

ICS 11.060.10

C 33

备案号

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXX-XXXX

可降解镁基金属植入物体外降解试验方法

In vitro degradation test method of biodegradable magnesium-based implants

征求意见稿

××××-××-××发布

××××-××-××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：标准化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。

本文件由全国口腔材料和器械设备标准化技术委员会（SAC/TC99）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

本文件为首次制定。

可降解镁基金属植入物体外降解试验方法

1 范围

本文件规定了评价可降解镁基金属（纯镁或镁合金）引导骨再生膜（以下简称镁膜）体外降解行为的方法。

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（包括所有的修订单）适用于本文件。

GB/T 9937 牙科学 名词术语（GB/T 9937-2020，ISO 1942-2009，MOD）

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

GB/T 10123 金属和合金的腐蚀 基本术语和定义（ISO 8044:2020，GB/T 10123-2022，IDT）

YY/T 0529 牙科学 金属材料腐蚀试验方法（YY/T 0528-2018,ISO 10271:2011，IDT）

YY/T 1812 可降解生物医用金属材料理化特性表征

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

中华人民共和国药典(2020年版)

3 术语和定义

GB/T 9937、GB/T 10123、YYT 0529 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1 电解质 electrolyte

通过离子传输电流的介质。

3.2 电化学腐蚀 electrochemical corrosion

因电化学反应，在电解质中发生的腐蚀现象。

3.3 极化曲线测试 polarization test

以电极电位为横坐标，以电极上通过的电流为纵坐标获得的曲线。

3.4 电化学阻抗谱 electrochemical impedance spectroscopy

当电极系统受到一个正弦波形电压(电流)的交流讯号的扰动时，会产生一个相应的电流(电压)响应讯号，由这些讯号可以得到电极的阻抗或导纳。一系列频率的正弦波讯号产生的阻抗频谱，称为电化学阻抗谱。

4 测试方法

4.1 析氢测试

4.1.1 器具

符合 HG/T 3115 的硼硅玻璃容器。

4.1.2 浸泡液的制备

浸泡液的选择宜尽可能模拟评价产品的临床应用环境。明确浸泡液成分组成、初始 pH 值等信息，必要时在制备浸泡液时采用合适的方法灭菌以避免试验过程中微生物的污染。浸泡液推荐采用 0.9%氯化钠溶液（可参考中华人民共和国药典 2020 版 第四部），Hank's 溶液（可参考 YY/T 0695 附录 B），此外，也可根据产品特性采用其他浸泡液，如模拟体液（SBF）、人工唾液（可参考 YY/T 0529）等。

注：根据镁膜材料降解情况选择适宜的模拟浸泡液，若材料降解较慢，推荐选用 0.9%氯化钠溶液，若材料降解适中或较快，推荐选用 Hank's 溶液、模拟体液 SBF 或人工唾液。

4.1.3 试样准备

试验样品宜优先选择待评价的终产品，如终产品的尺寸受限于实验装置无法直接使用时，可选择代表性的部分进行试验，且试样总表面积不小于 1 cm^2 。也可选用专门加工的标准尺寸（ $1\text{cm} \times 1\text{cm} \times 0.2\text{cm}$ ）样品进行试验，试样的原材料、加工工艺和表面处理方式应尽量与终产品一致。

宜设置参照样本，推荐参照样本为纯度 99.95-99.99 wt.% 纯镁材料，其尺寸与试验样品一致，其表面最终经过 2000 目 SiC 砂纸抛光。

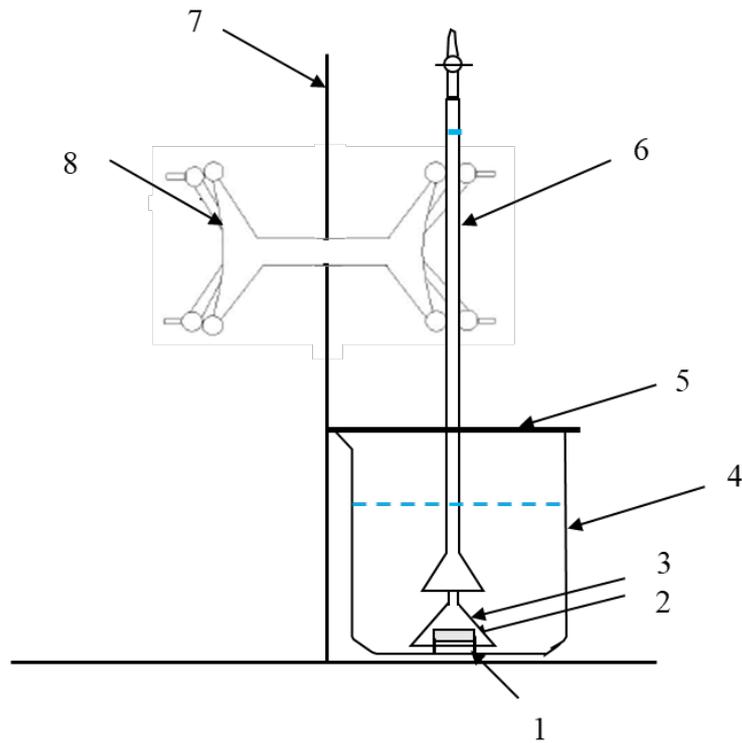
4.1.4 试样数量

每组试验应至少满足五个试样。

4.1.5 测试步骤

图 1 给出了析氢测试装置示意图。

在 $(23^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C})$ 或 $(37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C})$ 的环境下试验。将试样固定在陶瓷基座上，放入烧杯中，试样应不直接接触玻璃容器表面。如果试样由两件或多件构成，则各件之间不能相互接触。在试样上方倒扣一小型塑料漏斗，使漏斗宽口完全遮盖样品，漏斗颈朝上；在烧杯中倒入浸泡液淹没样品，烧杯内浸泡液体积与试样的表面积之比为 40 mL/cm^2 ；将装满浸泡液的酸式滴定管倒置，使漏斗颈部完全插入滴定管管口中。记录初始状态下酸式滴定管中的液面读数（如图 1 中蓝色实线）。试样降解产生的氢气通过漏斗颈进入酸式滴定管，将滴定管内部的溶液排出，导致滴定管中的液面下降，再次记录液面读数（如图 1 中蓝色虚线），通过统计滴定管内溶液排出的体积（即 2 次液面读数的差值）可得试样降解所产生的氢气体积。实验观察至少 14 天，每天固定时间记录液面读数，计算氢气析出体积。



标引序号说明：

- 1——支撑架
- 2——试样
- 3——玻璃漏斗
- 4——烧杯
- 5——盖板
- 6——酸式滴定管
- 7——铁架台
- 8——蝴蝶夹

图 1 析氢测试试验装置示意图

4.2 电化学测试

4.2.1 器具

- 符合 HG/T 3115 的硼硅玻璃容器；
- 三电极电化学工作站；
- 工作电极（试样夹具）；
- 辅助电极：用高纯度的玻璃碳或铂制成；
- 参比电极：饱和甘汞电极（SCE）；
- pH 计：灵敏度为 ± 0.05 pH 单位。

4.2.2 电解质的制备

按照 4.1.2 的规定制备电解质。

4.2.3 试样制备

电化学测试试样应采用导电银胶将试样与铜导线粘贴在一起，以避免断路发生，其他按照 4.1.3 的规定制备试样。

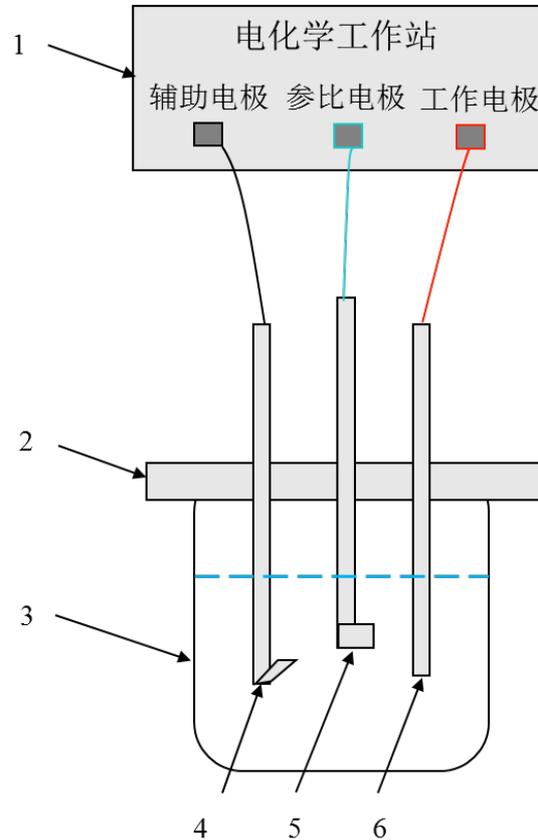
4.2.4 试样数量

每组试验应至少测试五个试样。

4.2.5 测试步骤

4.2.5.1 试验准备

图 2 给出了电化学测试装置示意图。在 ($23^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$) 或 ($37^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$) 环境下试验。将试样固定在工作电极上。在试验容器中加入适量电解质 (见蓝色参考线), 按照示意图将实验装置与电化学测试装置连接好。参比电极与工作电极的距离尽可能接近但不接触, 辅助电极面积较大的横面积与工作电极相对, 随后开始测量程序。



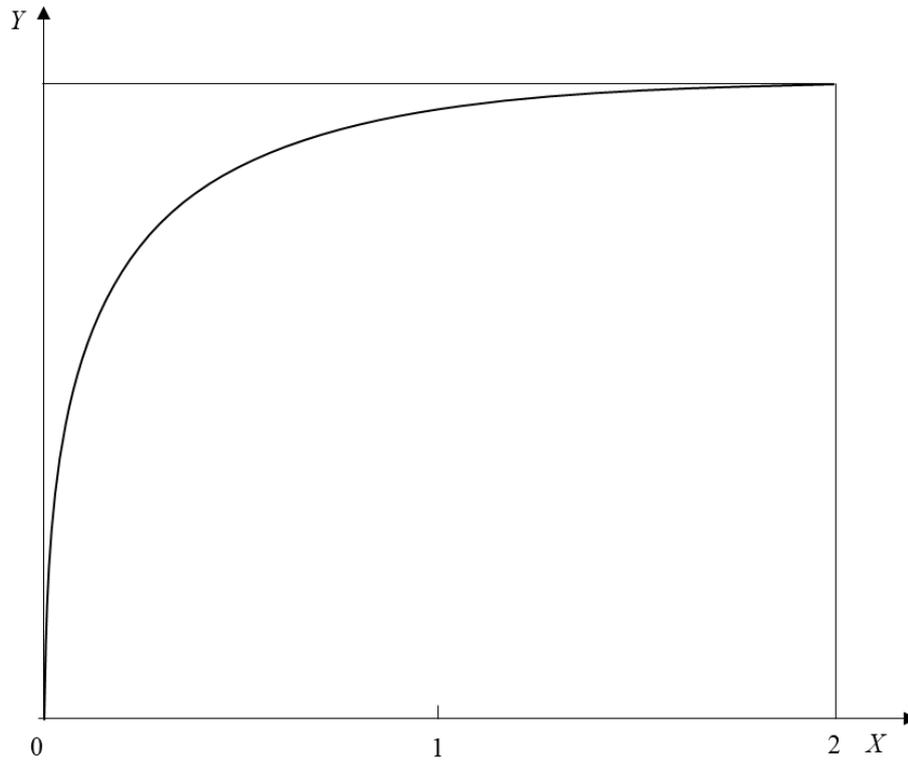
标引序号说明:

- 1——电化学工作站
- 2——容器盖
- 3——试验容器
- 4——辅助电极
- 5——参比电极
- 6——工作电极

图 2 电化学测试装置示意图

4.2.5.2 开路电位测量

打开电化学测试开关和测试软件, 记录开路电位与时间曲线, 一般持续 1 h。如不能满足静止电位小于 $3\text{mV}/\text{min}$ 的要求应延长该时间, 并在报告中记录该时间。在静止电位满足小于 $3\text{mV}/\text{min}$ 的要求后, 利用饱和甘汞电极测量开路电位 (E_{ocp}) (单位: mV)。图 3 给出了电位—时间曲线示例。



标引序号说明:

X ——时间, h;

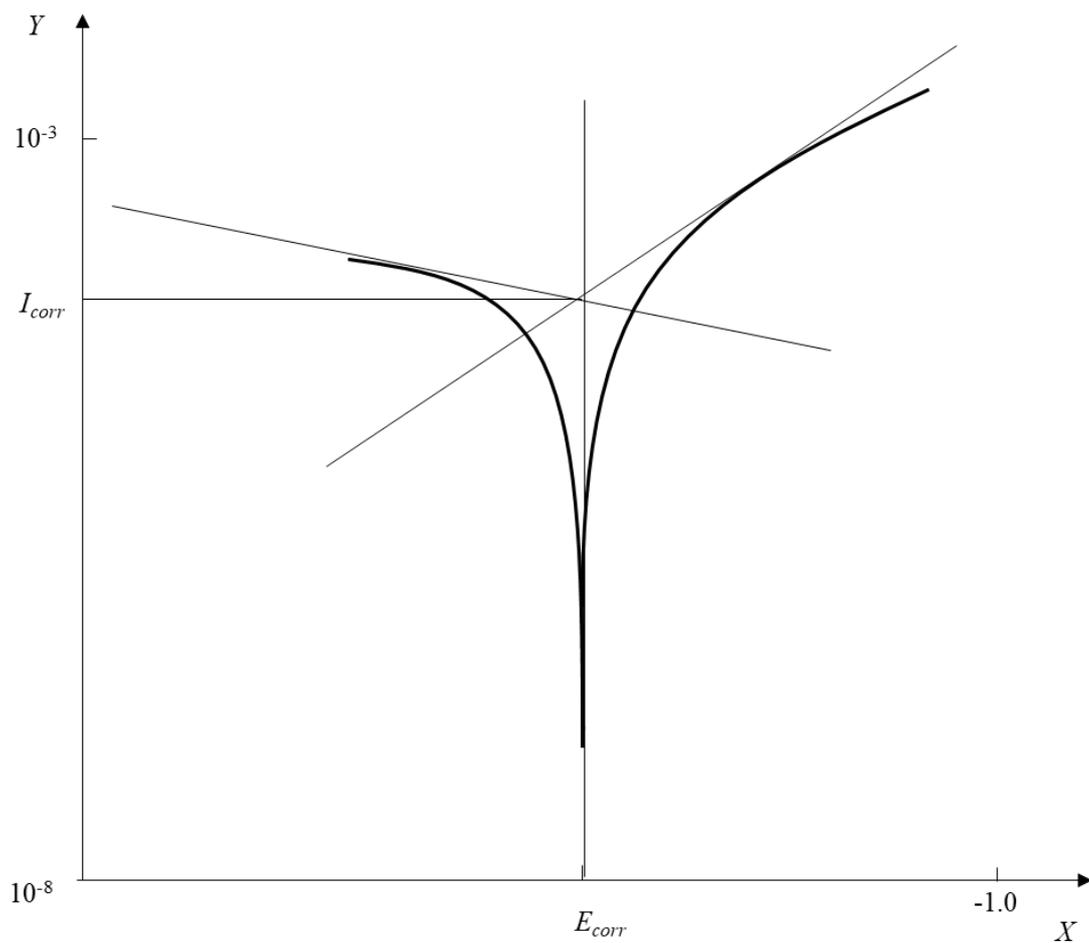
Y ——电位, E_{ocp} , mV。

图 3 开路电位—时间曲线

4.2.5.3 极化曲线测量

设定电化学测试参数: 动电位极化曲线的测试范围为-250 mV(vs.OCP)至+150 mV(vs.OCP), 扫描速度为 1 mV/s。电流密度最低点对应的电位为腐蚀电位 E_{corr} 。

由于极化曲线的阳极测试区域, 随着过电位提高, 试样发生局部腐蚀的概率增大, 甚至会击穿样品, 因此, 镁膜极化曲线测试后需在光学显微镜下观察样品是否被击穿。若样品未被击穿, 腐蚀电流密度 I_{corr} 可根据阳极极化和阴极极化做切线拟合, 两条切线的交点对应的电流密度即为腐蚀电流密度 I_{corr} 。图 4 给出了对应的典型极化曲线及分析示例。若样品被击穿, 则可只对阴极极化曲线进行拟合, 切线与腐蚀电位处垂直线相交, 所得电流密度记作阴极极化电流密度 I_c 。图 5 给出了对应的典型极化曲线及分析示例。



标引序号说明:

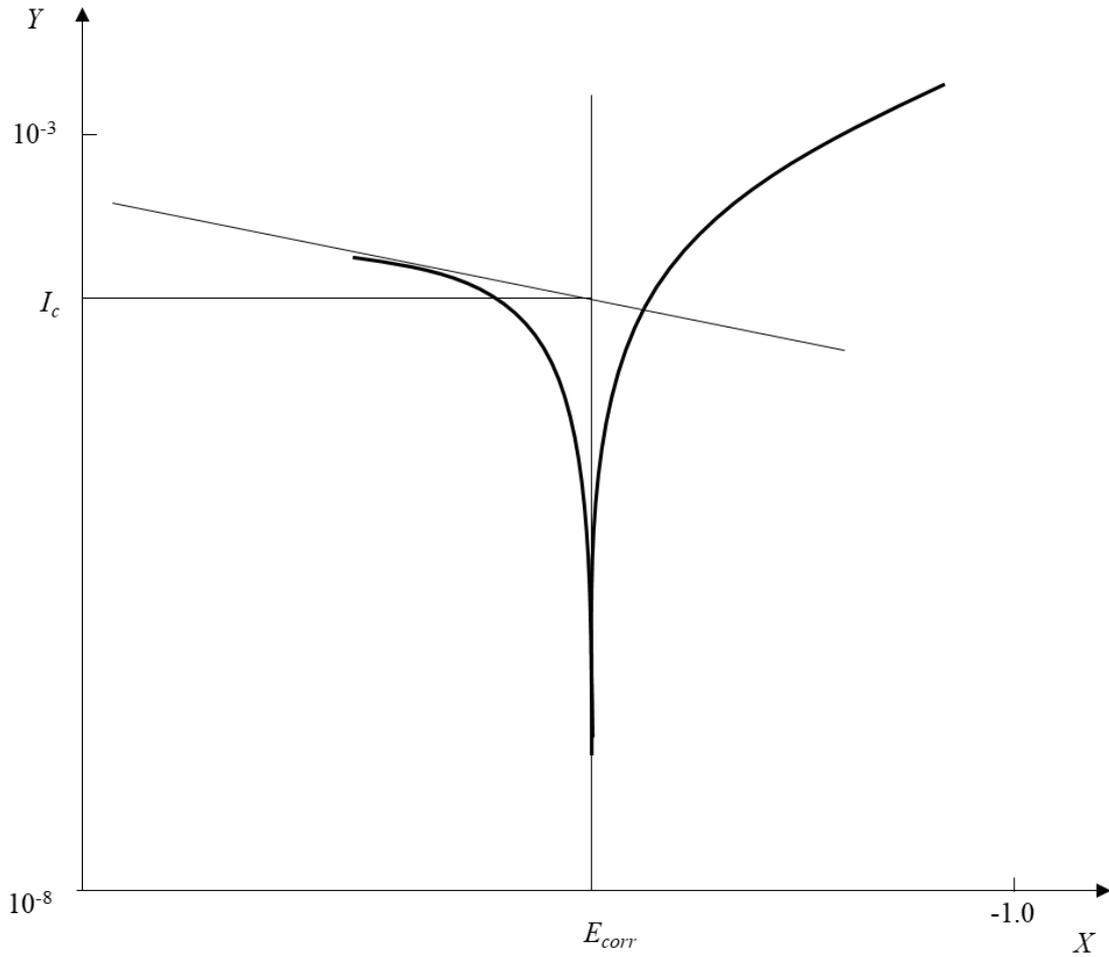
X ——电位, mV;

Y ——电流密度, A/cm^2 ;

E_{corr} ——腐蚀电位, mV;

I_{corr} ——腐蚀电流密度, A/cm^2 。

图 4 极化曲线分析示例 1



标引序号说明:

X ——电位, mV;

Y ——电流密度, A/cm²;

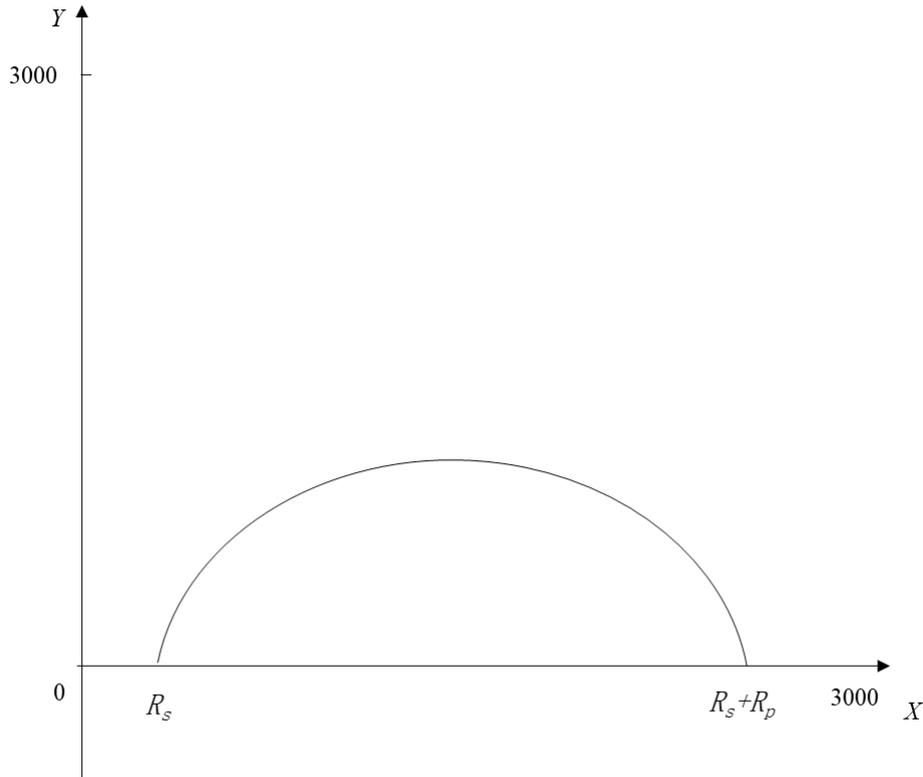
E_{corr} ——腐蚀电位, mV;

I_c ——阴极极化电流密度, A/cm²。

图 5 极化曲线分析示例 2

4.2.5.4 电化学阻抗谱测量

电化学阻抗谱应在幅值为10mV的正弦电压下测试,频率为 1×10^5 Hz至 1×10^{-2} Hz。取高频区域阻抗弧与X轴交点所对应的横坐标值,记作总电阻 $R_s + R_p$ 。图6给出了电化学阻抗谱Nyquist图示例。



标引序号说明：

X ——阻抗实部 Z' , $\Omega \cdot \text{cm}^2$;

Y ——阻抗虚部 Z'' , $\Omega \cdot \text{cm}^2$;

R_s+R_p ——总电阻。

图 6 电化学阻抗谱 Nyquist 图

4.3 失重法测试

4.3.1 试验准备

按照 4.1 的规定准备器具、浸泡液和试验样品。

4.3.2 测试步骤

实验开始之前，使用光学显微镜或扫描电镜观察试样表面形貌，并记录试样表面明显变化情况，如表面缺陷、划伤等。

试验前使用精密电子天平对每个试样称重，记为 M_1 （精确到 0.001g）。把每个试样单独放入合适的玻璃容器（如直径为 16 mm，高 160 mm 的玻璃试管）中，浸泡液体积与材料表面积比例为 40 mL/cm^2 ，适当封闭试管口以防止浸泡液蒸发，同时应保持浸泡液与外界环境相通以保证适当的气体交互。试验在 $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 的环境下进行。在试验第 3、7、14 天时测量浸泡液的 pH 值，过滤收集残余样品和降解碎片，用足量的去离子水冲洗，随后用铬酸溶液（20 g 氧化铬，1 g AgNO_3 和 100 mL 蒸馏水 H_2O ）去除表面腐蚀产物，处理条件为室温下浸泡 10~20 分钟。最后用蒸馏水清洗、吹干表面，称量浸泡后试样的质量，记为 M_2 （精确到 0.001g）。试样失重率的计算参考如下公式。

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

式中：

M_{loss} ，质量损失；

M_1 ，初始质量，克（g）；

M_2 ，腐蚀后质量，克（g）。

注：若试验降解速率较慢，可适当延长观测时间；若关注试样前期降解过程，可适当增加观测时间点。

注：可用光学显微镜或扫描电镜观察试样表面并确定降解产物的成分。如适用，使用适宜的方法和

设备，如原子吸收分光光度计（AAS）、电感耦合等离子发射光谱仪（ICP-OES）、电感耦合等离子质谱仪（ICP-MS）、X射线光电子能谱仪（XPS）对每个测试时间的浸泡液中的金属离子和固体产物进行定性、定量分析。

5 实验报告

实验报告应包含以下信息：

- a) 试样名称；
- b) 对测试程序中所有偏差的说明；
- c) 氢气释放—时间曲线，单位为 $\text{mL}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ；
- d) 相对饱和甘汞电极的开路电位 (E_{ocp})，单位： mV (SCE)；
- e) 极化曲线；
- f) 腐蚀电位 E_{corr} ；
- g) 腐蚀电流密度 I_{corr} 或阴极极化电流密度 I_c ，单位： A/cm^2 ；
- h) 电化学阻抗谱；
- i) 总电阻 R_s+R_p ，单位： $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ；
- j) 腐蚀溶液 pH 值—时间曲线，试样重量损失—时间曲线；
- k) 对腐蚀溶液或试样表面所有重要变化的描述。

注：如果使用与饱和甘汞电极不同的参考电极（SCE），记录的电位值应转换为 mV (SCE)。

参 考 文 献

- [1] ASTM G31-21 《金属的实验室浸渍腐蚀试验》
 - [2] ASTM F3268-18a 可吸收金属体外降解试验的标准指南
-