面状态

由于材料的表面状态能影响其电化学行为,因此试验样品的表面状态应与最终医疗器械相同,并应在试验报告中描述。

6 电化学试验

6.1 设备

6.1.1 硼硅酸盐玻璃试验池,尺寸适当,符合 ISO 3585,能够将水浴温度控制在 $\pm 1^\circ\text{C}$ 内。

- 6.1.2 扫描恒电位仪, 电位范围为 $\pm 2\text{ V}$, 电流输出范围为 $10^{-9}\text{ A}\sim 10^{-1}\text{ A}$ 。
- 6.1.3 电位测量仪, 具有高输入阻抗($>10^{11}\ \Omega$)、在 $\pm 2\text{ V}$ 电位范围内灵敏度和精度为 1 mV 。
- 6.1.4 电流测量仪, 电流测量范围为 $10^{-9}\text{ A}\sim 10^{-1}\text{ A}$, 测量精度为电流读数的 $\pm 1\%$ 。
- 6.1.5 工作电极(试验样品)。
- 6.1.6 辅助电极, 如铂(条、片或丝)或玻璃碳, 面积至少是工作电极的 10 倍。
- 6.1.7 参比电极, 已知电极电位且稳定。
- 6.1.8 pH 计, 灵敏度为 ± 0.1 。

附录 B 中图 B.1 给出了能用于可变电位系统的电化学测量电路示意图。

附录 C 中给出了电解池示意图。

6.2 样品制备

将试验样品安装在防水电极夹上, 仅使试验表面与电解质接触。避免由于固定样品时样品与夹具间形成缝隙而造成缝隙腐蚀。试验开始之前, 先将样品放在乙醇中超声清洗 $10\text{ min}\sim 15\text{ min}$, 再用符合 ISO 3696 的二级水仔细漂洗, 随后立即移入试验池中。

6.3 试验条件

将试验溶液(电解质)注入试验池。如果电化学行为对 $10\text{ }^{\circ}\text{C}\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间的温度敏感, 则将电解池的温度保持在 $(37\pm 1)^{\circ}\text{C}$ 。在试验开始前, 以约 $100\text{ cm}^3/\text{min}$ 的速度向电解质中充入无氧氮气或氩气至少 30 min , 从而降低电解质中的氧含量。电解质应通过充入气体或机械方式搅拌溶液, 以避免产生浓度梯度。如果采用气体搅拌, 则注意勿让任何气泡附着在活性测试表面上。

磁力搅拌器通常会干扰电化学试验池。如果使用磁力搅拌器, 则应测定其对试验池的影响, 并作为试验设备确认的一部分(见 4.2)。

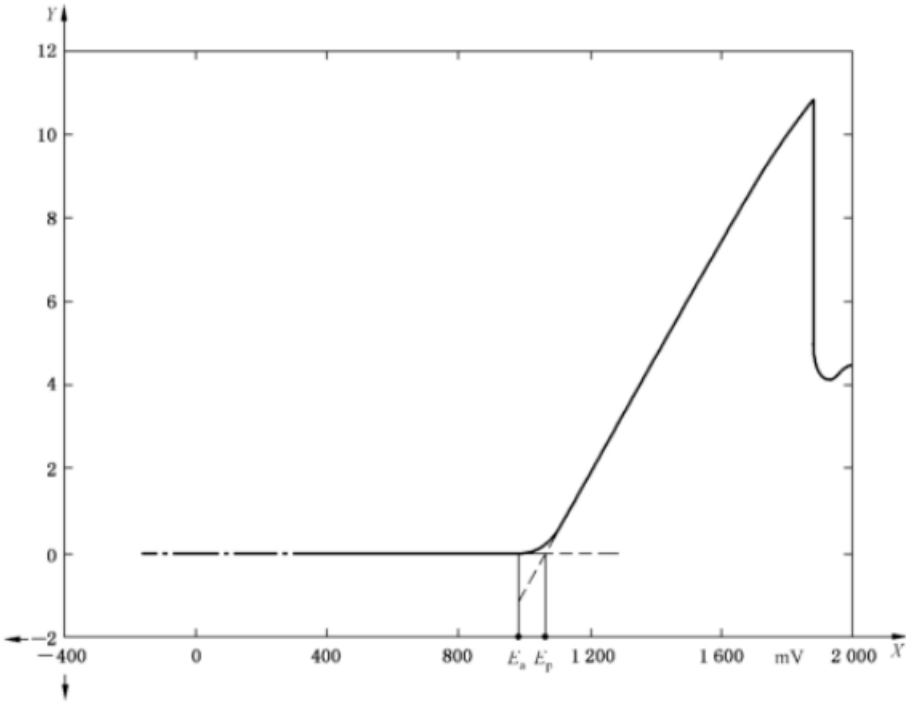
6.4 动电位测量

将工作电极浸入试验池后开始测量开路电位, 测量时间不少于 2 h 。该电位应作为动电位测量的起始电位。除在扫描速度影响不大的试验中, 可将扫描速率提高至 10 mV/s 来加速试验, 否则扫描速率应为 1.0 mV/s 。记录电位/电流密度曲线至达到最大电位 $2\,000\text{ mV}$ 或最大电流密度 1.0 mA/cm^2 (取先到达者), 以评价样品的过钝化区范围(见图 1)。为确保一致性, 再反向扫描并至少回到开路电位, 然后重复试验, 再扫描至 $2\,000\text{ mV}$ 或 1.0 mA/cm^2 。如果曲线无重现性, 则继续循环扫描 5 次 ~ 10 次。如果在 5 次 ~ 10 次循环后仍未获得一致的电位/电流密度曲线, 则调查可能的原因, 如试验装置、电极功能、固有材料特性等, 宜记录电流密度对数/电位曲线(见图 2)。记录最后一次循环的击穿电位(E_p)(见图 1)。

在电化学试验中, 贵金属的表现可能与钝化金属不同。因此, 在确定不同金属系的击穿电位(E_p)时请加以注意。

由于某些监管机构可能要求按照不同的动电位测量标准进行试验, 因此鼓励使用者与相关部门进行核实, 以确保使用合适的试验方法和参数。

注: 该方法可能适用或可能不适用于可吸收金属。



标引序号说明：

X —— 电位 (mV)；

Y —— 电流密度 (mA/cm²)。

注 1：通过将氧化曲线的线性部分外延至零电流密度处确定 E_p 。

注 2：腐蚀电流在 E_s 处开始， E_p 为击穿电位。

图 1 电流密度/电位图

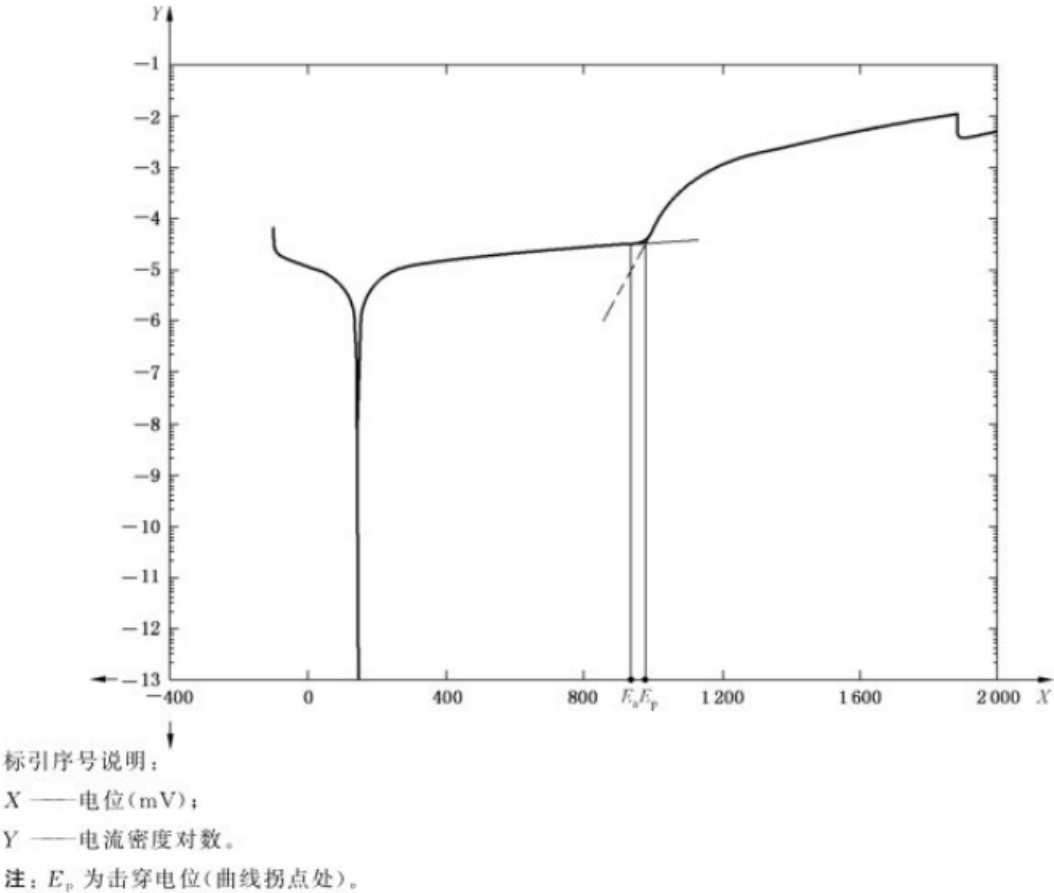


图 2 电流密度对数/电位图

6.5 恒电位测量

此方法用于能溶解在电解质中的降解产物的定性和定量测定。

在试验期间,对一个新的试验样品施加一个恒定的电极电位,并记录电流密度/时间曲线。用于测定降解产物的电位宜为击穿电位(E_p)+50 mV。如果使用了不同的电位,则应予以记录并论证。根据所研究的材料,极化持续时间应为 1 h 或 5 h,并应予以记录。测量并记录后期计算时用到的电解质容积。

注：该方法可能适用或可能不适用于可吸收金属。

7 浸泡试验

7.1 设备

7.1.1 硼硅酸盐玻璃试验池,尺寸适当,符合 ISO 3585,能够将电解质温度控制在±1 °C 内。

7.1.2 pH 计,灵敏度为±0.1。

7.2 样品制备

试验样品应放在单独的玻璃容器中。宜选择玻璃容器的规格,应能使溶液完全覆盖住样品,并使电解质的体积与样品表面积之比(mL/cm²)小于 1。电解质应能完全覆盖试验样品。

避免出现因生物(如细菌、真菌)污染而影响长期数据。例如,使用的容器可能需要无菌,且电解质

可能需要在无菌条件下制备。

样品表面积和电解质的体积宜足以满足预期的分析方法(见第8章)。

宜注意,除非在最小支撑线或点外,不要使样品接触玻璃表面。如果试验样品很小,只用一个试验样品则很难获取合适的样品表面积与试验溶液体积之比。因此,如果试验样品被制成两片或多片时,各片之间应不相互接触。

对于因粗糙或不规则形状而难以测定表面积的试验样品,使用者可参考 ISO 10993-12 和 ISO/TR 10993-22 中关于此类差异可能影响风险评估的讨论。

7.3 浸泡试验步骤

在试验开始时,测量含有试验样品的电解质的 pH。然后紧闭试验池以防止蒸发,并在 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 下保持 $(7 \pm 0.1)\text{d}$ 。然后取出样品并测量残留电解质的 pH。某些材料可能需要使用组织培养(即无菌过滤)级磷酸缓冲盐作为浸泡电解质。

如果下列所有条件均适用,则可能有必要进行长时间的浸泡试验:

- a) 该合金用于永久性植入物,
- b) 该合金含有在使用环境中可溶的成分,
- c) 可溶成分在器械内具有潜在危害水平,
- d) 缺乏证明相关成分稳定性的附加信息(例如,确定的表面工艺和可接受的耐腐蚀性)。

对于符合上述准则的器械,应随时间对潜在危害成分的释放进行量化,以确定在风险分析中,对合金的短期和长期接触应考虑哪些因素。为了量化随时间变化的释放速率,应对同一试验样品进行连续浸泡试验。每次试验间隔后,宜从容器中取出试验样品,并对电解质取样分析,然后将试验样品放入新鲜制备的电解质的容器中,从而重复浸泡过程。宜在每个取样间隔的起点和终点测量电解质的 pH。取样间隔的频率宜足以获得关键的释放特征(例如,在早期时间点较为频繁地取样,以获得初始释放剂量)。例如,镍钛合金植入物的取样间隔在累积接触时间的第一个月中可能至少包括第 1、2、4、7、14、21 和 28 天,此后至少每两周取样一次。按照同样方式,已从钛的试验样品中观察到随时间变化的离子释放。如果降解产物的释放接近平衡,达到稳态速率和/或低于预定的毒理学关注速率,则应提供结束试验的论证。本文件提醒使用者注意材料批次和制造批次的变化对试验结果的影响。除分析仪器外,还应在试验时间范围内对试验方案进行确认。

对于可吸收金属,在测试中宜考虑控制 pH、溶解气体和流体流量,以及质量损失和降解产物。对于镁基产品,考虑评估氢气的产生也很重要。

8 分析

对于电化学试验和浸泡试验,在低倍显微镜($>50\times$)下观察并记录试验样品状态,以及报告表面的任何显著变化。如适用,可对表面进行更详细的分析。

每次试验后,使用对预期目的具有足够灵敏度的方法[如原子吸收、电感耦合等离子体(ICP)或质谱仪]对电解质进行定性和定量分析。报告检测到的超过定量限的组成成分。如果识别出潜在的生物危害成分但未定量,则可能需要进行其他分析。此外,还应分析辅助电极上的所有沉积物。

9 试验报告

试验报告应至少包括以下详细信息:

- a) 试验样品(包括化学成分)的完整定性;
- b) 样品接触表面积与电解质体积之比;

- c) 电解质的成分和 pH(不确定度为 ± 0.1),以及用于电化学试验的自然电极或参比电极的描述;
- d) 用于浸泡试验的电解质成分、初始 pH 和最终 pH;
- e) 电解质温度;
- f) 对于动电位试验:电流密度-电位曲线,可选择对数(电流密度)-电位曲线用于比较;
- g) 开路电位;
- h) 击穿电位 E_p 和击穿电位处的电流密度;
- i) 扫描速率;
- j) 电流密度-时间曲线和总试验时间;
- k) 对曲线的简要注释(如滞后、峰值);
- l) 样品表面和/或电解质任何显著变化的描述;
- m) 电解质中降解元素的分析结果,包括降解速率,在电化学试验中以微克每平方厘米小时 $[\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})]$ 为单位;
- n) 电解质的化学分析方法;
- o) 参比电极的类型[所有电位宜以标准氢电极(NHE)作参比];
- p) 对于浸泡试验,报告降解元素的分析结果,包括每个器械释放的总累积质量(如 μg)以及质量释放速率(如 $\mu\text{g}/\text{d}$)。此外,如果比较不同几何形状的器械或样品的结果,还宜按器械表面积将结果标准化。
- q) 研究者姓名;
- r) 研究日期;
- s) 研究人员签字。

附 录 A
(资料性)
电化学试验用电解质

A.1 总则

所有化学物质均宜为分析纯级别,并溶于符合 ISO 3696 中规定的二级水。制备溶液时,宜注意避免沉淀。

A.2 0.9%氯化钠的等渗水溶液

A.3 人工唾液

Na_2HPO_4	0.260 g/L
NaCl	0.700 g/L
KSCN	0.330 g/L
KH_2PO_4	0.200 g/L
NaHCO_3	1.500 g/L
KCl	1.200 g/L

A.4 人工血浆

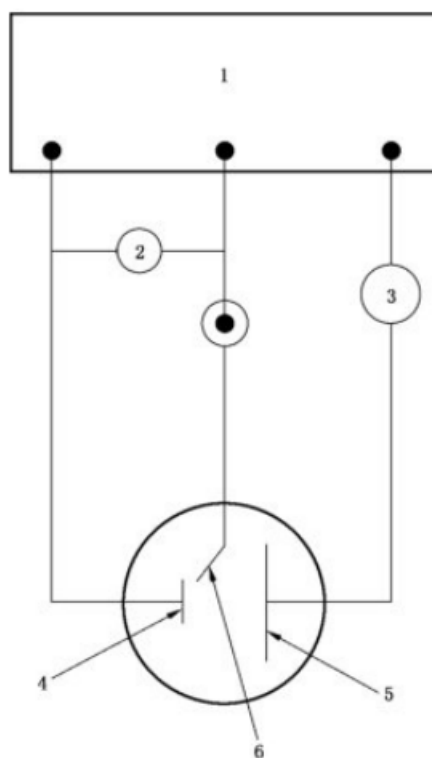
NaCl	6.800 g/L
CaCl_2	0.200 g/L
KCl	0.400 g/L
MgSO_4	0.100 g/L
NaHCO_3	2.200 g/L
Na_2HPO_4	0.126 g/L
NaH_2PO_4	0.026 g/L

A.5 磷酸缓冲盐(PBS)(无菌过滤组织培养级)

NaCl	8.000 g/L
KCl	0.200 g/L
Na_2HPO_4	1.42 g/L
KH_2PO_4	0.24 g/L

附 录 B
(资料性)
电化学测量电路示意图

电化学测量电路示意图 B.1。



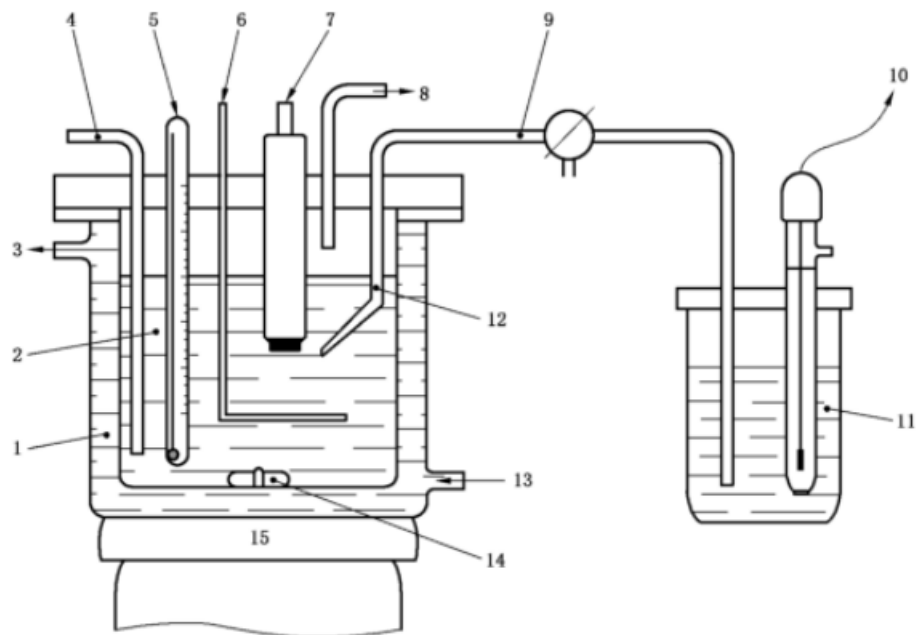
标引序号说明：

- 1——恒电位仪；
- 2——电位测量；
- 3——电流测量；
- 4——工作电极；
- 5——辅助电极；
- 6——参比电极。

图 B.1 电化学测量电路示意图

附录 C
(资料性)
电解池示意图

电解池示意图 C.1。



标引序号说明：

- | | |
|------------|------------------|
| 1 —— 恒温槽； | 9 —— 电解桥； |
| 2 —— 电解质； | 10 —— 参比电极； |
| 3 —— 出水口； | 11 —— 饱和 KCl 溶液； |
| 4 —— 进气口； | 12 —— 鲁金毛细管； |
| 5 —— 温度计； | 13 —— 恒温进水口； |
| 6 —— 辅助电极； | 14 —— 磁力搅拌转子； |
| 7 —— 工作电极； | 15 —— 磁力搅拌器。 |
| 8 —— 出气口； | |

图 C.1 电解池示意图

参 考 文 献

- [1] ISO 10271 Dentistry—Corrosion test methods for metallic materials
 - [2] ISO 10993-17 Biological evaluation of medical devices—Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
 - [3] ISO/TR10993-22 Biological evaluation of medical devices—Part 22: Guidance on nanomaterials
 - [4] ASTM G 5-14 Standard Reference Test Method for Making Potentiodynamic Anodic Polarization Measurements
 - [5] ASTM WK52640 New Guide for In-Vitro Degradation Testing of Absorbable Metals
 - [6] NF S91-141 Biodegradability of dental metal alloys—Standardization of electrochemical test
 - [7] Midander K, Julander A, Kettelarij J, Lidén C, Testing in artificial sweat—Is less more? Comparison of metal release in two different artificial sweat solutions. Regul Toxicol Pharmacol.2016 Nov;81:381-386
 - [8] Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing, Margareth R.C.Marques, Raimar Loebenberg, and May Almukainzi
 - [9] Walczak A. P., Fokkink R., Peters R., Tromp P., Herrera Rivera Z. E., Rietjens I. M. et al., Behaviour of silver nanoparticles and silver ions in an in vitro human gastrointestinal digestion model. Nanotoxicology.2013,7 pp.1198-1210
-