

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—XXXX

外科植入物 评价可吸收金属植入物的通用 准则和一般要求

Implants for surgery - General guidelines and requirements for assessment of
absorbable metallic implants

(ISO/TS 20721:2020, MOD)

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。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前言	II
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 可吸收金属的考虑因素	2
5 冶金和制造考虑因素	5
6 体外降解特性评价	6
7 生物学评价	7
附录 A（规范性） 吸收、降解和相关术语的命名	9
参考文献	10

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。

本文件修改采用ISO/TS 20721:2020《外科植入物 评价可吸收金属植入物的通用准则和一般要求》。

本文件做了下列编辑性改动：

——用资料性引用的GB/T 42061-2022代替了ISO 13485:2016（见3.4）；

——增加引用了以下资料性文件：

- YY/T 1775.1-2021（见3.1、3.2、7.1、7.4.2）；
- GB/T 5153、GB/T 5154、GB/T 5213、GB/T 13818、GB/T 13821、GB/T 25747（见4.2.1）；
- GB/T 4296、GB/T 5168、GB/T 6394、GB/T 10561、GB/T 13298和YY/T 0512（见4.2.4）；
- GB/T 223、GB/T 4336、GB/T 12689、GB/T 13748和GB/T 20125（见5.2）；
- YY/T 1812（见6.1）；
- GB/T 16886（所有部分）（见6.1、7.1、7.2、7.3、7.4.1）；

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会（SAC/TC110）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

引 言

本文件提供了可吸收金属领域的总体介绍，概述了不同于不可吸收金属的设计考虑，并详细描述了降解过程。

本文件参考ASTM F3160，讨论了可吸收金属的冶金学评价，以及成分和生产过程对最终性能的影响。

本文件参考ASTM F3268，讨论了体外降解腐蚀测试，并说明了测试中环境条件的重要性。

本文件参考GB/T 16886系列标准中的几部分、YY/T 1775.1-2021和ISO/TS 37137-1，讨论了体外和体内的生物学评价。

注：YY/T 1775.1-2021和ISO/TS 37137-1适用于所有可吸收材料，包括金属和聚合物。

本文件可供材料供应商和植入物制造商参考。

本文件不涉及与可吸收金属联用的可吸收聚合物，不论是出于性能调整亦或是药物递送目的。然而，可吸收或不可吸收聚合物涂层，都有可能影响可吸收金属基底的降解过程和性能。ASTM F2902涉及可吸收聚合物。

一些已有的标准涉及特定的可吸收聚合物或金属植入物（例如，ISO/TS 17137涉及可吸收心血管植入物）。

外科植入物 评价可吸收金属植入物的通用准则和一般要求

1 范围

本文件建立了目前公认的评价可吸收金属以及全部或部分使用它们加工而成的植入物的体外和体内性能的方法以及特殊考虑因素。本文件描述了可吸收金属的评价相比于永久性不可吸收植入物（或组件）的不同之处，因为从设计上可吸收金属植入物（或组件）是预期被人体完全吸收的。

本文件提供了关于可吸收金属植入物在材料方面的考虑、体外降解/疲劳表征以及生物学评价的指导。所提供的内容旨在进一步明确这些材料和植入物的评价方法，以增进对关键因素的认识，并降低产生错误或误导性测试结果的可能性。

尽管本文件以及描述的参考标准包含了许多针对现行规程或规范的建议变更或调整，但本文件的目的是补充而非取代目前植入物评价的现行常规做法。

本文件适用于可吸收金属特定属性的整体评价，并未覆盖针对特定应用或植入物的具体考量。因此，必要时需查阅植入物和/或应用相关的具体标准。

本文件不适用于与可吸收金属植入物联用的不可吸收或非金属组件（例如：聚合物涂层、药物、不可吸收金属）。

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/TS 37137-1 医疗器械生物学评价 第1部分：可吸收植入物指南（Biological evaluation of medical devices — Part 1: Guidance for absorbable implants）

ASTM F3160 外科植入物用可吸收金属材料冶金学表征的标准指南（Standard guide for metallurgical characterization of absorbable metallic materials for surgical implants）

ASTM F3268 可吸收金属体外降解测试的标准指南（Standard guide for metallurgical characterization of absorbable metallic materials for surgical implants）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

吸收/吸收性 absorb/absorption

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

[来源：YY/T 1775.1-2021，3.1]

注：附录A提供了关于吸收、降解和相关术语命名规则的进一步解释。

3.2

降解 degrade

某一材料或物质的物理、代谢和/或化学方式分解。

[来源：YY/T 1775.1-2021，3.3]

3.3

降解产物 degradation product

副产物

材料或物质经物理、代谢和/或化学分解后的中间或最终产物。

3.4

植入物 implant

植入性医疗器械 implantable medical device

只能通过医疗或外科手术去除的医疗器械，预期其：

- 全部或部分植入人体或自然腔道中；或
- 替代上皮表面或眼表面；和
- 在术后至少保留 30 天。

[来源：GB/T 42061-2022, 3.6, 有修改]

4 可吸收金属的考虑因素**4.1 概述**

可吸收金属植入物预期会逐渐降解，同时在一定时间内保持足够的机械性能以成功达成临床终点。由于这些植入物是通过腐蚀来实现降解，它们的降解产物应以人体局部和全身能够接受的速率释放。常见的可吸收金属主要由如下三种营养元素之一构成：镁，铁或锌。为了提高诸如强度、延展性、疲劳抗性或腐蚀抗性等性能，通常会向这些基体材料中添加各种合金元素。在某些情况下，可以通过使用非金属涂层或组件增强可吸收金属植入物的整体性能。

相比而言，不可吸收金属植入物（或组件）旨在永久替代丧失的、不足的、被破坏的或患病的生理功能，或支持愈合过程，它们具有耐腐蚀性。这些不可吸收金属植入物的腐蚀速率非常低（甚至可以忽略不计），因此这些金属可以包含一些只留在植入物中，但不会大量渗入体内的有毒或有害的元素。在某些情况下（例如金属对金属的髋关节假体），可能会产生耐腐蚀合金的磨损颗粒，且这些磨损颗粒不可吸收，因此会引发一些不良后果。由于大多数现行标准制定时，主要考虑的是永久性植入物，因此，需要仔细评价这些标准作为可吸收金属测试方法的适用性。

4.2 设计考虑因素**4.2.1 成分****4.2.1.1 概述**

可吸收金属的所有组成部分预期都会直接或间接地暴露于人体组织，从而可能会引发不良的生物反应。因此，在选材时应先充分了解材料的毒理学特性，包括潜在的杂质及其降解产物。随着植入物腐蚀过程的进行，会产生一系列降解产物，包括离子、氧化物、氢氧化物和气体^[29]。而且，除了前面提到的降解产物外，降解过程中也可能会有金属颗粒从植入物中释放出来，导致短暂的机械和生物影响。

人体本身含有的可吸收金属成分，如镁、铁或锌，可以很容易地融入人体的各种生物过程，并通过自然稳态机制去除掉多余的部分。然而在某些生理环境下，这些成分或降解产物，可能会在初始植入部位或者转运后的远处组织中滞留很长时间。因此，全面了解可吸收金属植入物在降解全周期中降解产物发生的变化是很重要的。

4.2.1.2 基体元素

推荐使用人体自身含有的金属元素，例如铁，镁和锌。

应按照7.2进行基体元素的生物相容性评价。

4.2.1.3 合金元素

通常，为了提高诸如拉伸强度或腐蚀速率等性能，会有意地往基体元素中加入合金元素。这些元素可能占整个合金中很大的比例，因此需要高度关注。与很容易被人体排出的基体元素不同，合金元素通常不是营养元素，有时可能在植入部位的组织中滞留很长时间，也可能被人体运送到其他组织进行进一步处理。因此，考虑这些合金元素的降解途径、滞留位置和滞留时间至关重要。

应按照7.2进行合金元素及其化合物（金属相及金属间化合物）的生物相容性评价。

4.2.1.4 杂质

杂质是指并非有意加入合金中，而是通过原材料杂质和/或加工过程引入的元素。在此背景下，杂质包括但不限于微量元素、污染物和非预期元素。通常，杂质的浓度非常低。杂质的主要问题是其对植入物性能和安全性的影响。以镁合金为例，微量的铁、镍或铜可以作为阴极，与阳极的镁形成微电池，

从而显著地降低镁合金的耐腐蚀性能。在所有的金属中，超过一定临界尺寸的夹杂物（例如：氧化物、氮化物或金属间化合物）也会限制植入物的强度和疲劳寿命。应使用适当的风险和质量管理体系以确保杂质含量足够低，从而避免产生不良反应。

GB/T 5153、GB/T 5154、GB/T 25747、ASTM B107/B107M，ASTM B93/B93M，ASTM B90/B90M以及ASM镁及镁合金专业手册，提供了常用镁合金中杂质限值的有用信息。

GB/T 5213、GB 4234.1、ASTM A36和ASTM A314 详述了一些商用铁基材料的杂质限值。

GB/T 13818、GB/T 13821、ASTM B86规定了商用锌合金的杂质限值。

4.2.2 涂层

在某些植入物中，预先进行涂层处理可以改变植入物的腐蚀行为（包括：腐蚀速率、腐蚀均匀性、腐蚀机理以及腐蚀产物）和失效模式。涂层可以采用转化层（氧化/钝化）或者外加物质（例如：聚合物、金属或陶瓷）。在设计体外和体内测试时，需要着重考虑和评价植入物表面涂层的影响。此外，宜考虑涂层、可吸收金属基体以及涂层和/或可吸收金属基体的降解产物之间的潜在相互作用。

4.2.3 不可吸收子组件

一些可吸收金属植入物的子组件可能被设计成永久留在人体内。例如，附加在血管支架上用于增强植入过程中的X光可探测性的钽或铂小标记物。

4.2.4 微观结构

可吸收金属的微观结构几乎对机械性能的所有方面都能产生重大影响。同时，它也会影响腐蚀行为，进而影响生物学反应。机械性能（例如：强度、韧性及延展性）以及腐蚀速率和腐蚀形态，都与金属的微观结构密切相关。对于增材制造组件而言，了解孔隙率也很重要。对于非晶态金属，又称金属玻璃，因其不具备大多数金属中的典型晶体结构，需要特殊考虑。在微纳米尺度上，影响材料性能的五个主要因素为：

- a) 晶粒和亚晶粒（金属中的单个晶粒）的大小和分布；
- b) 晶体结构（晶粒取向）；
- c) 金属间相、夹杂物或孔隙的存在、类型、形态、尺寸、体积分数、相对于基体的取向/共格、化学成分、结构和分布；
- d) 相内（基体相和金属间化合物相）溶质原子浓度；
- e) 晶体结构中缺陷（例如：位错、空位、间隙原子）的浓度和分布。

金属的微观结构取决于化学成分（基体和合金元素）和生产工艺。因此，化学成分相同但生产工艺不同的金属材料，具有不同的微观结构。同理，生产工艺相同但化学成分不同的金属材料，微观结构也不同。关于生产工艺的进一步讨论见5.3。

由于微观结构的一致性对植入物的性能至关重要，因此在生产过程的适当阶段，宜对微观结构的留样进行检查。ASTM F3160提供了关于镁、铁和锌基金属和合金冶金学（和微观结构）表征的重要信息和指南。通常，采用光学（可见光）或电子显微镜观察金属的微观结构。

注：GB/T 4296、GB/T 5168、GB/T 6394、YY/T 0512、GB/T 13298、GB/T 10561、ASTM E407、ASTM E340、ASTM E112、ASTM E1382、ASTM E2627以及ISO 643提供了微观结构样品制备和表征的方法。

4.2.5 植入物设计和功能特性

可吸收医用植入物应在足够长的时间内完成其预期临床治疗，为成功实现临床结果提供支持，同时，还应当有限的时间内被人体吸收和排出，以确保不会因植入物的存在而导致残余并发症或产生显著持久的残留物。植入物应满足临床治疗的预期性能要求，并在组织愈合和重塑期内保持足够的完整性，以避免对植入部位产生不利影响。此外，由合金的化学成分、降解产物以及中间产物导致的生物学反应应在可接收水平；还应评价局部pH值变化、气泡产生、放热以及降解过程中机械性能变化导致的不良反应风险——参见4.2.1、4.3.5以及第7章。

植入物的性能应满足植入时适用的要求。一些关于不同类别植入物特殊性能要求的法规可作为参照。在愈合过程中，植入物应根据临床要求保持适当的性能水平。任何时间点所需达到的性能要求，都宜依据可获得的患者临床判断来确定。

注：4.3.6提供了降解过程中部分机械性能/损失分析的指南。

4.3 吸收过程

4.3.1 概述

金属在人体生理环境中容易被腐蚀。选择不锈钢和钛合金等金属，正是由于它们在人体环境中的稳定性。然而，选用可吸收金属，是由于其在人体内能发生腐蚀分解并被吸收，可以适用特定的用途。

可吸收金属的降解过程可分为三个阶段：

- a) 金属转化（腐蚀）：金属转化成氧化态或离子态；
- b) 氧化物反应：第一阶段形成的氧化物或氢氧化物，可以进一步反应生成复杂的化合物以及诱导形成其他化合物；
- c) 生物吸收/清除：降解产物可以通过生理过程被吸收、分布、代谢和/或排泄，或者残留在组织中。

注：更多信息参见参考文献[48]。

4.3.2 金属转化

可吸收金属在水溶液中通过氧化还原反应发生腐蚀。在可吸收金属降解过程中，金属被氧化，释放的金属离子可以与人体中的电解质形成化合物。对于电化学电位较低的金属（例如镁和锌），主要的还原反应是析氢反应，其中水和金属氧化产生的电子发生反应生成氢氧化物和氢气。铁的电化学电位较高，在生理环境的pH值下，其电子在溶解氧还原反应中被消耗，通常没有气体产物。

对很多植入物而言，植入后即刻的腐蚀速率相对较高，直到形成更稳定的腐蚀层，腐蚀速率会逐渐降低，达到一个相对稳定的状态。

氢气的产生速率和腐蚀速率直接相关。为避免形成气囊或气泡而阻碍组织愈合，宜将腐蚀速率和氢气产生速率控制在氢气可通过组织扩散的速率以下。氢气分子体积较小，扩散速率相对较快，但具体扩散速率会因局部组织类型和扩散水平而异。氢气或氢氧化物的形成也会影响局部组织的pH值。pH值的变化会影响局部组织以及改变金属转化的速率和机理。

可通过光学金相显微镜、扫描电子显微镜中的能量色散X射线分析（SEM/EDX）或X射线显微CT（ μ CT）等各种分析方法确认金属到降解产物第一阶段转化的完成情况。

4.3.3 后续降解反应

由于人体含有复杂的电解质组合，在金属转化过程中最初形成的金属化合物，可以进一步反应形成二次和三次化合物。这些反应取决于植入物周围的特定环境，并且可能因植入部位的不同而异。

一些金属组分在达到最终稳态（从体内排出或作为稳定分子保留在体内）之前会发生多次腐蚀反应。合金中每种元素的降解产物取决于发生腐蚀反应的局部电解质环境，可能包括金属氢氧化物、氧化物，以及后续反应生成的磷酸盐和碳酸盐等化合物。

可吸收金属的最终降解产物可能是氧化物、磷酸盐和钙基的化合物，例如磷灰石。这些化合物在体内非常稳定，只有通过长期的生物代谢途径才能清除。

4.3.4 元素对吸收的影响

当在可吸收金属中加入合金元素时，应考虑降解过程中其对金属微观结构的影响。根据相对溶解度和生产工艺的不同，合金元素在基体中可以以固溶体或金属间化合物的形式存在。

金属的不同组分或化学不均匀区，转化降解产物的速率可能不同。例如，金属间相的腐蚀速率可能比金属基体更快或更慢，这取决于它们的电化学关系^[52, 53]。在某些情况下，可以在设计植入物时利用这种关系适当控制腐蚀速率。

在大部分金属转化以及后续氧化物转化过程发生之后，以金属间相（如果比金属基体更惰性）形式存在的合金元素可能会在植入部位停留时间更长。因此，需要着重考虑合金组分是否能形成更稳定的相，以及这些组分需要在体内存留多长时间才能转化成氧化物或其他降解产物并被吸收。如果时间足够短，这些稳定相可以通过吞噬作用被吸收。如果预计残留时间较长，则宜考虑这些稳定相的存在对生理系统的影响。

4.3.5 生物吸收

可吸收金属转化成降解产物后，降解产物也会通过溶解、细胞吸收、转运或其他机制从植入部位逐渐消失。因此，可吸收金属的主要成分宜由可被人体代谢或排泄的金属元素构成。降解产物也宜同样具有良好的人体耐受性。此外，可吸收金属植入物的降解宜以人体局部和全身均耐受的速率进行。

第7章列举了对降解过程进行生物学评价的适当方法。

4.3.6 机械性能损失

可吸收金属的一个固有特征就是最终失去机械支撑作用，关键在于确保机械支撑的丧失不会过早发生。因此，降解速率和模式需要与植入部位组织的愈合充分匹配，以使该部位能够适应植入物失效。

通常，可吸收金属发生腐蚀的均匀程度不同。均匀腐蚀是材料从暴露的表面发生均匀侵蚀的情况，这种情况总体来说更可取，更容易预测。非均匀腐蚀更难预测，会导致机械性能过早损失，并可能通过以下三种方式之一发生。应力腐蚀开裂是一种即使在相对较低的应力情况下，应力和腐蚀的相互作用仍然会导致材料开裂的现象。腐蚀疲劳与应力腐蚀开裂相关，但包括了循环载荷而非静态载荷。最后，当表面局部区域比周围腐蚀得更快时，会发生点蚀，形成空洞，导致截面积损失和应力集中。

宜在设计开发周期的早期，完成应力腐蚀开裂和腐蚀疲劳可能性的评价，以排除敏感材料。这些现象可能会影响植入物的性能。

注：镁合金腐蚀疲劳的研究进展请参见[54]。

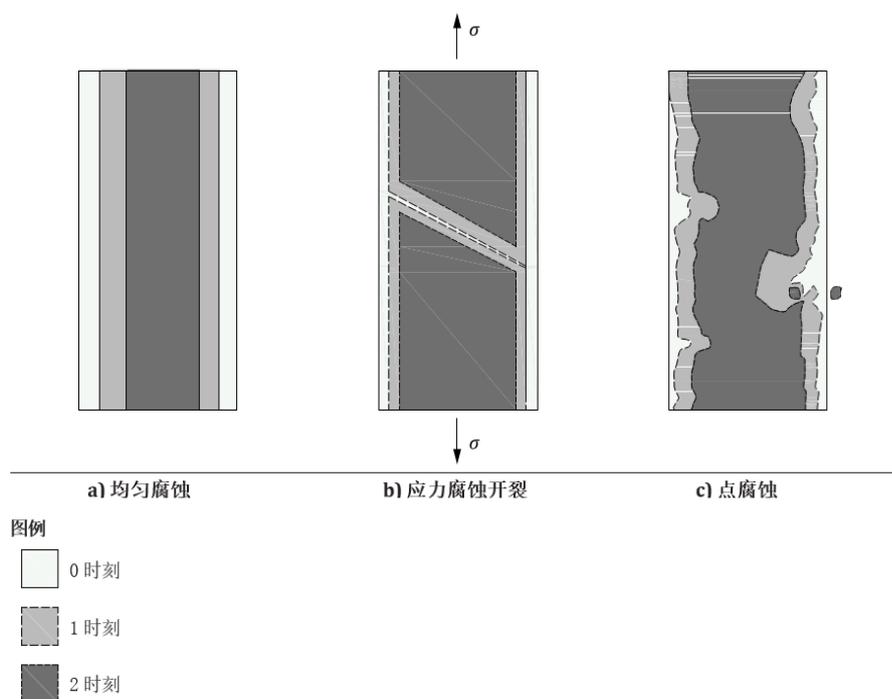


图1 金属腐蚀模式

均匀腐蚀具有相对可预测的机械性能损失速率，但应力腐蚀开裂或点蚀会导致机械性能的过早损失，如图1所示。

5 冶金和制造考虑因素

5.1 概述

评价和表征可吸收金属的冶金学部分时，可参考ASTM F3160的指导。其他参考标准见5.2和5.3的讨论。

5.2 成分

应规定有意添加的合金元素的名义浓度，同时应建立可接受的公差范围，以确保同一批次之内以及多批次之间材料性能的一致性。此外，宜规定允许杂质的最大含量。

注：GB/ 13748(所有部分)、GB/T 12689(所有部分)、GB/T 223(所有部分)、GB/T 4336、GB/T 20125、ASTM A751，ASTM B954和ASTM E536分别提供了铁基、镁基和锌基合金的成分水平定量分析的方法。

5.3 生产过程

5.3.1 概述

可吸收金属的生产过程对其显微结构、机械和腐蚀性能有重要影响。已知影响可吸收金属性能的主要参数在5.3.2至5.3.7中进行讨论。

5.3.2 原材料纯度

所有的原材料都含有杂质。在某些情况下，这些杂质基本可以在熔炼过程中被去除，但仍有一些残留在材料和植入物中。宜评价已知会影响植入物整体性能和安全性杂质的杂质，同时规定可吸收金属生产过程中的阈值。详细信息参见4.2.1.4。

5.3.3 金属熔炼工艺

由于可吸收金属最终会暴露于人体，因此宜仔细考虑熔炼操作的环境以避免引入污染物。可以优化熔炼工艺以最大限度地减少铸造前熔融金属中的杂质。不恰当的熔炼工艺将导致材料的不一致，进而影响植入物的性能。

5.3.4 金属铸造

可使用多种方法凝固或铸造金属。铸造金属的显微结构主要受合金化学和冷却速率的影响。对于由铸造金属制成的可吸收金属植入物，适当控制冷却速率至关重要。然而，大多数植入物都是由铸造金属经热机械处理后制成的。热机械处理而非铸造过程，决定了最终材料的显微结构。

5.3.5 金属热机械处理

挤压、轧制、锻造和拉拔等工艺常用于在调控显微结构并为后续生产工序制备半成品。所有的热机械处理过程都会影响显微结构，因此对于确定可吸收金属和植入物性能至关重要。宜评价影响显微结构的参数，并相应地控制其对可吸收金属性能的影响。在某些情况下（如锌合金），可能有必要评价在常规贮存条件下显微结构的稳定性^[51]。

热机械处理可能会引入加工助剂或污染物到材料中。使用润滑剂的加工方式（如：挤压或拉拔等），会导致润滑剂残留在材料表面或内部。在选择润滑剂种类及设计清洗和监控步骤时需要仔细考虑。机械处理过程中使用的设备也可能引入污染。工具的磨损很常见，因此宜考虑其对材料性能的影响。

5.3.6 金属表面的考虑

表面光洁度的变化会有效地改变表面积大小，进而提高或降低腐蚀速率。建议对表面质量进行表征和控制，以确保性能的一致性。

5.3.7 植入物的清洗，灭菌，包装，贮存和处理

和所有的医用植入物一样，可吸收金属植入物在植入前和/或植入时，通常需要清洗、灭菌、包装、贮存和处理。宜考虑这些过程对植入物总体性能的影响。

注：参考文献[49]和[50]提供了关于灭菌方式对镁合金影响的信息。

6 体外降解特性评价

6.1 概述

评价可吸收金属的体外降解特性时，可参考YY/T 1812、GB/T 16886.15以及ASTM F3268的指导。

6.2 其他考虑因素

在模拟体液中进行的体外降解试验，是了解可吸收金属和可吸收金属植入物腐蚀行为的首要步骤。然而，它并不能替代体内试验。仅使用模拟体液并不能完全复制体内特定部位的复杂环境（例如蛋白质、电解质、细胞、应力、pH值）。体外浸泡和电化学测试方法，适合于比较不同可吸收金属的成分以及批次间的变化，但这些方法不能准确评价体内腐蚀速率。

为了在不同测试时间点和实验室之间获得可重复性结果，应密切控制和监测体外腐蚀试验的条件。影响试验的因素包括：电解液成分、环境与电解液的气体交换、环境气压、试验过程中电解液成分的变化、生物污染、试验的温度控制、试验过程中电解液pH值及其变化、电解液在试样表面的流动以及腐蚀产物的积累。应使用合适的参比材料作为试验对照。

在腐蚀试验中施加与应用部位相关的机械载荷（无论是静态还是动态的），通常有助于评价材料对应力腐蚀开裂或腐蚀疲劳的敏感性，如4.3.6所述。

ASTM F3268中描述了评价体外腐蚀测试结果的各种方法，包括质量损失、析氢法、腐蚀产物分析、金属离子释放或通过影像学方法（如超声检查、显微断层摄影术或磁共振成像）测量体积损失。由于剩余金属样品上积累了非金属腐蚀产物，分析可能会有些复杂。当可吸收金属的金属部分已完全转化成腐蚀产物时，可以认为与机械性能相关的植入阶段已经完成。通过足够的体外和体内试验数据，可以计算出体外-体内降解的相关系数。

7 生物学评价

7.1 概述

YY/T 1775.1-2021和ISO/TS 37137-1中提供了关于如何使用GB/T 16886.1对可吸收金属和植入物进行体内和体外生物学评价的指南，有助于对可吸收金属植入物开展适当的生物学评价。

注：生物学评价指的是GB/T 16886系列测试，不包括其他临床前植入物性能或安全性的研究的指导。当对可吸收金属进行生物学评价时，可参考YY/T 1775.1-2021和ISO/TS 37137-1中的指南。YY/T 1775.1-2021和ISO/TS 37137-1提供了对可吸收植入物（无论是金属、聚合物和/或生物基成分）进行生物学评价时的一般考虑。

7.2 降解产物的生物相容性

降解产物和杂质的毒理学评价宜遵循GB/T 16886.17的建议，并考虑降解动力学。可使用体内植入和/或安全性研究来评价降解产物的局部和全身生物学反应。

7.3 体外生物学评价

在理想情况下，体外生物学测试系统宜反映出预期植入部位的生理环境。然而，这在实践中通常是不可能的，因此宜采用标准的体外生物相容性测试方法（例如测试细胞毒性的GB/T 16886.5）进行测试。不过宜注意，常规的生物学测试可能只针对植入物降解前的状态（例如刚被生产出）。

注1：由于可吸收金属体外或体内腐蚀过程中预期会释放离子降解产物，因此从具有有限pH缓冲能力的体外细胞培养环境中得到的结果，可能可以也可能不可以反映出由pH变化而引起的体内反应。同理，对于静态体外测试系统，如果降解产物导致渗透压发生变化，那么在体内暴露期间就有可能产生也可能不会产生体外毒性信号。

注2：关于镁合金体外生物学测试的更多信息见参考文献[55]。杂质元素安全性评价的更多信息见参考文献[46]。

7.4 体内生物学评价

7.4.1 生物相容性终点研究

对大部分植入物而言，需要在适当的动物模型上进行体内评价，以确保植入物在整个降解过程中实现预期性能并且不产生不良生物反应。关于进行体内生物植入评价时适当考虑和评价方法的指南，可参考GB/T 16886.6和其他相关部分。

采用GB/T 16886系列标准对可吸收金属或植入物进行生物学评价时，所需特殊注意事项的通用指南，见ISO/TS 37137-1。为了确保能收集到有用的数据，合理选择取出或分析时间点至关重要。这些时间点宜和植入物类型和应用相匹配，并且宜考虑预期的组织反应和金属吸收时间。

7.4.2 安全性和植入物性能的动物研究

关于植入物安全性和性能相关的特定评价不在本文件的范围内，制造商宜参考其他相关的标准了解具体要求。

注：例如，YY/T 1775.1-2021和ISO/TS 17137提供了关于可吸收心血管植入物的指南。

附录 A

(规范性)

吸收、降解和相关术语的命名

自20世纪70年代第一种聚乙交酯基的缝线在美国商业化以来，由可水解的 α -羟基聚酯制成的合成聚合物被称为“可吸收”。当时，聚乙交酯（DEXON—Davis and Geck）和聚（乙交酯-丙交酯）共聚物（VICRYL—Ethicon）基的缝线都被美国药典（USP）和美国食品药品监督管理局（US-FDA）归类为“可吸收外科缝线”，这一命名沿用至今。和“不可吸收外科缝线”不同，合成的乙交酯-丙交酯和胶原蛋白基的缝线会发生水解和/或酶促断链反应，产生的降解产物可以被人体吸收。自该命名以来，“可降解”和“可吸收”等其他术语已被用来可互换地描述可吸收植入物，前缀“生物”常被用于这些术语。

基于历史用法和监管先例，本文件优先使用术语吸收/可吸收/吸收来描述可植入的合成可水解聚合物和器械。由于任何降解副产物——无论是蛋白质类的或离子类的——都固有地会被人体组织吸收，这些术语也同样的适用于天然聚合物（例如胶原蛋白）和预期在体内会发生腐蚀的金属。避免使用前缀“生物”，因为在植入物应用的背景下它是多余的。

避免使用“再吸收”及其衍生词，因为它们是公认的医学术语，通常用于描述动态组织找那个存在的自然吸收过程，如破骨细胞驱动的骨重塑过程。

当明确提到可植入器械或原材料时，避免使用“可降解”及其衍生词，因为这些术语通常广泛地用于描述其他和医疗器械应用无关的自然过程，这些过程会有意或无意地导致材料分解为化学和/或颗粒物。然而，当明确提到可吸收材料或可植入器械的分解过程时（例如断链、腐蚀），使用“可降解”及其衍生词被认为是可接受的（例如“可吸收植入物通过水解降解”，或者“可吸收聚乙交酯在挤压过程中易发生热降解”）。

由于可吸收的各种替代术语历史上在外科学内部和外部被互换使用（但有时可推断出差异），因此本文件用户需注意在对已发表文献进行有效检索时，应包括所有用于可吸收植入物或材料的潜在术语。这些术语包括但不限于：

- 可吸收及其衍生词；
- 生物可吸收及其衍生词；
- 可降解及其衍生词；
- 生物可降解及其衍生词；
- 可再吸收及其衍生词；
- 生物可再吸收及其衍生词。

参 考 文 献

- [1] GB/T 223(所有部分) 钢铁及合金
- [2] GB/T 4296 变形镁合金显微组织检验方法
- [3] GB/T 4336 碳素钢和中低合金钢 多元素含量的测定 火花放电原子发射光谱法(常规法)
- [4] GB/T 5153 变形镁及镁合金牌号和化学成分
- [5] GB/T 5154 镁及镁合金板、带材
- [6] GB/T 5168 钛及钛合金高低倍组织检验方法
- [7] GB/T 5213 冷轧低碳钢板及钢带
- [8] GB/T 6394 金属平均晶粒度测定方法
- [9] GB/T 10561 钢中非金属夹杂物含量的测定 标准评级图显微检验法
- [10] GB/T 12689(所有部分) 锌及锌合金化学分析方法
- [11] GB/T 13298 金属显微组织检验方法
- [12] GB/T 13748(所有部分) 镁及镁合金化学分析方法
- [13] GB/T 13818 压铸锌合金
- [14] GB/T 13821 锌合金压铸件
- [15] GB/T 16886(所有部分) 医疗器械生物学评价
- [16] GB/T 20125 低合金钢 多元素的测定 电感耦合等离子体发射光谱法
- [17] GB/T 25747 镁合金压铸件
- [18] GB/T 42061-2022 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求
- [19] YY/T 0512 外科植入物 金属材料 $\alpha+\beta$ 钛合金棒材显微组织的分类
- [20] YY/T 1775.1-2021 可吸收医疗器械生物学评价 第1部分: 可吸收植入物指南
- [21] YY/T 1812 可降解生物医用金属材料理化特性表征
- [22] ISO 643 Steels - Micrographic determination of the apparent grain size
- [23] ISO 11737-1 Sterilization of health care products - Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products
- [24] ISO 11737-2 Sterilization of health care products - Microbiological methods - Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process
- [25] ISO 11737-3 Sterilization medical devices - Microbiological methods - Part 3: Guidance on evaluation and interpretation of bioburden data
- [26] ISO/TS 17137 Cardiovascular implants and extracorporeal systems - Cardiovascular absorbable implants
- [27] ISO 19227 Implants for surgery - Cleanliness of orthopedic implants - General requirements
- [28] ISO/TS 37137-2 Cardiovascular biological evaluation of medical devices - Guidance for absorbable implants - Part 2: Standard guide for absorbable metals
- [29] ANSI AAMI ST72 Bacterial endotoxin - Test methods, routine monitoring and alternatives to batch testing
- [30] ASTM A36 Standard specification for carbon structural steel
- [31] ASTM A314 Standard specification for stainless steel billets and bars for forging
- [32] ASTM A751 Standard test methods, practices, and terminology for chemical analysis of steel products
- [33] ASTM B86 Standard specification for zinc and zinc-aluminum (ZA) alloy foundry and die castings
- [34] ASTM B93/B93M Standard specification for magnesium alloys in ingot form for sand castings, permanent mold castings, and die castings
- [35] ASTM B90/B90M Standard specification for magnesium-alloy sheet and plate

- [36] ASTM B107/B107M Standard specification for magnesium–alloy extruded bars, rods, profiles, tubes, and wire
- [37] ASTM B954 Standard test method for analysis of magnesium and magnesium alloys by atomic emission spectrometry
- [38] ASTM E112 Standard test methods for determining average grain size
- [39] ASTM E340 Standard practice for macroetching metals and alloys
- [40] ASTM E407 Standard practice for microetching metals and alloys
- [41] ASTM E536 Standard Test Methods for Chemical Analysis of Zinc and Zinc Alloys
- [42] ASTM E1382 Standard test methods for determining average grain size using semiautomatic and automatic image analysis
- [43] ASTM E2627 Standard practice for determining average grain size using electron backscatter diffraction (EBSD) in fully recrystallized polycrystalline materials
- [44] ASTM F2902 Standard Guide for Assessment of Absorbable Polymeric Implants
- [45] U. S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, Biological Response to Metal Implants. Washington, DC. 2019
- [46] U. S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, Q3D Elemental Impurities:Guidance for Industry. Washington, DC.2015
- [47] Avedesian M , Baker H .ASM specialty handbook–magnesium and magnesium alloys[J]. 1999. DOI:http://dx. doi. org/.
- [48] Y. F. ZHENG, X. N. GU, F. WITTE. Biodegradable metals[J]. Materials Science & Engineering, R. Reports: A Review Journal, 2014, 771–34. DOI:10.1016/j.mser.2014.01.001.
- [49] JAN–MARTEN SEITZ, KELLY COLLIER, ERIC WULF, et al. The Effect of Different Sterilization Methods on the Mechanical Strength of Magnesium Based Implant Materials[J]. Advanced Engineering Materials, 2011, 13(12):1146–1151. DOI:10.1002/adem.201100074.
- [50] JOHNSTON SEAN, SHI ZHIMING, HOE CHERILYN, et al. The influence of two common sterilization techniques on the corrosion of Mg and its alloys for biomedical applications[J]. Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials., 2018, 106(5):1907–1917. DOI:10.1002/jbm.b.34004.
- [51] JIN, HUALAN, ZHAO, SHAN, GUILLORY, ROGER, et al. Novel high–strength, low–alloys Zn–Mg (< 0.1 wt% Mg) and their arterial biodegradation[J]. Materials science & engineering, C. Materials for Biological applications, 2018, 8467–79. DOI:10.1016/j.msec.2017.11.021.
- [52] CIHOVA, MARTINA, SCHMUTZ, PATRIK, SCHAUBLIN, ROBIN, et al. Biocorrosion Zoomed In: Evidence for Dealloying of Nanometric Intermetallic Particles in Magnesium Alloys[J]. Advanced Materials, 2019, 31(42):1903080.1–1903080.10. DOI:10.1002/adma.201903080.
- [53] J. HOFSTETTER, M. BECKER, E. MARTINELLI. High–Strength Low–Alloy (HSLA) Mg–Zn–Ca Alloys with Excellent Biodegradation Performance[J]. JOM, 2014, 66(4):566–572. DOI:10.1007/s11837-014-0875-5.
- [54] Singh Raman R. K., Resistance of Magnesium Alloys to Corrosion Fatigue for Biodegradable Implant Applications: Current Status and Challenges. Materials. 2017, 10, pp 1316–1327
- [55] Jung O , Smeets R , Hartjen P , et al. Improved In Vitro Test Procedure for Full Assessment of the Cytocompatibility of Degradable Magnesium Based on ISO 10993–5/–12[J]. International Journal of Molecular ences, 2018, 20(2). DOI:10.3390/ijms20020255.

