

# T/CSBM

团 体 标 准

T/CSBM 0011—2021

---

## 医用钛合金植入物金属离子析出评价方法

In Evaluation Method of Metal Ion Release in Medical Titanium Alloy Implants

2021 - 04 - 26 发布

2021 - 10 - 01 实施

---

中国生物材料学会 发布

## 目 次

前言 .....	II
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	1
4 方法原理 .....	1
5 样品和试剂 .....	2
6 仪器和设备 .....	3
7 试验方法 .....	4
8 容器验证 .....	5
9 报告 .....	5
附录 A（资料性） 容器离子吸附性能考察方法 .....	6
参考文献 .....	7

## 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。

本文件由中国生物材料学会提出。

本文件由中国生物材料学会团体标准化技术委员会归口。

本文件起草单位：中国食品药品检定研究院、深圳市药品检验研究院（深圳市医疗器械检测中心）、北京航空航天大学、北京大学深圳研究院、四川大学、华南理工大学。

本文件主要起草人：王健、王书晗、李岩、盛立远、袁曦、徐欣荣。

本文件首次发布。

# 医用钛合金植入物金属离子析出评价方法

## 1 范围

本文件规定了医用钛合金植入物金属离子析出评价方法的术语和定义、方法原理、样品和试剂、仪器和设备、试验方法、容器验证和报告。

本文件适用于加工过程中引入合金化元素（铌、锆、锡、钼、镍、铝等）制备的钛合金植入物的金属离子析出的评价，具有相似评价要求的新型医用合金材料及其植入物产品可部分参考本文件。

## 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 6682—2008 分析实验室用水规格和试验方法

GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照材料

YY 0647—2008 无源外科植入物 乳房植入物的专用要求

## 3 术语和定义

GB/T 6682—2008和GB/T 16886.12界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

#### 医用钛合金 Medical titanium alloy

用于制造植入人体内的医疗器件、假体或人工器官和辅助治疗设备的钛合金。主要有Ti-6Al-4V、Ti-5Al-2.5Sn等合金，还包括弹性模量与人体骨组织接近的低弹性模量钛合金，主要成分包含铌(Nb)、锆(Zr)、钽(Ta)、钼(Mo)、锡(Sn)等合金化元素，如：Ti-24Nb-4Zr-8Sn、Ti-20Zr-10Nb-4Ta、Ti-3Zr-2Sn-3Mo-25Nb等。它们具有比强度高、力学性质接近人骨，强度优于普通纯钛，还具有耐疲劳、耐腐蚀及生物相容性优良等特点。

### 3.2

#### 离子析出 Ion release

样品置于按照5.2.1配制的溶液中，在本文件8规定的时间和条件下铌(Nb)、锆(Zr)、钽(Ta)、钼(Mo)、锡(Sn)等合金化元素离子及砷(As)、汞(Hg)、铬(Cr)、铅(Pb)、镉(Cd)、钡(Ba)等有害元素的析出。

注1：测试合金化元素种类应按照医用钛合金的成分构成进行选择，不仅限于铌(Nb)、锆(Zr)、钽(Ta)、钼(Mo)、锡(Sn)。

注2：砷(As)、汞(Hg)、铬(Cr)、铅(Pb)、镉(Cd)、钡(Ba)等有害元素有专门要求时，经供需双方协商后进行测试。

## 4 方法原理

试样处理后，待测液经雾化由载气送入电感耦合等离子体炬焰中，在等离子体的高温作用下，使样品去溶剂化、原子化、离子化后进入质谱仪，质谱仪根据质荷比对物质进行定性。对于一定的质荷比，其信号强度CPS（counter persecond）与试样提取液中待测元素的浓度成正比，通过测定CPS值来测定试样提取液中各待测元素的含量。

## 5 样品和试剂

### 5.1 样品

#### 5.1.1 要求

5.1.1.1 选择测试的样品是经过完整处理的，可以代表最终产品制备工艺的，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表面质量和结构等。

5.1.1.2 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。

5.1.1.3 如器械成品适宜用于离子析出试验应使用其直接作为测试样品进行试验。

#### 5.1.2 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（或设备）中并采用同样的浸提条件。

#### 5.1.3 测试样品

测试样品可为植入物产品（如：骨钉、骨板、种植体、牙弓丝等），亦可采用相同工艺条件下制备的标准件（在植入体大小与浸提方式不易匹配的情况下），其原则为：在设定的浸提条件下（如置于特定的溶出设备中）能够稳定固定于所在容器或特定夹具中，不会因任何浸提条件产生肉眼可见的随机位移。取样质量与添加浸提介质的比例按照GB/T 16886.12的相关规定进行。

注1：容器可选用离心管等普通容器，亦可根据特别需要进行定制专门固定器械的夹具。

注2：目前已出现用于医疗器械植入物产品溶出释放性能评价的专用设备，如适用，宜采用此类设备进行离子溶出性能的评价，并明确规定必要的工作条件。

### 5.2 试剂

#### 5.2.1 浸提介质

5.2.1.1 浸提介质的选择可根据器械使用部位进行调整，例如：牙弓丝应采用人工唾液，与血液直接接触的样品如支架产品宜采用近似人体血液成分的模拟体液作为浸提介质，本文件的 Han's 模拟体液仅为其中的一种，宜酌情选用其他适宜的多种浸提介质。YY 0647—2008 附录中体外方法评估乳房植入物的硅胶扩散试验中所列模拟体液（SBF）提供了详细的配制方法可供参考。表1所列为 pH=7.4 的模拟生理溶液。

5.2.1.2 配制浸提介质的各试剂均应为优级纯及以上级别，浸提介质中待测元素离子浓度应低至无法影响溶出试验相关离子析出的水平或低于方法检测限，配制后即时使用。

表1 模拟生理溶液中的固体成分（g/L）的含量

溶液成分	含量
NaCl	8.0
CaCl <sub>2</sub>	0.14

表1 模拟生理溶液中的固体成分（g/L）的含量（续）

溶液成分	含量
KCl	0.4
MgCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	0.10
MgSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	0.10
NaHCO <sub>3</sub>	0.35
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O	0.12
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.06
酚红	0.02

### 5.2.2 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。

### 5.2.3 试验用水

试验用水应符合GB/T 6682—2008中规定的三级及以上级别的规定。

## 6 仪器和设备

### 6.1 溶出设备

#### 6.1.1 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±2)℃，转速保持在(60±2) r/min。

#### 6.1.2 其他溶出设备

6.1.2.1 按照评价对象选用的其他溶出设备宜按需规定符合相应的试验需求，如规定液体流速、浸提方式、振摇频率、温度、样品固定方式、取样方式等必要技术参数，并明确体现在实验报告中。

6.1.2.2 可根据自身实际条件选择使用或采用本文件基础的摇床法进行医用钛合金植入物金属离子析出的评价工作。

### 6.2 pH计

分辨率为±0.05pH。

### 6.3 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：解决高盐样品的测试问题，涉及不同的技术路线，请参考各自设备供应商提供的应对方法，标准中不便赘述列出。且不排除各方在该领域出现更佳的技术方案，可择优而选。

### 6.4 容器

容器材料应当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，如：非金属容器[聚丙烯（PP），聚四氟乙烯（PFA）等]。为移除容器所带痕量元素，容器需要在稀硝

酸（5.2.2）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存储于具盖容器中，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该种医用钛合金的合金化元素的释放量应各自小于0.01 mg/L。

注：此验证需测试机构在试验前完成验证，容器材料本身还可能吸附离子，相关考察方法可参见附录A对所选用容器自行考察，但无须作为测试报告的正式内容出现，经验证后符合要求的容器，即可作为试验容器使用。

## 7 试验方法

### 7.1 一般要求

进行金属离子析出试验时除测试该种医用钛合金的合金化元素离子外，砷、汞、镉、铅、铬、钡等有害元素，可不作为必检元素。

### 7.2 离子析出试验方法

将符合5.1要求的样品放置在符合6.4要求的容器中，容器中装有5.2.1规定的浸提介质，随后在7.1规定的设备条件和试验条件下，进行试验。在生理温度（37±2）℃范围内，在规定的时间内（如：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；还可根据实际情况采用加速试验，加速试验的依据应在试验方案和实验报告中明确给出），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（必要时采用0.22 μm滤器过滤），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2015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：整个试验过程中，若发现三个以上取样时间溶出液元素变化趋于平缓，含量差异在5%~10%之间，可酌情停止析出试验。

注3：使用7.2.2规定的设备时，可能离子析出试验的取样方式会发生一定的改变，宜按照实际情况进行必要的说明，并将试验细节体现在测试报告中。

#### 7.2.1 样品编号

将每个符合5.1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。

#### 7.2.2 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（6.4）中按照下述公式加入对应体积的浸提介质，密封。加入液体体积的计算公式如（1）所示：

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

式中：

$V$ ——浸提介质体积/mL；

$M$ ——测试样品质量/g；

$N$ ——体积倍数。

注1：正式试验前，可做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，应同时符合GB/T 16886.12的要求，可完全按照其浸提比例执行；

注2：考虑到各厂家工艺差别，体积倍数的还可确定按各自工艺制备的样品而定，建议值N不小于5；样品质量建议

值不小于5 g；但不排除成品器械此数值，如支架产品、骨钉、牙弓丝等

注3：在ICP-MS和ICP-OES适宜的检出范围内，可酌情调整浸提比例，以满足不同器械的测试需要。

注4：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或夹具内，立即密封。

注5：涂层样品的离子析出测定不适用于本文件中按照样品质量来计算离子析出量，宜使用样品与溶液接触面积与溶液体积比来计算离子析出量。

### 7.2.3 恒温摇床振荡或其他离子析出操作

将容器置于预热的恒温摇床中，摇床转速设置为60 r/min，温度（37±2）℃。

注：采用7.2.2中规定的设备时除达到上述基本实验条件外，还可对其他工作条件进行规定和精洗控制。

### 7.2.4 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6.3推荐的仪器进行医用钛合金的合金化元素的离子析出量测定，结果单位换算为微克每升（μg/L）。

### 7.2.5 精密度

同一浸提液在重复性条件下获得的三次独立测定结果的绝对差值不得超过算术平均值的10%。

### 7.2.6 结果分析

结合第9章的要求，进行结果分析。

## 8 容器验证

容器验证原则要保留，要有接受准则的提示。

## 9 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、是否进行改性、增加涂层等信息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，摇床频率和样品浸泡的时间；
- 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；
- g) 测定日期。



**附录 A**  
(资料性)  
**容器离子吸附性能考察方法**

- A.1 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该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。
- A.2 试验必须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。
- A.3 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。
- A.4 准备充足的标准溶液（可供测试需要）。
- A.5 提前将水浴加热到  $(37 \pm 2) ^\circ\text{C}$ 。
- A.6 准备 12 个洁净的容器，装入适量标准溶液。
- A.7 将这 12 个容器在水浴中浸泡 30 d。
- A.8 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 之间。
- A.9 如有必要，可封装好容器委托第三方做化学检测。
- A.10 依据等式计算回收率。
- A.11 未加入待测器械的溶液的离子浓度为  $C_1$ ，加有待测容器的溶液的离子浓度为  $C_2$ ，标准溶液的离子浓度为  $C_s$ 。
- A.12 加标回收率  $R = (C_2 - C_1) / C_s$ ，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。回收率范围如下表 A.1 所示。

**表A.1 回收率范围**

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

### 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国药典 2015版 0411 电感耦合等离子体原子发射光谱法
  - [2] 中华人民共和国药典 2015版 0412 电感耦合等离子体质谱法
-