



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1802—2021

增材制造医疗产品 3D 打印钛合金植入物 金属离子析出评价方法

Additive manufacturing medical product—3D printing titanium
alloy implant metal ion precipitation evaluation method

2021-09-06 发布

2022-09-01 实施

国家药品监督管理局 发布



目 次

前言 I

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 样品和试剂 1

5 仪器和设备 2

6 试验方法 2

7 容器验证 3

8 报告 3

附录 A（资料性附录） 测试用多孔钛合金样品剖面示意图 5

附录 B（资料性附录） 容器离子吸附性能考察方法 6

参考文献..... 7

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

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这些专利的责任。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会(SAC/TC 110)归口。

本标准起草单位：中国食品药品检定研究院、天津市医疗器械质量监督检验中心、四川大学(四川医疗器械生物材料和制品检验中心)、北京爱康宜诚医疗器材有限公司、北京大学。

本标准主要起草人：王健、王彩梅、韩倩倩、杨昭鹏、袁墩、李沅、邓翔、郑玉峰、周梦、王春仁、梁洁。

增材制造医疗产品 3D 打印钛合金植入物 金属离子析出评价方法

1 范围

本标准规定了 3D 打印钛合金植入物金属离子析出量的体外测试方法。

本标准适用于 3D 打印多孔结构 Ti-6Al-4V(TC4)植入物的金属离子析出的评价。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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 35351—2017 增材制造 术语

中华人民共和国药典(2020 年版)

3 术语和定义

GB/T 35351—2017 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

离子析出 ion precipitation

样品置于按照 4.3 配置的溶液中,在 6.1 规定的时间和条件下钛、铝、钒、铁四种元素离子的析出。

注: 其他元素:锡、铜、铬、锰、钴、镍、铜、硅、钇参考 GB/T 3620.1—2016 中 3.2 的规定按需测定,不作为必检元素。

4 样品和试剂

4.1 样品

选择测试的样品是经过完整处理的,可以代表最终 3D 打印产品的制备工艺以及结构,其中相同的制备工艺包括相同的工艺类别、工艺参数、加工方向以及后处理等,相同的结构包括相同的孔隙结构、孔隙率、精度以及表面质量等。

测试样品的尺寸为直径 20 mm、高度为 3 mm 的圆形片状结构,样品剖面结构示意图参见附录 A 中图 A.1。

测试样品与最终产品应具有相同的制造、后处理、清洗及灭菌过程。

4.2 空白对照

设置空白对照组,即不含试验材料的浸提介质。在浸提期间,置于与试验材料同样的容器中并采用同样的浸提条件。

4.3 Hank's 人工模拟体液

采用表 1 所列试剂配制 pH 为 7.4 的模拟生理溶液,各试剂均应为优级纯及以上级别,并应不含有 Ti、Al、V、Fe 四种离子,配置后即时使用。

表 1 Hank's 人工模拟体液组成

单位为克每升

NaCl	CaCl ₂	KCl	MgCl ₂ · 6H ₂ O	MgSO ₄ · 7H ₂ O	NaHCO ₃	Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	KH ₂ PO ₄	酚红
8.0	0.14	0.4	0.10	0.10	0.35	0.12	0.06	0.02

4.4 稀硝酸

转移 30 mL 硝酸（质量分数 65%，优级纯及以上级别）至含有 350 mL 纯化水的 500 mL 烧杯中，搅拌并冷却至室温。转移溶液至 500 mL 容量瓶并用纯化水定容至体积，浓度为 5% 左右。

5 仪器和设备

5.1 恒温摇床

恒温摇床，能够在一定范围内校准温度，用于测试的溶液温度保持在 $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ ，转速保持在 (60 ± 2) 转/min。

5.2 pH 计

准确至 ± 0.05 pH。

5.3 推荐仪器

电感耦合等离子体质谱仪 (ICP-MS) 或电感耦合等离子光谱仪 (ICP-OES)。

注：因解决高盐样品的测试问题，涉及不同的技术路线，可根据各自设备供应商提供的解决方案进行试验。如有更佳技术方案，可择优而选。

5.4 容器

容器材料应避免吸附离子或者向溶液释放离子的可能性，应选择内壁光滑的适宜材料作为容器，非金属容器（聚丙烯 PP、聚四氟乙烯 PFA 等）可用于本测试方法。为移除容器所带痕量元素，容器需要在稀硝酸 (4.4) 中浸泡预处理至少 24 h。酸清洗后，用纯化水冲洗容器并干燥。试验时，应将适当体积的浸提介质转入具盖容器中，放入蒸汽压力灭菌锅中灭菌。在释放介质中最长接触时间内 Ti、Al、V、Fe 四种元素的释放量应各自小于 0.01 mg/L。

6 试验方法

6.1 Hank's 人工模拟体液为浸提介质的离子析出试验方法

将符合 4.1 要求的样品放置在符合 5.4 要求的容器中，容器中装有 Hank's 人工模拟体液的溶液，随后在生理温度 $(37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C})$ 范围内进行试验。在规定的时间内（取样时间为 $T=0$ d、2 d、5 d、10 d、15 d、20 d、25 d、30 d、40 d、50 d、60 d、70 d、80 d、90 d。最长浸泡时间为 90 d，前 30 d 可以 ± 1 d，后 60 d 可以 ± 2 d），从容器中取出器械，并重复该过程。同等条件下，制备空白对照液。对所制备的离子析出溶液及空白对照液取样（取出时可适当调整液体酸度，并定容，以利于测试）按照中华人民共和国药典 (2020 年版) 0411 电感耦合等离子体原子发射光谱法或 0412 电感耦合等离子体质谱法进行离子含量分析。

注 1：实际测试时可采用逆向时间制备样品的方式，即从 90 d 时间点开始制样，直至 1 d，最后一次取出进行测试。

以确保测试各个时间点的样品时,各个元素的检出限保持一致。

注2:采用电感耦合等离子体原子发射光谱法时,高分辨率设备可降低多种离子存在带来的谱线干扰。

注3:取样时间点的设置,在首次研究时可采用上述方案,掌握产品释放离子释放规律后,可酌情降低取样时间点的密度。

6.2 样品编号

将每个符合4.1要求的样品分别置于实验容器中,每个时间点设置3个平行样,对样品进行编号。

6.3 加入浸提介质

在超净工作台中精密称量样品质量,并置于容器(5.4)中按照式(1)加入对应体积的Hank's人工模拟体液,密封。加入的液体体积按式(1)计算:

$$V = M \times N \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中:

V ——浸提介质体积,单位为毫升(mL);

M ——测试样品质量,单位为克(g);

N ——体积倍数。

注1:正式试验前,可进行样品与浸提介质适配预实验,以确定适宜的浸提介质加入体积,以至少可完全浸没样品为准。

注2:考虑到各厂家工艺差别,体积倍数可按照各自工艺制备的样品,建议值 N 不小于5,样品质量建议值不小于5g。

注3:试验时并不对每个样品加入液体体积进行一一适配,可先行加入适配预实验确定体积的浸提介质后,进行灭菌操作,而后在超净台中打开样品包装,将其直接浸入已灭菌的浸提介质中,立即密封。

6.4 恒温摇床振荡

将容器置于预热的恒温摇床中,摇床转速设置为60转/min。

6.5 取液及检测

分别在预先设定好的时间点,提取适量试验液,采用5.3推荐的仪器进行Ti、Al、V、Fe离子测定,结果单位换算为微克每升。

注:进行金属离子析出试验时除测试Ti、Al、V、Fe四种离子外,GB/T 3620.1—2016中规定的其他元素:锡、钼、铬、锰、钴、镍、铜、硅、钇可作为杂质元素测定,不作为必检元素。

6.6 结果分析

结合第8章“报告”的要求,进行结果分析。

7 容器验证

5.4和附录B给出了试验用容器本身离子析出和离子吸附情况的说明。

注:此验证宜在首次试验前完成,容器材料本身还可能吸附离子,可参见附录B对所选用容器自行考察,元素回收率范围参见表B.1,经验证后符合要求的容器,可用作试验容器使用,对同材料容器不做反复验证。

8 报告

报告应包含如下内容:

- a) 对试样和对照组的详细描述,包括试样的形状、尺寸、孔隙率等表面状况以及样品的制备工艺及灭菌消毒状态。
- b) 对测量仪器进行描述,包含仪器名称、型号以及仪器的工作条件。
- c) 对测试环境进行描述,包括使用的浸提介质、pH 值、温度和样品浸泡的时间。
- d) 实验过程。
- e) 报告中应体现设备检测限。
- f) 报告应列举各详细结果,包括单次测定值和平均值、离子的释放趋势。

附录 A

(资料性附录)

测试用多孔钛合金样品剖面示意图

测试用多孔钛合金样品剖面示意图如图 A.1 所示。

单位为毫米

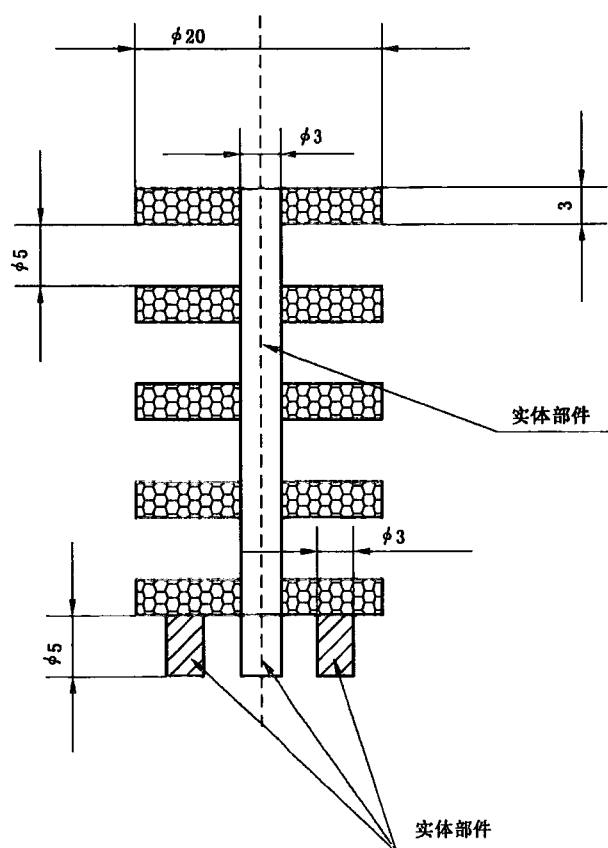


图 A.1 测试用多孔钛合金样品剖面示意图

附录 B (资料性附录)

容器离子吸附性能考察方法

为验证容器选用的合理性,采用加标回收试验验证:测试持续时间至少应等于浸泡测试的时间间隔,以证明金属离子不会由于吸附在容器上导致含量下降。

试验应使用实际用于离子释放测试的容器。如果需要评价几种不同离子,那么可能会涉及多个相关标准。考察流程如下:

- a) 测试中使用的标准溶液应采用可用于 ICP-MS 计量的国家(国际)标准物质。离子峰值的浓度应高于检测极限,溶液中的离子应和离子释放测试过程中的离子保持一致。
- b) 准备充足的标准溶液(可供测试需要)。
- c) 提前将水浴加热到 $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ 。
- d) 准备 12 个洁净的容器,装入适量标准溶液。
- e) 将这 12 个容器在水浴中浸泡 30 d。
- f) 为了防止离子沉积或吸附在容器内壁,向溶液中加入酸,并且其他对照溶液 pH 值应保持在 2~3。
- g) 如有必要,可封装好容器委托第三方做化学检测。
- h) 按式(B.1)计算加标回收率 R :

$$R = (C_2 - C_1) / C_s \quad \dots\dots\dots (B.1)$$

式中:

C_1 ——未加入待测器械的溶液的离子溶度;

C_2 ——加有待测容器的溶液的离子浓度;

C_s ——标准溶液的离子浓度。

如加标回收率在合理范围内,则容器对离子的吸附程度在可接受范围内。

回收率范围见表 B.1。

表 B.1 回收率范围

被测组分含量/(mg/L)	回收率范围/%
>100	95~105
1~100	90~110
0.1~<1	80~110
<0.1	60~120

参 考 文 献

- [1] GB/T 3620.1—2016 钛及钛合金牌号和化学成分
 - [2] 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
 - [3] YY/T 0695—2008 小型植入器械腐蚀敏感性的循环动电位极化标准测试方法
 - [4] ASTM WK52215 New Test Method for Ion Release Evaluation of Medical Implants
 - [5] Technical Considerations for NonClinical Assessment of Medical Devices containing Nitinol (FDA).
 - [6] Current practices in corrosion, surface characterization, and nickel leach testing of cardiovascular metallic implants(FDA).
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
增材制造医疗产品 3D 打印钛合金植入物
金属离子析出评价方法
YY/T 1802—2021

*

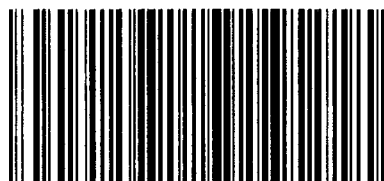
中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100029)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 16 千字
2021 年 9 月第一版 2021 年 9 月第一次印刷

*

书号: 155066 • 2-35835 定价 18.00 元



YY/T 1802-2021



码上扫一扫 正版服务到

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107