



中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXX—XXXX

可降解生物医用金属材料理化特性表征

Characterization of physical and chemical properties of degradable biomedical
metallic materials

点击此处添加与国际标准一致性程度的标识

(征求意见稿)

2020-7-6

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

建议本标准自发布之日起 12 个月实施。

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX 实施

国家药品监督管理局 发布

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这些专利的责任。

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：

本文件主要起草人：

引 言

在临床应用中，非降解金属材料可能存在长期生物相容性或需要二次手术取出的问题，增加患者的痛苦和医疗费用的负担。可降解的高分子材料由于其力学性能相对较低，限制了其在某些领域的使用。可降解生物医用金属材料由于具有可降解性及优异的力学性能，越来越广泛的应用到骨钉、支架、闭合夹等器械中。

目前已发布的金属材料相关标准如GB/T 13810、GB/T 4234等系列标准多是针对非降解的金属材料，而针对某一特定领域器械的产品标准，未对可降解金属材料及器械的理化特性进行评价。可降解金属材料制备的器械在使用过程中会发生降解，随着植入时间的延长，其材料内部的金属或添加物会以离子形式析出，相对于传统材料来说，除力学等使用性能外，更应关注其安全性方面的评价。

在选择可降解金属材料时，首先要考虑材料理化特性是否适用于该器械的使用目的，并结合其临床预期用途设计降解周期，考虑降解过程中具备临床所需的力学性能，以及降解产物的生物学安全性。

可降解生物医用金属材料理化特性表征

1 范围

本文件规定了可降解生物医用金属材料（以下简称可降解金属材料）的理化性能表征的评价指南。本文件适用于对可降解金属材料的理化特性进行表征。

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 6394 金属平均晶粒度测定方法

ASTM G1-03 腐蚀试样的制备、清洗和评价的标准实施规程

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

可降解生物医用金属材料 degradable biomedical metallic materials

一类在体内能逐渐被体液腐蚀而发生降解的生物医用金属材料，其所释放的腐蚀产物能给机体带来恰当的宿主反应，协助机体完成组织修复使命后无残留。

注：基于目前的市场现状，可降解生物医用金属材料主要包括镁、铁和锌金属及其合金。

4 一般要求

4.1 化学成分

可降解金属材料的化学成分宜按照公认的分析方法进行表征，符合其声称要求或相应标准的规定。

注：可降解金属材料的各种成分会随着降解而释放到体内，制造商宜明确各成分的限度值以满足安全性要求。

4.2 表面质量

表面质量（如表面粗糙度、是否存在裂纹、毛边、毛刺等缺陷）会对其使用性能或降解速率产生影响，因此应关注加工过程对金属材料外观和表面粗糙度的影响。

如适用，可在一定倍数的放大镜下观察其表面质量，可降解金属材料的表面不应有污物、裂纹、凹坑、变形、划痕、毛边和毛刺等加工缺陷，其表面粗糙度应满足设计要求。

4.3 内部质量

可降解金属材料内部如存气孔、缩孔或疏松，会影响其材料的降解速率或使用性能。如适用，制造商可选用X射线检查或超声探伤等无损检验方法对材料的内部质量进行检测。

4.4 显微组织

显微组织应均匀，如适用，按GB/T 6394规定的方法，晶粒度应不粗于4级。

4.5 与预期用途相关的性能

可降解医用金属材料应根据其预期用途选择相应的性能指标和试验方法，表1给出了可降解金属材料表征参数和方法举例。

表1 可降解医用金属材料表征参数和方法举例

表征参数	参考标准
硬度	GB/T 231; GB/T 4340; GB/T 230
抗拉强度	GB/T 228.1
断后伸长率	GB/T 228.1
屈服强度	GB/T 228.1
弯曲强度	GB/T 232
弹性模量	ASTM E111
冲击强度	GB/T 229
疲劳性能	YY/T0808; YY/T0663.1; YY/T0663.2 等
核磁共振相容性	YY/T 0987
X 射线不透性	-
注 1：除上述表征参数外，基于可降解金属材料的特殊性，制造商可能还需要考虑自然时效、蠕变和与包装材料相容性等性能表征。	
注 2：“-”表示暂无适宜的参考标准。	

4.6 体外降解的性能表征

4.6.1 总则

体外降解试验宜尽可能的模拟临床使用情况，选择合适的降解周期节点。可以根据实际样品的理化特性，使用途径等，在下列项目中选择合适的方法对降解性能进行表征。如采用体外加速降解试验，宜论证与体内降解试验的关联性。

4.6.2 浸泡液的制备

选择的浸泡液应尽可能与临床使用的情况相同，如适用，可采用附录A.2中给出的浸泡液。

降解终点的设置可基于下列情况：

- a) 达到了基于风险分析后设定的时间；或
- b) 质量损失达到100 %或降解进行到机械试验没有意义或技术上无法进行测量时。

由于试验样品的形状和结构可能会严重影响试验样品的降解动力学，故宜在最终产品或与最终产品的形状和结构相似的样品上进行测试。

在进行体外降解时宜详细记录环境控制参数（温湿度、含氧量等）、模拟浸泡液情况（成分、初始pH值等）、浸泡容器情况（材质、密封状态等）、浸泡状态（浸泡比例、浸泡温度、浸泡液振动或流动情况、浸泡液更换周期等）。

体外降解试验模型宜尽可能的模拟临床使用环境。体外降解的试验设计参见附录A。

4.6.3 外观形貌

使用目视、光学显微镜或扫描电镜等方式观察样品表面形貌，并以图片形式记录明显变化情况。如有需要，可对材料进行更为详细的分析，如能量色散X射线光谱仪（EDX）分析等。

4.6.4 质量损失情况

使用重量法或对降解产物的测定（方法见4.6.6）对质量损失进行表征。其中重量法可用下列公式计算：

$$M_{\text{loss}} = \frac{(M_1 - M_2)}{M_1} \times 100\%$$

式中：

M_{loss} ——质量损失；

M_1 ——原始重量；

M_2 ——试验后重量。

在计算每个降解时间的质量损失时，应明确试验后的重量是否为去除附着物后的重量。

注：去除附着物的方法见ASTM G1。

4.6.5 尺寸变化情况

使用通用或专用量具测量试验周期内的尺寸变化情况并记录。

注：制造商可基于风险评估的理念，明确降解样品的尺寸测量位置。

4.6.6 浸泡液中降解产物的分析

如适用，应使用高灵敏度仪器，如原子吸收（AAS）、电感耦合等离子发射光谱仪（ICP）、电感耦合等离子质谱仪（ICPMS）、X射线光电子能谱（XPS）等，对每个试验周期的浸泡液中的金属离子和固体产物进行定量定性分析。

4.6.7 使用性能

制造商应基于风险分析，对降解后产品使用性能的衰减情况进行表征，其表征方法可参考相应的产品标准。

4.6.8 试验报告

试验报告应包括以下信息：

- a) 样品信息：试验样品金属材料的组成；样品的型号、批或批号、尺寸及是否经过前处理及前处理过程；每种成分使用的分析方法，以百分比的方式记录并报告每种成分的质量分数；
- b) 试验模型，包括模拟浸泡液、浸泡容器、材料浸泡状态、试验温湿度等可能会对试验结果产生影响的信息；
- c) 初始样品清洗方式；
- d) 性能表征：初始时段和各试验时段相应的试验参数或试验过程；
- e) 试验终止的理由；
- f) 不同降解周期后的外观形貌图片。

A

附 录 A

（资料性附录）

体外降解试验设计指南

A.1 体外降解试验模型的建立

在建立体外降解试验模型时，宜尽可能的模拟临床使用情况，可根据临床使用情况选择模拟浸泡液（成分、初始pH值等）、浸泡容器（材质、是否开口等）、材料浸泡状态（浸泡比例、浸泡温度、浸泡液振动或流动情况、浸泡液更换周期等）。

试验时宜根据其浸泡比例，将适量样品置于容器中，用模拟浸泡液浸泡样品，在适宜的温度条件（推荐37℃）放置。确保样品全部浸没在模拟体液中，使样品容器处于规定的降解温度 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 范围内，根据实际情况可选择增加震荡或给定的流速以模拟样品在体内的实际情况。在试验的不同周期，从模拟体液中取出试验样品，并对样品的降解性能进行评价。

体外降解试验模型的建立可基于如下原则：

- a) 体外降解试验中降解速率宜与体内存在一定映射关系；
- b) 模拟液与可降解材料发生的反应机理与体内相似，腐蚀产物尽可能的接近临床实际使用时的腐蚀产物（腐蚀产物定性）；
- c) 定量腐蚀产物浓度（腐蚀产物定量）；

A.2 模拟浸泡液

模拟浸泡液的选择宜尽可能模拟临床环境，明确浸泡液成分组成、初始pH值等信息。模拟浸泡液示例如下：

表A.1 模拟浸泡液示例

浸泡液名称	参考标准
PBS	YYT 0695-2008附录B；中国药典2015版第四部
Ringer's	YYT 0695-2008 附录B
Hanks	YYT 0695-2008 附录B
模拟尿液	YY 0325-2016 附录A
人工胃液	中国药典2015年版 第四部 0921
人工肠液	中国药典2015年版 第四部 通则8004
0.9%氯化钠溶液	中国药典 第四部

除表中所示以外，制造商也可根据产品特性采用其它浸泡液，如模拟血液（SBF）、人工唾液等。

在更换浸泡液时，需注意观察浸泡液的状态，如浸泡液是否浑浊，对于预期在血管内植入的材料，还要关注在体外降解过程中是否存在颗粒脱落现象等。

A.3 试验样品制备

每个试验段每个试验至少检测三个试验样品。在试验之前，可采用适宜方法打磨并清洗试验样品表面以去除油脂等杂质。通常情况下，试样在进行体外降解前应去除加工过程中产生的毛边、毛刺和切削刃口等缺陷，以避免降解发生在非预期的位置。

由于试验样品的形状和结构可能会严重影响试验样品的降解动力学，试验样品与最终产品的形状和结构宜相似。

试验样品进行降解时，每个试验样品宜尽可能放置在试验容器的不同位置或不同容器中，且容器的规格应能使浸泡液完全覆盖住样品，以避免电偶腐蚀，试样之间或试样与容器之间不宜形成导电通路。

A.4 时间点设置

根据样品的预期使用时间设置降解试验时间点，如无特殊要求，通常至少包含5个时间点（包括降解前，即0点）。

A.5 试验过程中异常情况的处理

A.5.1 试验过程中 pH 值的变化

在整个试验期间，每周测试至少两个容器的pH值。如果溶液的pH值超出允许范围，要测量所有溶液的pH值并采用适宜的方法使模拟体液的pH值处于规定范围内。如可采用更换溶液的方法或采用其他适宜方法。

A.5.2 浸泡溶液变浊

试验过程中浸泡溶液变浊现象若不是由材料本身或降解产物所导致的，则可能是微生物污染导致的，这时该试验样品宜弃之；如果浑浊现象是由材料本身或降解产物所导致的，则宜结合 GB/T 16886.9分析是否需对降解产物的安全性进行分析。

A.6 体外降解性能表征

在不同的降解周期后，可以根据实际样品的理化特性、使用途径等，在4.7中合适的方法对降解性能进行理化表征。

由于降解过程中，材料的尺寸会发生变化，可能无法按照如GB/T 228.1中规定的尺寸进行力学性能的试验，因此可制备多个平行样，每个降解周期取出部分样品进行测试以表征材料的使用性能变化趋势。

参 考 文 献

- [1] GB/T 13810 外科植入物用钛及钛合金加工材
 - [2] GB/T 4234 外科植入物用不锈钢
 - [3] GB/T 16886.19 医疗器械生物学评价 第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征
 - [4] GB/T 228.1 金属材料 拉伸试验
 - [5] GB/T 230 金属材料 洛氏硬度试验
 - [6] GB/T 231 金属材料 洛氏硬度试验
 - [7] GB/T 4340 金属材料 维氏硬度试验
 - [8] YY/T 0474-2004 外科植入物用聚L-丙交酯树脂及制品体外降解试验
 - [9] 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
 - [10] YY/T 1565 外科植入物无损检验铸造金属外科植入物射线照相检验
 - [11] ASTM E111 Standard Test Method for Young's Modulus, Tangent Modulus, and Chord Modulus
 - [12] ASTM G31 金属的实验室浸泡腐蚀试验标准实施规程
 - [13] HB 6573 熔模钢铸件用标准参考射线底片
 - [14] 中华人民共和国药典
-