



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.15—2003/ISO 10993-15:2000

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 10993-15:2000, IDT)

2003-03-05 发布

2003-08-01 实施

中华人民共和国
国家质量监督检验检疫总局 发布

前 言

GB/T 16886 的本部分等同采用国际标准 ISO 10993-15:2000《医疗器械生物学评价——第 15 部分:金属和合金降解产物的鉴别与定量》。

GB/T 16886 的总题目是医疗器械生物学评价,由下列部分组成:

- 第 1 部分:评价与试验;
- 第 2 部分:动物保护要求;
- 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:细胞毒性试验:体外法;
- 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与定量框架;
- 第 10 部分:刺激与致敏试验;
- 第 11 部分:全身毒性试验;
- 第 12 部分:样品制备与参照样品种;
- 第 13 部分:聚合物医疗器械降解产物的定性与定量;
- 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:降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计。

有关其他方面的生物试验将有其他部分的标准。

本部分的附录 C 是规范性附录,附录 A 和附录 B 为资料性附录。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会归口。

本部分起草单位:国家药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心、山东大学。

本部分主要起草人:吴平、常春、由少华、朱雪涛、王科镭。

引 言

由医疗器械引起的健康潜在危害之一可能是由于电化学引起的降解产物与生物系统之间的相互作用所引起的。因此,用适合于供试金属材料电化学特性的方法评价这些材料的降解产物是测试材料生物性能试验中的必要环节。

人体环境中普遍含有钠、钾、钙、镁阳离子和氯、重碳酸盐、磷酸盐和有机酸,其含量一般在 2×10^{-3} mol至 150×10^{-3} mol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很大。早期的研究假设有机分子不对金属植入物有显著影响,但最新调查表明还应考虑植入物与蛋白间的相互作用。根据具体产品或应用,可能还需改变试验环境的pH值。

金属材料在这样的生物环境中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。因此对这些降解产物的定性与定量是评价医疗器械生物性能的重要一步。

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

本部分为成品金属医疗器械或准备用于临床的相应的材料样品的降解产物的定性与定量试验的设计提供了通用要求指南。本部分只适用于那些在体外加速降解试验中由成品金属器械的化学改变而产生的降解产物。因这些试验是加速试验,所以试验结果可能不反映植入物或材料在体内所呈现的特性。所描述的化学方法是生成降解产物的手段,以进一步评价这些降解物。

GB 16886 的本部分不适用于因机械应力引起的降解。

注:机械引起的降解,如磨损,将包括在相应的专项产品标准中。有些产品标准提供了针对具体产品的降解产物的定性与定量方法,对这些标准应予以考虑。

由于医疗器械所用的金属材料很广,所以没有规定降解产物定量的分析技术。本部分不对某类金属或合金中含有的微量元素($<10^{-6}$)进行定性,也不提供降解产物可接受水平的具体要求。

GB 16886 的本部分不论述降解产物的生物学活性,但对此可按照 GB/T 16886.1 和 ISO 16886-17 中适用章节中的原则进行评价。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过 GB/T 16886 的本部分引用而成为本部分的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本部分,然而,鼓励根据本部分达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本部分。

GB/T 6682 分析实验室用水规范和试验方法(GB/T 6682—1992, neq ISO 3696:1987)

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第 1 部分:评价与试验(GB/T 16886.1—2001, idt ISO 10993-1:1997)

GB/T 16886.9 医疗器械生物学评价 第 9 部分:潜在降解产物的定性与定量框架(GB/T 16886.9—2001, idt ISO 10993-9:1999)

GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价 第 12 部分:样品制备与参照样品(GB/T 16886.12—2000, idt ISO 10993-12:1996)

GB/T 16886.13 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与定量(GB/T 16886.13—2001, idt ISO 10993-13:1998)

GB/T 16886.14 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(GB/T 16886.14—2003, ISO 10993-14:2001, IDT)

GB/T 16886.16 医疗器械生物学评价 降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计(GB/T 16886.16—2003, ISO 10993-16:1997, IDT)

ISO 3585 硅硼玻璃 3.3——性能

ISO 8044 金属和合金的耐腐蚀性——词汇

3 术语和定义

GB/T 16886.1、GB/T 16886.9、GB/T 16886.12、ISO 8044 中确立的以及下列术语和定义适用于本部分。

3.1

合金 alloy

由一种金属元素和一种或多种金属和/或非金属元素所组成的材料。

3.2

电解质 electrolyte

能传导电流的含有离子的溶液。

3.3

开路电势 open-circuit potential

当没有电流流过某一电极时,所测得的该电极相对于标准电极或电极的电势。

3.4

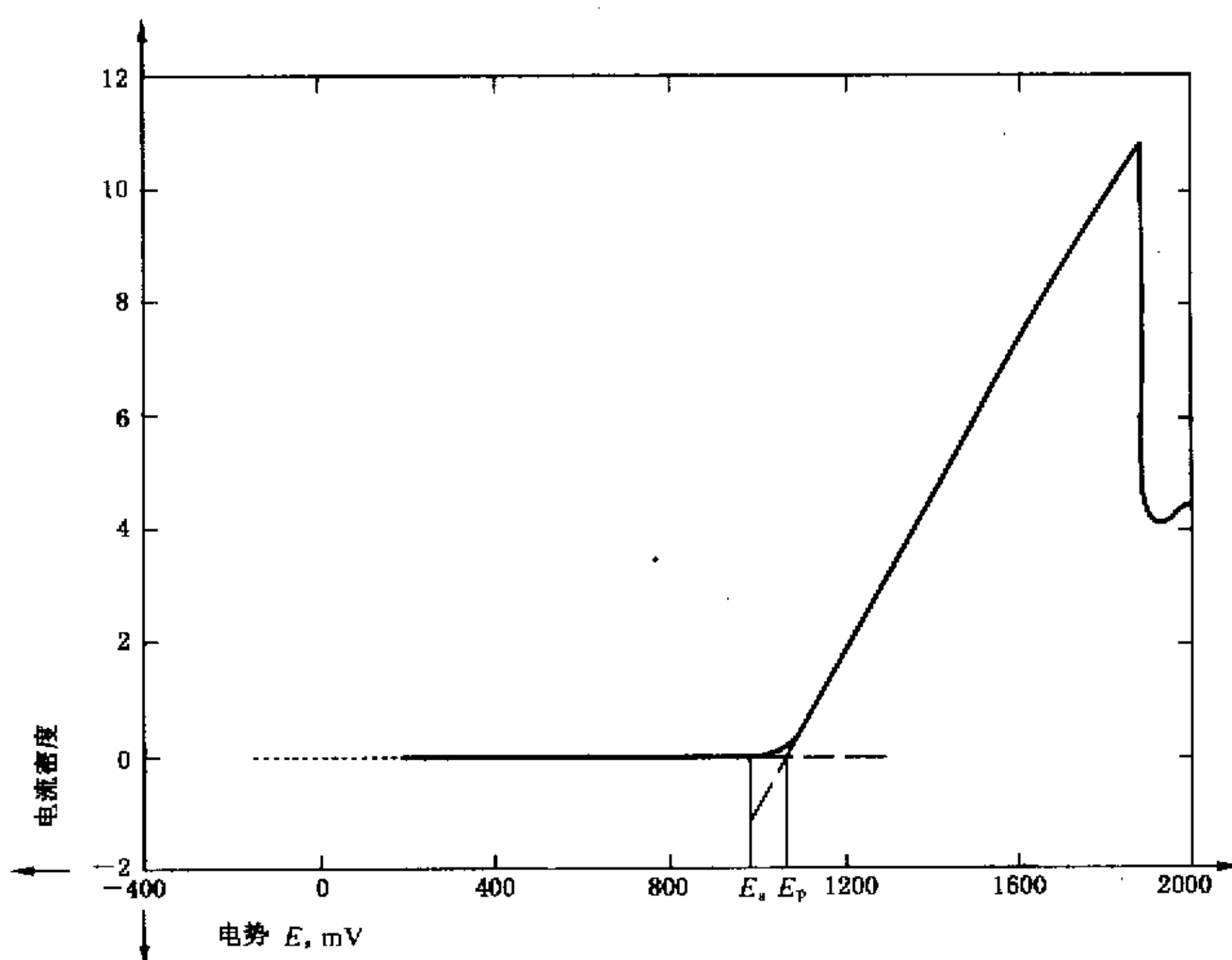
钝化极限电势 E_p passive limit potential

钝化区的正极限电极电势(见图1)。

3.5

裂解电势 E_b breakdown potential

超出此电势将导致局部或过钝化腐蚀发生的临界电势(见图1)。



注: E_p 为氧化曲线的线性部分的外延线和电流密度线为零的交叉处。

图1 电流密度/电势图,表示腐蚀电流在 E_s 处开始, E_p 为裂解电势

4 降解试验方法

4.1 概述

GB 16886 的本部分描述了医疗器械中金属和合金的降解产物定性与定量的两个试验方法。应根据医疗器械的功能选择试验方法。

第一个试验是由动电势试验和静电势试验组合而成。第二个试验是浸泡试验。

动电势试验用于测定供试材料的一般电化学行为及确定电势/电流密度曲线上的某些特定值(E_c 和 E_p)。

浸泡试验用于对试验材料进行化学降解,生成用于分析的降解产物。

如果由于降解,涂层可能从金属基质上脱落下来,那么应考虑基质材料的降解产物以及涂层本身。此外,如果测试涂有非金属材料涂层的金属基质,应考虑 GB/T 16886.13 和/或 GB/T 16886.14 中规定的要求,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形成了生物学反应评价和按照 GB/T 16886.16 的毒代动力学评价(如适合)的基础。

4.2 基本要求

电化学降解反应的速度对试验条件、仪器、样品条件和制备的微小变化十分敏感。因此电化学降解试验应由经验丰富的有资格的试验人员在设备完善的实验室中进行,这包括对试验设备的正确维护和校准。设备使用方法和开动设备的条件也应经过确认。

注:可按照[1]对稳定性、预热时间等电化学试验条件是否符合要求进行验证。

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成分。

5.2 试验液(电解质)

所用试验液(电解质)应与医疗器械预期使用相适应。所有化学物质都应是分析纯,并溶于符合 GB/T 6682 中规定的 2 级水。

第一选择是使用 0.9% 的氯化钠水溶液。

注:也可使用电解质,如人工唾液或人工血浆,其成分见附录 C。

在试验报告中应对所选择的电解质进行论证。如果不使用 0.9% 的氯化钠水溶液,应规定所选电解质的 pH 值。

5.3 试验样品制备

5.3.1 试验样品

电化学降解试验的灵敏度与材料成分变化、材料的加工和表面的抛光过程有关,因此,采样过程、样品的形状和样品表面的制备非常关键,样品应能代表成品器械。

5.3.2 采样

每一电化学试验,按照 GB/T 16886.12 至少制备两个试验样品。如果试验结果中发现差异,则应找出引起差异的原因,并应测试更多的样品。

如果金属试验样品存在因加工条件而引起的非均质问题,那么单面接触试验所用样品应包括平行于加工方向和纵向于加工方向的两个切割表面。

5.3.3 样品的形状

如果样品制备的方法与制造医疗器械的方法一致,标准样品,不论它们是圆柱形的、长方形的或是平面状的样片,或是一自由表面,均可用于降解试验。实际器械部件样品可以是任何形状和条件,但是试验必须在良好的受控条件下进行,并记录试验条件。

应精确测定样品接触电解质的表面积,误差在总面积的 10% 以内,以保证降解速度测定的准确性和重现性。

5.3.4 样品表面条件

因为材料的表面条件可能会影响其电化学行为,所以试验样品的表面条件应与成品医疗器械的相

同,并在试验报告中描述。为了使不同材料的试验结果具有可比性,试验样品的表面条件应相同。

6 电化学试验

6.1 设备

- 6.1.1 试验池,大小适中的硅硼玻璃试验池(符合 ISO 3585),能将水浴温度控制在 $\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 内。
- 6.1.2 扫描恒电势仪,电势范围为 $\pm 2\text{ V}$,电流输出范围在 $10^{-9}\text{ A}\sim 10^{-1}\text{ A}$ 之间。
- 6.1.3 电势测量仪,具有高输入阻抗($>10^{11}\text{ }\Omega$)、在 $\pm 2\text{ V}$ 电势范围内灵敏度和精度为 1 mV 。
- 6.1.4 电流测量仪,测量范围为 $10^{-9}\text{ A}\sim 10^{-1}\text{ A}$,测量精度为电流读数值的 $\pm 1\%$ 。
- 6.1.5 工作电极(试验样品)。
- 6.1.6 对电极,如白金(条、片、或丝)或玻璃碳,其面积至少为工作电极的10倍。
- 6.1.7 标准电极。
- 6.1.8 pH计,精确度为 ± 0.1 。

附录A中给出了具有不同电势的电化学测量电路图。

附录B中给出了电极池试验图。

6.2 样品制备

将试验样品固定于一防水电极夹上,这样能使供试表面只与电解质接触。应避免由于固定样品时样品与夹具间形成缝隙所造成的缝隙腐蚀。试验开始之前,应先将样品放在乙醇中超声清洗 $10\text{ min}\sim 15\text{ min}$,再用符合 GB/T 6682 的2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)注入到试验池内,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,电解池应保持在 $(37\pm 1)\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。试验开始之前,以约 $100\text{ cm}^3/\text{min}$ 的速度向电解质中充入无氧氮或氩气至少 30 min ,以降低电解质中的含氧量。应用充入气体或机械方法搅拌溶液,以避免浓度梯度。如果用气体搅拌,应注意气泡不要附着在试验样品表面上。

磁性搅拌器常会影响电化学试验池,如果使用它,应测定它们对试验池的影响,并作为试验设备确认(见4.2)的一部分。

6.4 动态电势测量

将工作电极浸入试验池至少 2 h 后,立即测量开路电势,该电势将用来作为测量动态电势的起始电势。扫描速度应为 $1.0\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ 。如果在有些试验中,扫描速度对试验影响很小,可通过提高扫描速度至 $10\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ 来加速试验的进行。在电势/电流密度曲线上应记录至最高电势 $2\,000\text{ mV}$ 或最大电流密度 $1.0\text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$ (取先达到者),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,至少回到开路电势,然后重复试验,再扫描至 $2\,000\text{ mV}$ 或 $1.0\text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。如果曲线无重现性,再循环 $5\sim 10$ 次,运行完 $5\sim 10$ 次后,若还未获得一致的电势/电流密度的曲线,应调查一下原因,如试验装置、电极功能,固有材料特性等。还应记录电流密度对数/电势曲线(见图2)。记录最后一次循环(图1)的裂解电势(E_p)。

电化学试验中,贵金属与钝化金属表现可能不同,因此在为不同金属测定裂解电势(E_p)时应加以注意。

6.5 静态电势测量

此方法用于能溶解在电解质中的降解产物定性和定量。

在试验期间,将一新的试验样品施加恒定电势,记录电流密度/时间曲线。用于测定降解产物的电势应是裂解电势(E_p)+ 50 mV 。根据材料选择极化时间,可以 1 h 或 5 h ,并写入试验报告。测量并记

录以后的计算中用到的电解质的体积。

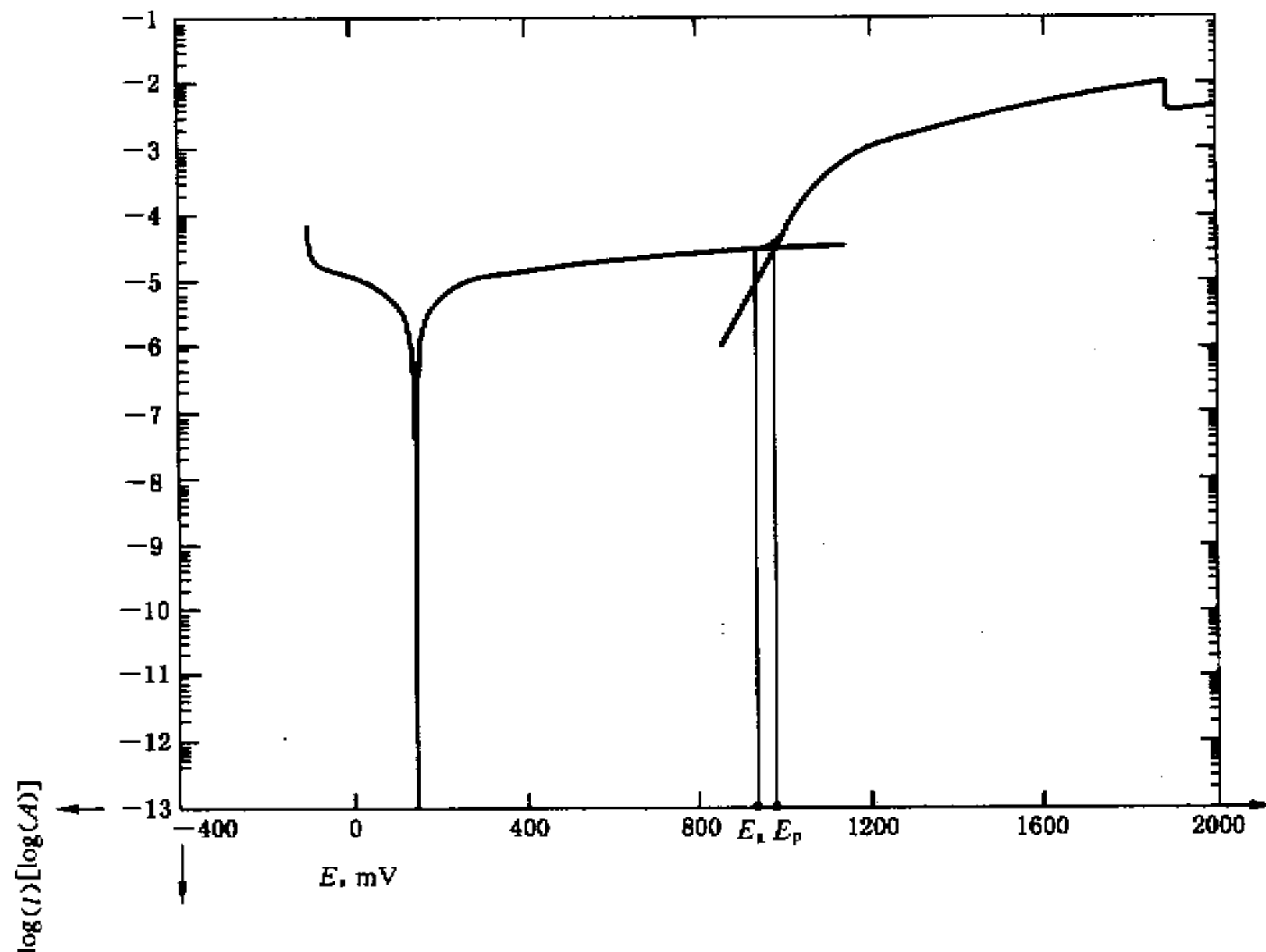


图2 电流密度对数值/电势图, E_p 为裂解电势(在曲线的拐点处)

7 浸泡试验

7.1 仪器

7.1.1 试验池,大小适中的硅硼玻璃试验池(符合 ISO 3585),能将水浴温度控制在 $\pm 1^\circ\text{C}$ 内。

7.1.2 pH计,精确度为 ± 0.1 。

7.2 样品制备

每个试验样品应分别放入一个玻璃容器内。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(mL)与样品表面积(cm^2)之比小于1。

不应使样品受到生物学污染。例如,电解质应在无菌条件下制备。

注:样品表面积和电解质的体积应满足分析方法的需要(见第8章)。

应注意,样品不应与玻璃表面接触,用于支撑样品的线接触或点接触除外。如果试验样品很小,只用一个试验样品则很难获取样品表面积与试验溶液体积之比。因此,试验样品必须被制成两片或多片时,各片应不相互接触。

7.3 浸泡试验步骤

在试验开始时测量含有样品电解质的pH值。随后密闭试验池,以防止蒸发。试验池应保持在 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$,持续 (7 ± 0.1) d,然后取出样品,测量取出样品后电解质的pH值。

8 分析

在低倍显微镜($>50\times$)下观察并记录试验样品的情况,并报告样品表面的任何明显变化。如需要,还可进行更为详细的分析。

每一试验完成之后,应用高灵敏度(至少 1.0×10^6 例如原子吸收、ICP和质谱分析)的试验方法对

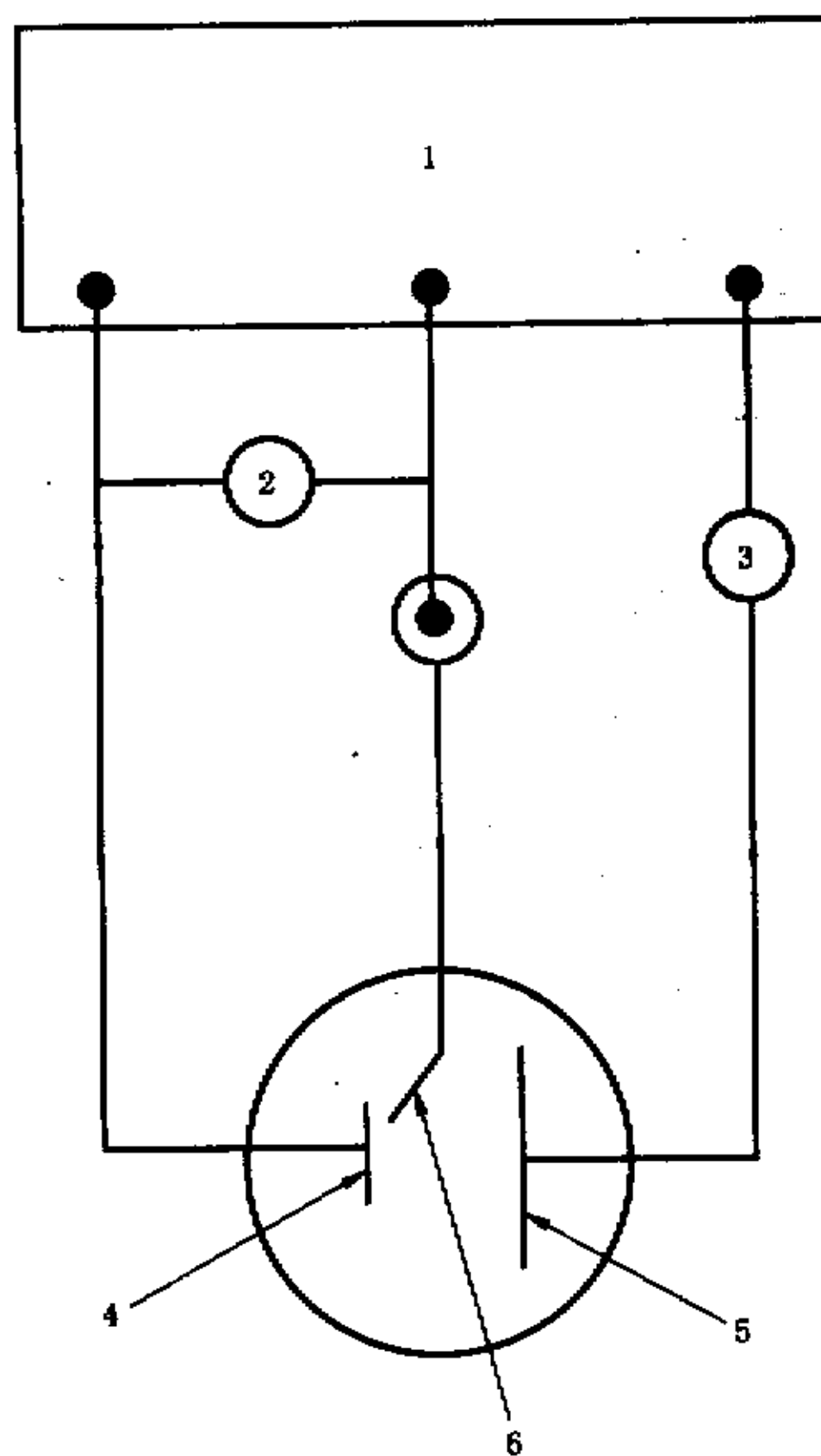
电解质溶液做定量定性分析。记录超过定量限度的成分。如果识别出具有潜在生物学危害的成分但未经定量,有必要进行分析。此外,在分析中还应考虑对电极上所有的沉积层。

9 试验报告

试验报告至少应包括:

- a) 对试验样品的详细识别,(包括化学成分);
- b) 样品的接触表面积和电解质的体积之比;
- c) 电化学试验用电解质的成分和 pH 值(不确定度为 ± 0.1),以及对自然电极即标准电极的描述。
- d) 浸泡试验用电解质的成分、初始及最终 pH 值;
- e) 电解质的温度;
- f) 电流密度-电势曲线,电流密度对数-电势曲线(用于比较);
- g) 开路电势;
- h) 裂解电势 E_p 和在裂解电势处的电流密度;
- i) 扫描速度;
- j) 电流密度-时间曲线和全部试验时间;
- k) 简述曲线(滞后现象,峰高等);
- l) 描述样品表面和/或电解质的任何明显变化;
- m) 电解质内降解产物成分的分析结果,包括降解速度,对电化学试验以微克每平方厘米小时 $[\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})]$ 表示,对浸泡试验以微克每平方厘米 7 天 $[\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot 7 \text{ d})]$ 表示;
- n) 电解质的化学分析方法。
- o) 标准电极类型[所有电势应参考标准氢电极(NHE)为基准];
- p) 研究人员姓名;
- q) 研究日期;
- r) 研究人员签字。

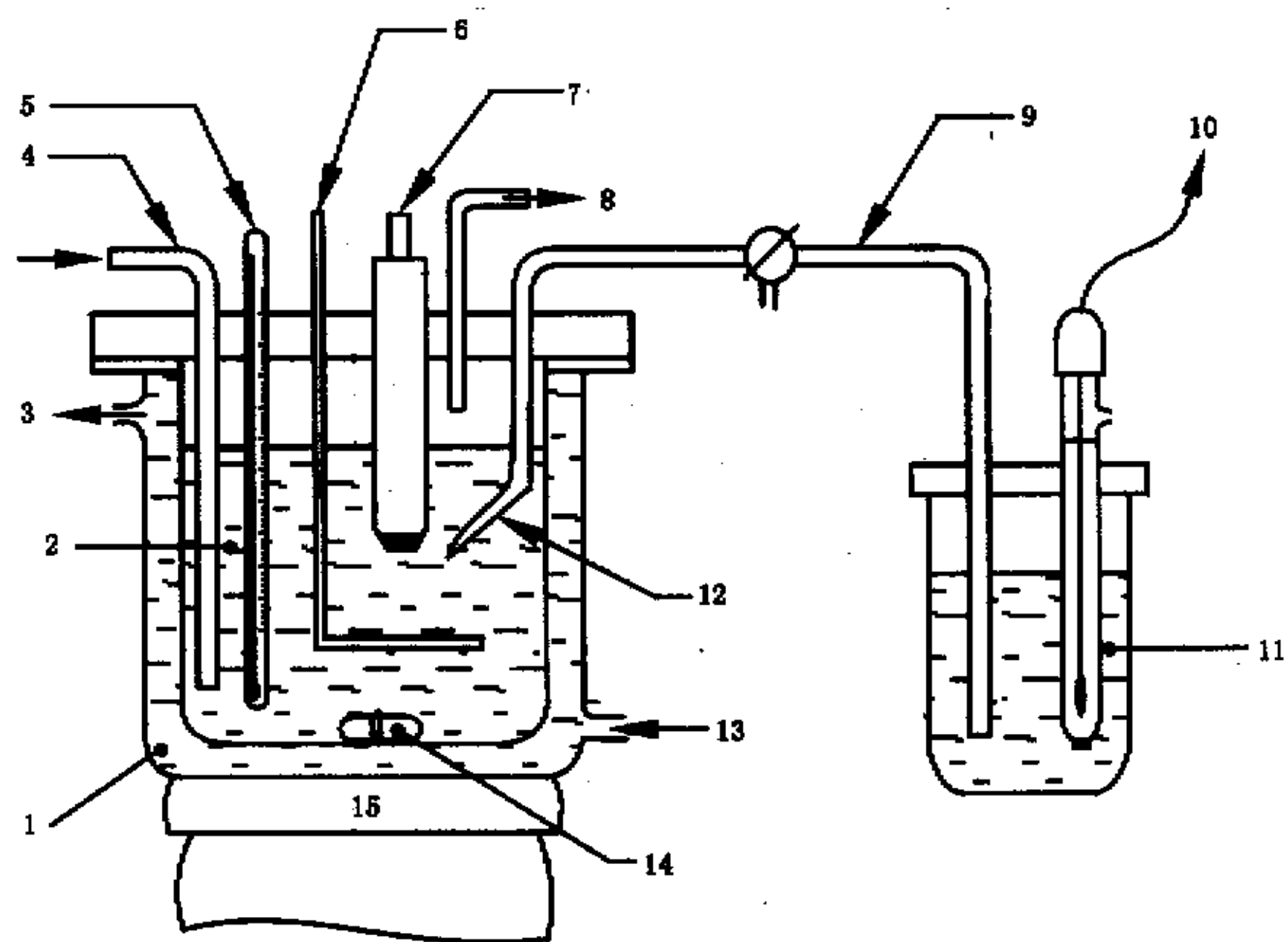
附录 A
(资料性附录)
电化学测量电路简图



- 1——恒电势仪；
- 2——电势测量；
- 3——电流测量；
- 4——工作电极；
- 5——对电极；
- 6——标准电极。

图 A.1 电化学测量电路简图

附录 B
(资料性附录)
电解质池简图



- 1——恒温试验池；
- 2——电极；
- 3——出水口；
- 4——进气口；
- 5——温度计；
- 6——对电极；
- 7——工作电极；
- 8——出气口；
- 9——电解桥；
- 10——标准电极；
- 11——饱和 KCl 溶液；
- 12——Luggin 毛细管；
- 13——恒温进水口；
- 14——磁搅拌棒；
- 15——磁搅拌器。

图 B.1 电解池简图

附录 C

(规范性附录)

电化学试验用电解质示例

C.1 总则

所有化学物质都应分析纯级,溶于高纯度符合 GB/T 6682 的 2 级水中。
制备这些溶液时应注意避免沉淀。

C.2 0.9%氯化钠等渗溶液

C.3 人工唾液(见[2])

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

C.4 人工血浆(见[2])

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

参 考 文 献

- [1] ASTM G5—94 动态电势和静态电势正极极化测量的试验方法
 - [2] AFNOR NF91-141 G 5—94 齿科金属合金的生物降解——电化学试验的标准化
 - [3] ISO 10993-17 医疗器械生物学评价——第 17 部分:根据健康风险评估建立可沥滤物质的允许极限
 - [4] ISO 10271 齿科金属材料——腐蚀试验方法
-