《可降解镁合金热挤压棒材》团体标准编制说明

1. 工作简况

1.1 项目来源

本标准获得 2018年科技部国家重点研发计划“新型医用金属材料及植入器械产品标准及其审评科学基础研究”（项目号：2018YFC1106700）项目中的课题三“可降解镁合金及植入器械标准化和评审指南研究”（课题编号：2018YFC1106703）资助，已于2019年9月通过中国生物材料学会标准工作委员会审查，正式立项。通过对可降解医用镁金属材料及其植入器械降解行为与生物安全性和有效性的关系的研究，制定镁金属材料标准及棒材的标准，可降解镁合金植入器械产品的技术要求，建立我国可降解医用金属及其相关植入器械的技术标准体系和相关审评指导原则。为引导我国高端镁合金医疗器械产业的成熟化市场化，加快生物用可降解镁合金的发展进程，为医疗器械拓宽市场为患者创造福音。

1.2 起草工作组单位

本标准由郑州大学河南省先进镁合金重点实验室主导起草，上海交通大学、江苏沣沅医疗器械有限公司、沪创医疗科技（上海）有限公司、国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心、国家镁及镁合金产品质量监督检验中心、北京大学、中国科学院沈阳金属研究所等参与起草。负责起草的单位简介如下：

（1）郑州大学

郑州大学是国家“211工程”重点建设高校、一流大学建设高校和“部省合建”高校。站在新的历史起点上，学校确立了综合性研究型的办学定位，提出了一流大学建设“三步走”发展战略，力争到本世纪中叶建成世界一流综合性研究型大学。学校设有哲学、经济学、法学、教育学、文学、历史学、理学、工学、农学、医学、管理学、艺术学12大学科门类，各学科门类均衡发展；有临床医学、材料科学与工程、化学3个一流建设学科；有凝聚态物理、材料加工工程、中国古代史、有机化学、化学工艺、病理学与病理生理学6个国家重点（培育）学科；化学、材料科学、临床医学、工程学、药理学与毒理学、生物学与生物化学6个学科（领域）ESI排名全球前1％，化学、临床医学ESI排名进入全球前3‰；ESI学术机构全球排名第910位，位列全国高校第46位。

河南省先进镁合金重点实验室依托郑州大学材料加工工程国家级重点学科，在郑州大学材料中心以及郑州市汽车材料重点实验室建设基础上发展壮大而成，2015年获科技厅批准建设。实验室紧紧围绕“镁合金冶炼、镁合金材料、镁合金高端制品”一体化完整产业链体系,部署“镁冶炼(冶金) 镁合金(材料) 镁产品(制品)”一体化驱动创新链,重点解决镁合金易腐蚀,低塑性、难加工、高端产品少的关键共性技术问题开展应用和应用基础研究。在生物医用镁合金方向潜心研究多年，主要研究内容包括设计新型生物镁合金,开展镁合金特种加工技术以及镁合金表面涂层制备技术；进行生物镁合金生物相容性以及生物镁合金器件的结构优化设计和加工、医用镁合金器件的产业化。 实验室先后承担了国家“973”、国家“863”、国家科技支撑计划、国家十三五重点研发项目、国家自然科学基金、教育部博士点和先进发展基金、河南省重大科技专项、重大公益仙姑、省杰出人才创新基金等50余项、获省部级以上科技奖励18项，发表学术论文350余篇，申请国家发明专利60余件，获授权47件。

（2）上海交通大学

上海交通大学是由中华人民共和国教育部直属、中央直管副部级建制的全国重点大学，是中国历史最悠久、享誉海内外的著名高等学府之一，位列“985工程”、“211工程”、“世界一流大学建设高校”。上海交通大学有专任教师3061名，其中教授982名；中国科学院院士22名、中国工程院院士22名（包括1名两院院士），“长江学者”特聘教授和讲座教授共144名，国家杰出青年基金获得者144名，青年拔尖人才24名，长江青年学者28名，优秀青年科学基金获得者86名，国家重点基础研究发展计划（973计划）首席科学家36名（青年科学家2名），国家重大科学研究计划首席科学家14名，国家基金委创新研究群体16个，教育部创新团队20个，国家重点研发计划项目获得者73名（青年项目获得者7名）

上海交通大学有1个国家重大科技基础设施，8个国家重点（级）实验室，1个国家级科研机构，5个国家工程研究中心，2个国家工程实验室，1个国家级研发中心，3个“2011”协同创新中心，17个教育部重点实验室，1个教育部国际合作联合实验室，4个 国家级国际联合研究中心，2个示范型国际合作联合基地，5个卫生部重点实验室，1个农业部重点实验室，36个上海市重点实验室，6个教育部工程研究中心，7个上海市工程技术研究中心，2个上海市功能型平台，1个国家社科基金决策咨询点，6个上海市哲学社会科学创新研究基地，3个上海市高校智库，4个上海市人民政府决策咨询研究基地（专家工作室），2个上海市软科学基地，1个教育部高等学校软科学研究基地，3个世界卫生组织合作中心，1个国家技术转移中心和1个国家大学科技园。

（3）江苏沣沅医疗器械有限公司

江苏沣沅医疗器械有限公司，成立于2015年6月，注册资金8000万元，入住苏州工业园区星湖街218号生物纳米园，是一家由国内资深专家学者、海归人员、国内外投资企业共同成立，主要从事冠脉介入医疗器械的研发、生产、销售，是一家高起点、高新技术的新星企业。公司与多所国内知名医疗科研机构及著名学者建立起了研发联盟，拥有国内、国际多项自主研发的专利技术。针对冠脉介入的临床需求，首批开发的创新产品（国际上也仅有一家完成研发），产品被组织完全吸收，无残留，对组织无任何毒副作用，可在同一病变处多次介入干预，显著减少病人痛苦，将填补国内空白，具有巨大的发展空间。公司致力于金属可降解材料的研发，并积极探索其他临床应用，做卓越的医疗产品，为广大患者造福。公司拟首期按照三类医疗器械生产要求建设1000平方米生产、研发和实验基地，含万级洁净生产车间、理化实验室、生化实验室，并配置世界先进的实验、生产、检测设备，具备高端研发和生产功能。

4）沪创医疗科技（上海）有限公司

沪创医疗科技（上海）有限公司于2014年12月24日在金山区市场监管局登记成立。公司经营范围包括从事医疗科技、计算机网络领域内的技术开发等。

（5）国家镁及镁合金产品质量监督检验中心

国家镁及镁合金产品质量监督检验中心于2011年3月经国家质检总局批复建设，由河南省人民政府、鹤壁市人民政府、鹤壁市质监局三方出资建设，2013年6月中心获得中国合格评定国家认可委员会“三合一”资质认定证书并投入使用，是全国目前镁及镁合金领域唯一的国家级质检中心。国家镁质检中心检测大楼占地74亩，总投资5328万元，建筑规模14129㎡，实验室面积3000㎡。中心拥有一支高学历和高技术职称的专业技术人才队伍，现有博士1名，硕士研究生4名；其中高级工程师2名，工程师10名，外聘3名国内镁行业知名专家作为中心的技术顾问，形成结构合理、专业互补、技术精湛的检验、研发人才团队。中心配备大型检验仪器设备53台，仪器设备总值1200万元。国家镁质检中心具备开展42种产品、110个认证参数、142个检验方法的检验能力，所检测的产品覆盖了镁及镁合金产业的整个链条。出具的检测报告得到国际上不同国家的54个实验室认可机构的承认。中心先后与重庆大学国家镁合金材料工程技术研究中心共建了国家镁工程中心鹤壁研发中心，与郑州大学研究生学院共建了研究生创新实践基地和河南省先进镁合金重点实验室，筹建了河南省镁及镁合金标准化技术委员会，并搭建了河南省镁产业技术创新平台，通过检验检测、科技攻关、标准制定、人员培训等服务方式为我省金属镁企业提供多元化技术服务，为我省镁产业转型升级提供技术支撑。

1.3主要工作过程和团体标准和主要起草人及其所做工作

2018年9月承担《可降解镁合金及植入器械标准化和审评指南研究》的国家重点研发项目开始，郑州大学河南省先进镁合金重点实验室就着手准备《可降解镁合金热挤压棒材标准》，成立了标准制定小组，积极筹备定期汇报。与2019年4月完成《可降解镁合金热挤压棒材标准》的草稿案。之后经过多方讨论与2019年7月正式完成《可降解镁合金热挤压棒材标准》的送审稿。在申请立项成功后于2019年11月编写结束《可降解医用镁合金毛细管材标准》的征求意见材料。

主要起草人关绍康为《可降解医用镁合金热挤压棒材标准》标准制定小组组长，负责标准起草小组会议召集，工作计划制定、调研工作组织实施，综合研究及具体任务分解等工作；主要起草人袁广银，现任教授上海交通大学材料科学与工程学院教授，主要负责本标准的起草以及对提供样品的检测数据分析等工作；主要起草人朱世杰，现任郑州大学材料科学与工程学院教授，主要负责本标准的起草、资料收集整理、以及对提供样品的检测数据分析等工作；上海交通大学、江苏沣沅医疗器械有限公司、沪创医疗科技（上海）有限公司、国家镁及镁合金产品质量监督检验中心负责标准修改，提供相应规格样品及检测数据。

1. 确定学会团体标准主要技术内容的论据

2.1可降解镁合金热挤压棒材标准范围

本标准是制定《可降解医用镁合金热挤压棒材》团体标准，主要适用于可降解植入器械制备用EZ20M（Mg-Zn-Nd-Zr）、EZ30M（Mg-Zn-Nd-Zr）、WE43、ZE21B(Mg-Zn-Y-Nd)、ZE21C（Mg-Zn-Y-Nd-Zr）、ZG20A（Mg-Zn-Ca）、Zk60等镁合金热挤压棒材。

2.2产品分类（牌号、状态和标记）的确定

依据所查阅的国内外相关资料，给出可降解镁合金热挤压棒材所涉及的合金牌号和状态，并列表给出（如表1所示）。并指出“若有除此之外的需求，双方协商并在订货单（或合同）中注明”，以满足多种需求和未来的发展需求。标记示例参考镁合金棒材其他标准的标记如GB/T 5155 镁合金热挤压棒材的规定，因为可降解镁合金热挤压棒材的供应状态为“挤压后热拉校直态”，在以往的报道中没有相应的字母加数字代号，所以在标记时没有显示供应状态。同时规定“挤压后热拉校直态”是指“可降解镁合金热挤压棒材，表示镁合金连铸棒经固溶处理后，热挤压加工、热拉校直产生1.5%-3%的永久变形（名义变形量为2%),且拉伸校直后不允许有滑移线。”具体规定见表1。

表1　可降解镁合金热挤压棒材合金牌号、供应状态及规格

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 合金牌号 | 供应状态 | 规格/mm | |
| 直径/mm | 长度/mm |
| EZ20M | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 300-400 |
| EZ30M | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 300-400 |
| WE43 | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 300-400 |
| ZE20B | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 300-400 |
| ZE20C | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 300-400 |
| ZG20A | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 300-400 |
| ZK60 | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 300-400 |

2.3化学成分的确定

依据所查阅的国内外相关资料，标准中规定了EZ20M、EZ30M、WE43、ZE20B、ZE20C、ZG20A、ZK60牌号合金的化学成分（如表2所示），规定了其他杂质的单个质量分数和合计质量分数。其中ZK60的化学成分规定跟GB/T 5153变形镁及镁合金牌号和化学成分保持一致。EZ20M、EZ30M的化学成分来自于上海交通大学自主研发的JDBM系列合金，ZE20B、ZE20C、ZG20A 的化学成分来自郑州大学自主研发的ZDBM系列合金。关于WE43的合金成分采用了ASTM B107/B107M镁合金挤压棒材，型材，管材和线材的标准规范中WE43C的化学成分，这个成分的WE43合金不含有Li，有更好的生物相容性。

并规定了“其他单个杂质”元素是指在表2表头中列出了元素符号，但在表2中却未规定极限数值含量的元素。表2表头中未列出元素符号的单项杂质元素含并大于0.010%时，应计入杂质总和，但供方可不做常规分析。对于表2中未规定的其他杂质元素含量，如需方有特殊要求时，可由供应双方另行协议。分析数值的判定采用修约比较法，数值修约按GB/T 8170数字修约规则的有关规定进行。修约数位与表2中所列极限值数位一致。

表2　可降解镁合金热挤压棒材化学成分

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 合金牌号 | 化学成分（质量分数%） | | | | | | | | | | | 其他元素 | |
| Mg | Zn | Mn | Y | Nd | Zr |  | Si | Fe | Cu | Ni | 单个 | 总计 |
| EZ20M | 余量 | 0.18-0.22 | - | - | 2.00-2.50 | 0.40-0.60 | - | - | - | - | - | - | - |
| EZ30M | 余量 | 0.18-2.2 | - | - | 2.60-3.20 | 0.40-0.60 | - | - | - | - | - | - | - |
| WE43C | 余量 | 0.02 | 0.03 | 3.70-4.30 | 2.00-2.50 | 0.40-1.00 | 其他重稀土元素0.30-1.00 | - | ≤0.01 | ≤0.02 | ≤0.002 | ≤0.01 | - |
| ZE21B | 余量 | 1.50-2.50 | - | 0.23-0.69 | 0.50-1.50 | - | - | ≤  0.01 | ≤  0.003 | ≤  0.003 | ≤  0.003 | ≤  0.01 | ≤  0.10 |
| ZE21C | 余量 | 1.50-2.50 | - | 0.23-0.69 | 0.50-1.50 | 0.30-0.70 | - | ≤  0.01 | ≤  0.003 | ≤  0.003 | ≤  0.003 | ≤  0.01 | ≤  0.10 |
| ZG20A  （ZC20） | 余量 | 1.80-2.20 | - | - | - | - | Ca含量0.10-0.30 | ≤  0.01 | ≤  0.003 | ≤  0.003 | ≤  0.003 | ≤  0.01 | ≤  0.10 |
| ZK60 | 余量 | 4.8-6.2 | - | - | - | ≥0.45 | - | - | - | - | - | - | ≤0.30 |

2.4尺寸允许偏差和外观质量的确定

可降解镁合金热挤压棒材的直径与长度允许偏差符合表3的规定。对按照需求设计的不同规格的可降解医用镁合金热挤压棒材的外径尺寸公差进行约定±0.1mm。根据ISO7773-1983镁合金-圆棒和圆管-尺寸偏差检测可降解医用镁合金热挤压棒材的尺寸偏差。

外观质量是衡量产品表面质量的一个重要指标，本标准要求挤压后热拉校直态下可阵解医用镁合金棒材的直线度较高。可降解镁合金热棒挤压材的直线度，在长度方向全长的任意部位上不大于0.3mm/m。

表3　可降解镁合金热挤压棒材的直径与长度允许偏差

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 直径及允许偏差/mm | | 长度及允许偏差/mm | |
| 公称直径 | 允许偏差 | 公称长度 | 允许偏差 |
| 4-30 | ±0.1 | 300-400 | ±5 |

2.5室温力学性能的确定

室温下的力学性能是针对挤压后热拉校直态下可降解医用镁合金棒材的拉伸和压缩学性能的约定。同时也是满足可降解植入器械制备要求的指标，根据GB/T 228.1金属材料拉伸试验第1部分:室温试验方法检测该棒材的力学性能具体规定如表4所示。拉伸试样的制作按照GB/T 228.1金属材料拉伸试验第1部分:室温试验方法进行。

表4棒材室温拉伸性能

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 合金牌号 | 供应状态 | 直径/mm | 取样方向 | 屈服强度/MPa | 抗拉强度/MPa | 断后伸长率/% |
| EZ20M | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 长度方向 | ≥180 | ≥230 | ≥20 |
| EZ30M | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 长度方向 | ≥200 | ≥250 | ≥15 |
| WE43 | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 长度方向 | ≥230 | ≥300 | ≥10 |
| ZE20B | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 长度方向 | ≥165 | ≥285 | ≥20 |
| ZE20C | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 长度方向 | ≥220 | ≥285 | ≥20 |
| ZG20A | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 长度方向 | ≥158 | ≥225 | ≥15 |
| ZK60 | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 长度方向 | ≥150 | ≥270 | ≥25 |

2.6腐蚀降解速率和降解模式的确定

可降解镁合金热挤压棒材的腐蚀速率和降解模式应符合表5规定。由GB/T 10123金属和合金的腐蚀基本术语和定义规定均匀腐蚀是指金属表面几乎已相同速度进行的全面腐蚀。全面腐蚀是指暴露于腐蚀环境中的整个金属表面进行的腐蚀。在适用于可降解镁合金时，可将均匀降解看做是均匀腐蚀。进行降解速率实验时腐蚀环境选择在模拟体液（SBF）或人工血浆中恒温37℃。

表5可降解镁合金热挤压棒材降解速率和降解模式

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 合金牌号 | 状态 | 直径/mm | 取样方式 | 腐蚀降解速率mm/year | 降解模式 |
| EZ20M | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.4 | 均匀降解 |
| EZ30M | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.4 | 均匀降解 |
| WE43C | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.5 | 均匀降解 |
| ZE20B | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.35 | 均匀降解 |
| ZE20C | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.35 | 均匀降解 |
| ZG20A | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.35 | 均匀降解 |
| ZK60 | 挤压后热拉校直态 | 4-30 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.35 | 均匀降解 |

2.7低倍组织的确定

可降解镁合金热棒材的低倍组织中不允许有裂纹、分层、夹杂和可视可见的氧化膜缺陷，直径不小于10mm的棒材应进行低倍组织，受检面积不小于80cm2。其它没有规定的要求应符合GB/T 5155镁合金热挤压棒材的规定。

2.8显微组织的确定

显微组织是衡量挤压后热拉校直态下可降解医用镁合金棒材组织的指标，是保证产品质量的核心指标之一。根据GB/T 4297 变形镁合金低倍组织检验方法获得可降解医用镁合金热挤压棒材的晶粒尺寸及晶粒度情况。规定“显微组织不允许有过烧可降解镁合金热挤压的晶粒度高于8级。其它没有规定的要求应符合GB/T 4297的规定。”

2.9断口组织的确定

直径不小于10mm的可降解镁合金热挤压棒材应进行断口组织检验，断口组织不允许出现目视可见的氧化膜和非金属夹杂等有害缺陷，受检面积不小于80cm2。

2.10推荐热处理制度的确定

按照产品应用对力学性能的要求进行规定，可以保逐产品供货稳定。具体内容如表6所示。

表6可降解镁合金热挤压棒材推荐的热处理制度

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 合金牌号 | 固溶处理 | | 时效处理 | |
| 温度/℃ | 时间/H | 温度/℃ | 时间/H |
| EZ20M | 530 | 8-10 | 200 | 7-9 |
| EZ30M | 530 | 9-15 | 200 | 7-9 |
| WE43C | 525 | 8-24 | 200-250 | 10-20 |
| ZE20B | 450 | 72 | - | - |
| ZE20C | 450 | 72 | - | - |
| ZG20A | 450 | 72 | - | - |
| ZK60 | 400-430 | 12 | 180 | 24 |

2.11生物相容性的确定

材料的生物相容性包括组织相容性和血液相容性，对于制造与血液直径接触医疗器械的棒材规定其血液相容性。目前对生物材料血液相容性的评价研究通常以动态凝血时间、溶血率、体外动态血小板血栓形成和生物材料表面粘附的血小板数量等为主要评价指标。对与制造用于和骨骼或人体其他组织直接接触的棒材同时要考察组织相容性组织，评级指标有致敏反应和内皮反应。可降解医用镁合金热挤压棒材的生物相容性符合表7规定。可降解医用镁合金的生物相容性实验方法没有现行的国家标准和行业标准，可参考GB/T16886.4医疗器械生物学评价第4部分与血液相互作用试验选择进行。

表7 可降解镁合金热挤压棒材的生物相容性

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 指标 | 动态凝血时间 | 溶血率 | 体外动态血小板血栓形成 | 表面粘附的血小板数量 | 致敏反应 | 内皮反应 |
| 要求 | 试验结果与参照品相比在统计学上应无显著性差异 | ≤5% | 试验结果与参照品相比在统计学上应无显著性差异 | 试验结果与参照品相比在统计学上应无显著性差异 | 无致敏反应 | 样品组与对照组记分之差不大于1.0 |

2.12细胞毒性的确定

细胞毒性试验是一项在离体状态下进行的体外试验，其实验周期相对较短，对毒性物质有较大的敏感性，能低价快速地筛选批量样品，能对实验结果进行定量分析，且具有试验重复性好、操作相对简单、试验方法易标准化、可减少不必要的动物实验等优点，已成为生物材料临床前安全性评价的首选和必选项目。GB/T 16886.5医疗器械生物学评价第5部分：体外细胞毒性试验规定的方法进行。检验结果应符合表8要求。

表8棒材细胞毒性

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 指标 | 浸提液实验 | 直接接触实验 | 间接接触实验（琼脂扩散法） |
| 要求 | 细胞存活率≥70% | 细胞毒性计分为0 | 细胞毒性计分为0 |

2.13试验方法

2.13.1化学成分检测

可降解镁合金热挤压棒材的化学成分分析方法应符合GB/T 13748变形镁及镁合金牌号和化学成分规定。

2.13.2尺寸偏差与外观质量

可降解镁合金热挤压棒材直径用精度不低于0.01mm的量具进行测量。其它尺寸及外形用钢板尺、卷尺或专用工具检测。其它没有规定的要求应符合ISO 7773镁合金-圆棒和圆管-尺寸偏差的规定。

2.13.3室温拉伸力学性能

可降解镁合金热挤压棒材室温拉伸力学性能试验按照GB/T 228.1金属材料拉伸试验第1部分:室温试验方法的规定的方法。

2.13.4腐蚀降解速率及降解模式

由GB/T 10123金属和合金的腐蚀基本术语和定义规定腐蚀速率可以采取单位时间内腐蚀深度的变化表示。由GB/T 16886.15医疗器械生物学评价 第15部分：金属与合金降解产物的定性与定量规定选择的腐蚀介质为人工血浆或者pH为7.4（±0.02）的SBF溶液。试样制备见标准文件附录B腐蚀速率的测试试样制备方法。

测试方法1: 浸泡实验按照GB/T 16886.15规定进行。试验结束后采用管道表面腐蚀坑深度测试仪进行腐蚀深度测量，腐蚀深度定为试样上最深的腐蚀坑的深度。

测试方法2：电化学测试方法按照GB/T 24196进行。数据处理按照ASTM G102进行。具体如下：

 (1)

式中：CR---腐蚀速率mm/year；

K1---3.27×10-3mm g/μA cm year；

icor---腐蚀电流密度μA/cm2；

EW---当量g-1；

ρ---合金密度g/cm3。

在式1中EW的计算根据ASTM G102进行。具体如下：

 (2)

式中：ni---i元素在合金中的价；

fi---i元素的质量分数；

Wi---i元素的原子量。

2.13.5低倍组织

可降解镁合金热挤压棒材低倍组织检验方法按GB/T 4297变形镁合金低倍组织检验方法的规定。

2.13.6显微组织

可降解镁合金热挤压棒材显微组织检验方法按GB/T 4296变形镁合金低倍组织检验方法进行。晶粒度检测方法按照GB/T 6394金属平均晶粒度测定方法规定进行。

2.13.7断口组织

可降解镁合金热挤压棒材断口组织检验方法参考GB/T 3246.2变形铝及铝合金制品组织检验方法的进行。

2.13.8生物相容性

可降解镁合金热挤压棒材的生物相容性测试方法按照GB/T 16886.4医疗器械生物学评价 第4部分：与血液相互作用试验选择进行。

2.13.9细胞毒性

可降解镁合金热挤压棒材的细胞毒性检测方法按照GB/T16886.5医疗器械生物学评价　第5部分：体外细胞毒性试验规定的方法进行。

2.14检查规则

2.14.1检查与验收

棒材的检测与验收与GB/T 5155镁合金热挤压棒材保持一致。

2.14.2组批

与GB/T 5155 镁合金热挤压棒材保持一致规定：棒材应成批提交验收，每批应由同一熔次、同一状态、同一牌号、同一规格、同一热处理炉次、同一挤压批次组成。

2.14.3　检验项目

与GB/T 5155 镁合金热挤压棒材保持一致规定，并加入腐蚀降解速率、降解模式、生物相容性和细胞毒性的检验。具体规定为：每批产品出厂前应进行化学成分、力学性能、尺寸偏差、表面质量、低倍组织、显微组织、腐蚀降解速率、降解模式、生物相容性、细胞毒性的检验。

2.14.4取样

可降解镁合金热挤压棒材的取样标准在GB/T 5155 镁合金热挤压棒材基础上加入腐蚀、生物相容性、细胞毒性试样的取样标准，如表7所示。

表9可降解镁合金热挤压棒材取样

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 检验项目 | 取样位置 | 取样数量 | | 要求的章条号 | 试验或检验方法章条号 |
| 每批 | 每根 |
| 化学成分 | 棒材任意位置 | 1根(或1个/熔次） | 3个 | 3.2 | 4.1 |
| 尺寸偏差与外观质量 | - | 逐根 | - | 3.3 | 4.2 |
| 室温拉伸力学性能 | 符合GB/T228.1 | 1根 | 3个 | 3.4 | 4.3 |
| 腐蚀降解速率及降解模式 | 垂直长度方向锯切 | 1根 | 5个 | 3.5 | 4.4 |
| 低倍组织 | .横向截面 | 1根. | 1个 | 3.6 | 4.5 |
| 显微组织 | 横向截面 | 1根 | 1个 | 3.7 | 4.6 |
| 断口组织 | 长度方向取样 | 1根 | 1组 | 3.8 | 4.7 |
| 生物相容性 | 符合GB/T 16886.12 | 1根 | 3个 | 3.9 | 4.8 |
| 细胞毒性 | 符合GB/T 16886.12 | 1根 | 3个 | 3.10 | 4.9 |
| 每根棒材足指拉伸校直后的可降解医用镁合金合金热挤压棒材，硬度由承制单位工艺保证，作为出厂检验项目。 | | | | | |

2.14.5检验结果的判定

可降解镁合金热挤压棒材的检验结果与判定与GB/T 5155 镁合金热挤压棒材保持一致。另外增加腐蚀性能、腐蚀模式、细胞毒性和生物相容性结果的判定。

2.15标志、包装、运输和贮存

可降解镁合金热挤压棒材的标志、包装、运输和贮存与GB/T 5155 镁合金热挤压棒材保持一致。

2.16合同内容

可降解镁合金热挤压棒材的合同内容与GB/T 5155 镁合金热挤压棒材保持一致。

1. 主要试验（验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

3.1主要试验（验证）的分析和综述报告

本标准拟采用的主要试验（验证）的分析包括可降解镁合金热挤压棒材的化学成分、尺寸偏差、外观质量、室温拉伸力学性能、腐蚀速率、降解模式、外观质量、低倍组织、显微组织、断口组织、生物相容性、细胞毒性进行分析。推荐热处理制度则由生产厂家提供数据支持。

3.1.1 实验设备

以下试验为保证准确至少设置三个平行样。

化学成分检测按照GB/T 13748(所有部分）镁及镁合金化学分析方法的规定进行。如Zn含量的测定，根据合同表明的含量在标准中选择合适的测量方法火焰原子吸收光谱法或PAN分光光度法进行测量；使用ICP-AES法进行各元素含量测定。

尺寸偏差的检测仪器采用精度不低于0.01mm的的量具进行测量，如游标卡尺。其它尺寸及外形用钢板尺、卷尺或专用工具检测。

外观质量的检测采用目视法逐根进行检查。

室温拉伸力学性能采用万能材料实验机进行测试。

腐蚀速率测试仪器采用方法1，使用仪器为恒温水浴锅和管道表面腐蚀坑深度测试仪。每单位暴露面积（1cm2）使用40ml腐蚀液（SBF或人工血浆），并将盛有腐蚀液和试样的封口烧杯放置在37℃的恒温水浴锅内，腐蚀结束后将试样取出。用200g/LCrO3+10g/LAgNO3的铬酸溶液清洗3-5s，然后再用去离子水和无水乙醇依次清洗干净。之后进行测试。采用方法2，使用仪器为电化学工作站。

降解模式确定是将腐蚀过的试样在显微镜下观察表面。

低倍组织、显微组织采用的仪器有抛光机和显微镜。

断口组织采用显微镜进行观察。

生物相容性：

（1）溶血率：将试样置于离心管中，并在离心管中注入10ml的生理盐水，置于37 ℃恒温箱中培养30min，在培养过程中对新鲜人体血液进行稀释：在血液中加入3.8wt%的柠檬酸钠（抗凝血），然后加入生理盐水进行稀释，稀释比例为4:5。将稀释好的血液加入培养好的离心管中，每个加入0.2ml，继续置于37 ℃恒温箱中培养60min。随后将试样从离心管取出，将离心管中的溶液以3000 r/min的速度离心5min，用滴管取上清液移至比色皿中，并以生理盐水为阴性对照组，去离子水为阳性对照组，在545nm波长下用酶标仪监测每组的吸光度（A）。试样溶血率由阳性吸光度、阴性吸光度和样品吸光度共同决定。

Hemolysis=（Dt-Dnc）/(Dpc-Dnc) ×100% （3）

式中Dt为试样吸光度；Dnc为阴性吸光度；Dpc为阳性吸光度。

（2）血小板粘附：新鲜抗凝人血(实验人员自愿捐献)，血液在离心机中以1000 r/min的速度离心10 min，取上层可得富集血小板的血浆（PRP）。将镁基体和2.3中制备的四组镁合金涂层试样各3个平行样置于24孔板中，移取20μLPRP置于各样品表面，随后置于37 ℃恒温箱中培养60min，用生理盐水洗去表面不粘附的血小板后置于0.5%的戊二醛中固定60 min，将固定后的试样依次用梯度为25%、50%、75%、100%的乙醇溶液脱水，每次脱水时间为10 min；待试样完全干燥，在试样表面喷金后用扫描电子显微镜观察表面血小板的粘附数量和形态。

细胞毒性：浸提液试验和间接接触实验（琼脂扩散法）按照GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价　第5部分：体外细胞毒性试验的规定进行。

3.1.2综述报告

经检测EZ20M、EZ30M、WE43C、ZE20B、ZE20C、ZG20A、ZK60化学成分符合表2规定；

尺寸偏差符合表3规定，直线度不大于0.3/mm/m，经目视观察检测可降解镁合金热挤压棒材符合要求；

室温拉伸力学性能符合表4规定；

腐蚀速率和降解模式，按照标准的要求进行测量结果显示棒材符合表5要求。

通过对棒材的低倍组织、显微组织及断口组织的检测合金符合要求。

对棒材的生物相容性和细胞毒性进行各项测试，棒材符合表7、表8要求规定。

3.2技术经济论证、预期的经济效果

据多个权威机构的预测，全球医用生物材料市场规模,将从2000年的200亿美元增长到2020年的4000亿美元,复合年化增长率为10%-15%。而我国是人口大国，随着居民平均寿命的显著提髙，我国人口结构己呈现老龄化。根据国家统计局数据显示，截至2015年末，我国65岁以上人口数达1.44亿，占总人口的10.50%,是目前世界上老龄人口最多的国家。面对老龄化问题，各类临床医疗需求急剧增加，医疗器械行业成为国家重点支持的战略新兴产业。伴随着经济的快速发展,我国医疗器械行业发展迅速，尤其是进入21世纪以来，产业整体步入高速增长阶段。据中国医药物资协会医疗器械分会数据统计，2015年中国医疗器械行业市场规模达到3,080亿元人民币，年均复合增长率约为23.89%远超过世界平均水平随着全球制造业产能转移以及国内装备制造能力的提升，中国己经成为医疗器械的重要出口国。中国医用生物材料平均增长率高达30%。预计2021年中国生物医用材料市场规模将达到3,443亿元，10年内中国将成长为仅次于美国的世界第二大医用生物材料市场。其中以医用合金材料为代表的硬组织材料是生物材料的重要组成部分,市场比例超过20%。

可降解植入器械是医疗植入器械未来的发展方向。目前，临床上使用的植入器械多为惰性金属或合金制备，例如，医用不锈钢，医用钛合金，医用钴铬合金等，是一类惰性材料。此类材料具有髙机械强度、抗疲劳和易加工等优良性能，是临床应用最广泛的承力植入材料，涉及硬组织、软组织、人工器官和外科辅助器材等各个方面。然而，这些惰性材料植入人体后，由于长期存在由于体液的腐蚀和运动摩擦等因素会导致一些有毒离子的长期溶出释放而带来一系列的不良反应。通常医生建议经济条件许可的病人一般在骨组织愈合后要二次手术取出骨钉、骨板系统，从而增加了病人的痛苦和医疗费用。因此，实现植入器械（如骨板骨钉类产品、心血管支架类产品等）的完全降解并被安全吸收或排泄，一直是临床医疗工作者及广大病想者病患的期盼！

近年来，以生物可降解医用镁合金为代表的具有生物可降解特性的新型医用金属材料的研究受到了人们的特别关注。这类新型医用金属材料巧妙地利用镁合金在含有氯离子的人体环境中易发生腐蚀（降解）的特性，来实现金属植入物在体内逐渐降解直至消失。此外，由于镁合金所具有的金属材料特性，其强韧性、刚度、加工性能等都明显优于现已临床应用的聚乳酸等可降解高分子材料，因而更适于在骨修复内固定器械等领域的临床应用。国内外大量的新型医用镁合金不断被开发出来，包括Mg-Ca 系、Mg-Zn 系、Mg-RE系等。与传统骨修复用金属植入材料（不锈钢、钛合金、钴基合金）相比，镁合金具有如下鲜明的优势：1)可降解性。镁合金具有较低的腐蚀电位,在含有氯离子的体内环境下易发生腐蚀，并以缓慢腐蚀的方式在体内完全降解，生成的镁离子被周围肌体组织吸收或通过体液排出体外，故植入后不必取出，避免了二次手术取出给病人增加的痛苦和经济负担。2)优良的生物相容性和生物安全性。Mg作为人体的营养元素，在人体内含量仅次于Ca、K、Na排第四。世界卫生组织建议成人每天都要摄取Mg量为350-420mg左右，Mg的生理功能主要体现在它催化或激活机体325种酶系，参与体内几乎所有能量代谢，对神经运动机能、生理机能及预防循环系统疾病和缺血性心脏病均有重要作用。Mg的排泄主要通过泌尿系统，镁在人体内吸收不会导致血清镁含量的明显升高。因此，若用镁及其合金作生物材料，不必担心微量金属离子释放对细胞的毒性，而且植入后对人体的新陈代谢和骨组织的生长有所裨益。3)生物力学相容胜好。镁是目前所有金属材料中生物力学性能与人体骨最接近的金属材料。镁的密度为1.74g/cm3与正常的骨组织接近(1.8-2 g/cm3)。纯镁的弹性模量44.1GPa稍高于一般骨12-30GPa,同齿骨40-80GPa水平相当。虽然纯镁的压缩屈服强在65-100MPa低于致密骨压缩屈跟强度130-180MPa，但一般镁合金压缩屈服强度可达100-300MPa。可见镁的物理机械性能比其它金属材料更接近生物骨，可以在骨折愈合初期提供稳定的力学环境，可有效缓解传统医用金属材料临床上肋“应力阻挡效应”。4）良好的骨诱导性，可诱导新骨形成，促进骨折愈合。另外，作为医用材料镁导热率好，无磁性，对CT 或磁共振图像干扰小。因此，镁及镁合金成为极具发展潜力的新型可降解生物医用材料。

现有的临床研究证实：镁在骨修复和心血管植入领域都有很好应用前景。骨科方面，德国SyntellixAG公司于2010年进行了骨内植物人体临床实验，在2013年9月生产的镁合金空心加压螺钉、髓内钉和皮质骨螺钉取得欧洲CE认证，正式应用于临床治疗手部、脚部骨折，以及骨折不愈合症等，该公司系列产品已有25000多件应用于临床。血管支架方面，德国Biotronik公司对WE43镁合金材料进行改良，率先研发了新一代可吸收金属支架（absorbable metalstent,AMS)，并在此基础上进一步改良，生产制备了可降解医用镁合金药物涂层支架DREAMS1.O.、DREAMS2.0等。目前，第五代可降解支架(MagmarisBRS)己经成功上市，并已经在欧洲、中国香港等地销售。2015年，韩国U&I公司生产的Mg-Ca合金螺钉取得韩国药监局KFDA认证，批准应用于临床。中国东莞宜安科技股份有限公司2019年7月获得国家药监局（CFDA）的临床许可批件。目前所报道实验用的生物镁合金材料种类很多，本申请立项针对生物可降解WE43、JDBM（Mg-Zn-Nd-Zr）、ZDBM（Mg-Zn-Y-Nd）等几种镁合金材料，是因为：德国已实现将优化后的WE43合金分别制备了骨修复镁钉和血管支架，均已获得欧盟CE认证并在临床推广应用。其次，上海交通大学研发的具有自主知识产权的Mg-Zn-Nd-Zr（JDBM)系列医用镁合金也是目前所报道的处于世界先进水平的生物可降解医用镁合金材料之一。同时郑州大学拥有Mg-Zn-Y-Nd（ZDBM）系列、Mg-Zn-Ca合金的自主知识产权，同样该合金综合性能优越。

鉴于目前临床使用的镁合金骨植入物和血管支架用原材料均为挤压棒材，然而目前国内外尚无《可降解医用镁合金热挤压棒材》的相关标准。镁合金作为新一代生物可降解材料，由于其会在植入后缓慢降解并最终被人体所吸收、代谢，与传统的应用金属材料有很大的差别，以前的医用钛合金、不锈钢材料的标准不再适用。同时，又由于该材料用于医疗植入器械的制备，最终产品会植入人体，其要求也不同于一般的工业工程构件。

相应于可降解镁合金冠脉支架的产业化发展，上市过程中的各国相关的标准体系（如：ISO 10993系列）对此类产品的适用性值得进一步探讨。已有学者针对此类问题做了一些探讨性工作，如2011年，J. Fischer等建议针对镁合金在骨科上的应用时，其细胞毒性检测应在ISO10993方法的基础上稀释10倍或以上才能得到合理的结果。ISO于2014年针对心血管植入物分别发现了ISO/TS17137-2014和ISO/TR 37137-2014，用于规范和指导可吸收心血管植入物；目前此两个标准均在修订中。为此，国家于2018年科技部在国家重点研发计划“新型医用金属材料及植入器械产品标准及其审评科学基础研究”项目中设立了课题“可降解镁合金及植入器械标准化和评审指南研究”，由郑州大学、国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心、江苏沣沅医疗器械有限公司等单位承担。因此，以郑州大学为主承担单位申请《可降解医用镁合金热挤压棒材》团体标准立项，申请立项团体标准一方面是解决高端生物医用镁合金材料标准化问题，另一方面也可以通过标准规范和促进我我国高端生物医用镁合金材料的研发与应用，有助于解决关键材料标准化、产业化的问题。最终实现可降解医用镁合金热挤压棒材热挤压棒材达到国际先进、标准达到国际先进，进而促进我国可降解医用镁合金材料和可降解植入器械的逐步推广应用。

由于本标准具有其医疗产品的特殊性，同时由于针对可降解植入器械领域，具有较强的独立性和新颖性，其产品标准要独立起草。产品的标准化也是为中国制造提供更多的技术支持，为中国的高端产品走向世界提供依据。因此，《可降解医用镁合金热挤压棒材》的团体标准亟待制定。

1. 采用国际标准的程度及水平的简要说明

目前没有《可降解镁合金热挤压棒材》国际标准。

5、与有关的现行法律、法规和强制性标准的关系

本标准的要求与现行法律、法规、规章和强制性标准的关系不矛盾、不冲突，其相互关系协调、融合、妥洽。

1. 重大分歧意见的处理经过和依据

无

7、其他应予说明的事项

无