《可降解镁合金半连续铸棒》团体标准编制说明

1、工作简况

* 1. 项目来源

本标准来自于国家重点研发计划《可降解镁合金及植入器械标准化和审评指南研究》，课题编号为2018YFC1106703。研发计划中的一项可降解镁合金铸棒标准，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铸棒的标准，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。为加快建立具有我国自主知识产权的可降解镁合金及植入器械的完整评价技术体系，建立相应的材料、制备和产品的技术要求和评价方法，形成可降解镁合金及植入器械的标准、技术要求和评价方法而努力。不断探索解镁合金降解行为与安全性和有效性的关系，建立可降解镁合金标准、体内外降解评价方法等。

* 1. 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，江苏沣沅医疗器械有限公司、上海交通大学、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）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。

（3）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。

（4）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《可降解镁合金半连续铸棒标准》，成立了标准制定小组，积极筹备定期汇报。与2019年4月完成《可降解镁合金半连续铸棒标准》的草稿案。之后经过多方讨论与2019年7月正式完成《可降解镁合金半连续铸棒标准》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《可降解镁合金半连续铸棒标准》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；江苏沣沅医疗器械有限公司、上海交通大学、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。

2、确定学会团体标准主要技术内容的论据

2.1牌号、状态及规格的确定

依据所查阅的国内外相关资料，给出可降解镁合金毛细管所涉及的合金牌号和状态，并列表给出（如表1所示）。其中包括郑州大学自主研发的ZDBM系列合金。ZE20B（Mg-Zn-Y-Nd）、ZE20C（Mg-Zn-Y-Nd-Zr）、ZG20A（Mg-Zn-Ca）三种可降解镁合金半连续铸棒；上海交通大学轻合金精密成型国家工程研究中心自行研发的JDBM系列合金包括EZ20M、EZ30M两种合金。以及可降解镁合金使用较多的WE43和ZK60两种合金。并规定“超出表1规格范围的订货要求，由供需双方协商解决并在订货单（或合同）中注明”，以满足多种需求和未来的发展需求。

表1　可降解镁合金半连续铸棒合金牌号、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 | 半连续铸造 | 70-500 | ≥500 |
| EZ30M |
| WE43 |
| ZE21B |
| ZE21C |
| ZG20A |
| ZK60 |

2.2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可降解镁合金半连续铸棒化学成分

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 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 |

2.3尺寸允许偏差

铸棒的长度和直径尺寸偏差符合表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半连续铸棒的外径尺寸公差进行约定±1mm。其他没有规定的按照ISO 7773镁合金-圆棒和圆管-尺寸偏差检测。

可降解镁合金半连续铸棒的直线度，在长度方向全长的任意部位上不大于0.3mm/m。

可降解镁合金半连续铸棒应两端对齐，斜切度β（如图1所示）不应超过3°。

表3 可降解镁合金半连续铸棒尺寸偏差

|  |  |
| --- | --- |
| 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 |
| 90-500 | ±1 | 2000 | ±1 |



图1斜切度测量示意图

2.4室温力学性能的确定

室温下的力学性能是针对半连续铸造后的可降解医用镁合金铸棒的拉伸为学性能和压缩力学性能。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铸棒的力学性能。GB/T 1177 铸造镁合金规定了铸造镁合金的拉伸试样的尺寸，和GB/T 228.1金属材料拉伸试验的试样要求相同，同时GB/T 228.1金属材料拉伸试验包含的试样类型和尺寸更多更全面，可以满足不同尺寸可降解半连续铸棒的制样需求。具体规定如表4所示。对于铸棒的压缩性能根据GB/T 7314金属材料 室温压缩试验方法测试，室温压缩性能如表5所示。

表4可降解镁合金半连续铸棒室温拉伸性能

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 | 半连续铸造 | 70-500 | 长度方向 | 160 | 220 | 20 |
| EZ30M | 半连续铸造 |  70-500 | 长度方向 | 160 | 220 | 20 |
| WE43C | 半连续铸造 |  70-500 | 长度方向 | 160 | 220 | 10 |
| ZE21B | 半连续铸造 | 70-500 | 长度方向 | 200 | 250 | 20 |
| ZE21C | 半连续铸造 | 70-500 | 长度方向 | 200 | 250 | 20 |
| ZG20A | 半连续铸造 | 70-500 | 长度方向 | 160 | 220 | 15 |
| ZK60 | 半连续铸造 | 70-500 | 长度方向 | 160 | 280 | 10 |

表5可降解镁合金半连续铸棒室温压缩性能

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 合金牌号 | 供应状态 | 直径/mm | 取样方向 | 屈服强度/MPa | 抗压强度/MPa | 压缩率/% |
| EZ20M | 半连续铸造 | 70-500 | 长度方向 | 160 | 220 | 20 |
| EZ30M | 半连续铸造 | 70-500 | 长度方向 | 160 | 220 | 20 |
| WE43C | 半连续铸造 | 70-500 | 长度方向 | 160 | 220 | 10 |
| ZE21B | 半连续铸造 | 70-500 | 长度方向 | 200 | 250 | 20 |
| ZE21C | 半连续铸造 | 70-500 | 长度方向 | 200 | 250 | 20 |
| ZG20A | 半连续铸造 | 70-500 | 长度方向 | 160 | 220 | 15 |
| ZK60 | 半连续铸造 | 70-500 | 长度方向 | 160 | 280 | 10 |

2.5腐蚀降解速率

腐蚀降解速率是衡量腐蚀降解性能的一个重要指标，本标准拟规定可降解镁合金半连续铸棒的降解速率如表6所示。试验方法参考标准GB/T16886.15医疗器械生物学评价和ASTM G102 89 电化学腐蚀速率计算和相关信息的处理标准。

表6可降解镁合金半连续铸棒腐蚀速率

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 合金牌号 | 状态 | 直径/mm | 取样方式 | 腐蚀降解速率mm/year |
| EZ20M | 半连续铸造 | 70 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.35 |
| EZ30M | 半连续铸造 | 70 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.35 |
| WE43C | 半连续铸造 | 70 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.35 |
| ZE21B | 半连续铸造 | 70 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.35 |
| ZE21C | 半连续铸造 | 70 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.35 |
| ZG20A | 半连续铸造 | 70 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.35 |
| ZK60 | 半连续铸造 | 70 | 垂直长度方向锯切小圆片 | ≤0.35 |

2.6 表面质量的确定

可降解镁合金半连续铸棒表面应清洁，不应有裂纹、氧化夹杂物、腐蚀斑点、灼烧斑点、毛刺、飞边、黑色氧化皮和严重缩孔。其它没有规定的要求应符合GB/T 19078铸造镁合金锭规定执行。

2.7 低倍组织的确定

可降解镁合金半连续铸棒的低倍组织中不允许有裂纹、分层、夹杂和可见的氧化膜缺陷。

2.8显微组织的确定

在已有在铸造镁合金标准中没有关于显微组织的测量方法和标准指标，但是晶粒度较小、晶粒大小均匀并且第二相细小是半连续镁合金铸棒的特点，是半连续工艺铸造可降解镁合金铸棒的优势，保证产品质量的核心指标之一。所以本标准必须规定显微组织。

GB/T 4234 外科用不锈钢中规定显微组织包含晶粒度和夹杂物的规定。晶粒度不粗于4级。并且在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的标准上规定ABCD类夹杂和б-铁素体的尺寸。但是镁合金并没有这样的标准作为支撑。

据考察在研究半连铸镁合金铸棒的高校和企业是按照和变形镁合金显微组织检测一样的方法进行观察。规定可降解镁合金半连续铸棒中的金属夹杂物、非金属夹杂的尺寸应不大于120μm，晶粒度不低于4级。

2.9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铸棒规定其血液相容性。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铸棒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。可降解医用镁合金半连续铸棒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/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。

表7可降解镁合金半连续铸棒生物相容性

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 |

2.10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。测试方法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可降解镁合金半连续铸棒细胞毒性

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 |

2.11质量检测

2.11.1化学成分检测

可降解镁合金半连续铸棒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。

2.11.2尺寸偏差与外观质量

可降解镁合金半连续铸棒直径用精度不低于0.1mm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。

2.11.3室温拉伸力学性能

可降解镁合金半连续铸棒室温拉伸力学性能试验按照GB/T 228.1的规定执行。

可降解镁合金半连续铸棒室温压缩力学性能试验按照GB/T 7314规定执行。

2.11.4腐蚀降解速率及降解模式

由GB/T 10123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。

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；

*i*cor---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。

2.11.5表面质量

表面质量采用目视法进行检查。

2.11.6低倍组织

可降解镁合金半连续铸棒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。

2.11.7显微组织

可降解镁合金半连续铸棒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。

2.11.8生物相容性

可降解镁合金半连续铸棒的生物相容性测试方法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。

2.11.9细胞毒性

可降解镁合金半连续铸棒的细胞毒性检测方法按照GB/T 16886.5医疗器械生物学评价　第5部分：体外细胞毒性试验规定的方法进行。

2.12检查规则

2.12.1检查与验收

铸棒的检测与验收与其他镁合金铸棒保持一致。

2.12.2组批

铸棒应成批提交验收，每批应由同一熔次、同一状态、同一牌号、同一规格组成。

2.12.3检验项目

其他镁合金铸棒标准保持一致规定，并加入腐蚀降解速率、降解模式、生物相容性、细胞毒性的检验：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。

2.12.4取样

可降解镁合金半连铸铸棒的取样标准如表9所示。

表9 可降解镁合金半连续铸棒取样

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 | - | 逐根 | - | 3.3 | 4.2 |
| 室温力学性能 | 符合GB/T 1177 或GB/T 7314 | 1根 | 3个 | 3.4 | 4.3 |
| 腐蚀降解速率 | 垂直长度方向锯切 | 1根 | 5个 | 3.5 | 4.4 |
| 表面质量 | - | 逐根 | - | 3.6 | 4.5 |
| 低倍组织 | .横向截面 | 1根. | 1个 | 3.7 | 4.6 |
| 显微组织 | 横向截面 | 1根 | 1个 | 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 |
| 每根棒材指半连续铸造状态下的可降解镁合金铸棒，硬度由承制单位工艺保证，作为出厂检验项目。 |

2.12.5检验结果的判定

可降解镁合金半连续铸棒的检验结果与判定与其他镁合金铸造标准保持一致。

2.13标志、包装、运输和贮存

可降解镁合金半连续铸棒的标志、包装、运输和贮存与其他镁合金铸造标准保持一致。

2.14合同内容

可降解镁合金半连续铸棒的合同内容与其他镁合金铸造标准保持一致。

3、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）的分析包括半连续铸棒的化学成分、尺寸偏差、室温力学性能、腐蚀速率、表面质量、低倍组织、显微组织、生物相容性、细胞毒性进行分析。

3.1.1试验设备

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、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。

室温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。

表面质量的检测采用目视法逐根进行检查。

低倍组织、显微组织采用的仪器有抛光机和显微镜。

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半连续铸棒符合要求；

室温拉伸力学性能符合表4、表5规定；

腐蚀速率按照标准的要求进行测量结果显示棒材符合表6要求。

对铸棒逐根进行表面检查符合要求。

通过对棒材的低倍组织、显微组织的检测可降解镁合金半连续铸棒符合要求。

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

根据由国家心血管病中心组织编撰的《中国心血管病报告2018》显示，我国心脑血管病患病率及死亡率仍处于上升阶段。推算心血管病现患人数2.9亿，心血管病死亡率仍居首位。面对不断增加的心血管患病人数，亟需一种快速而有效的治疗方式，介入治疗以其创伤小、疗效显著、恢复快等优点，受到广大临床医生和患者的青睐。2017年大陆地区冠心病介入治疗总例数较2016年增长13%，冠脉介入治疗平均置入支架1.47枚，冠脉介入术后患者死亡率稳定在较低水平（0.23%）。可以预见越来越多的心血管病患者将选择介入治疗，对血管支架的需求日益增加。对于血管支架的研究，经历了第一代裸金属支架和第二代药物洗脱支架后，第三代的可降解支架以其独特的性能成为热点，其中以可降解镁合金血管支架为代表。制造可降解镁合金血管支架已然成为各大研究机构的重大探索项目。率先获得CE认证并进入临床的国家是德国，包括徳国Syntellix AG镁合金骨钉（2010年进入人体临床实验，2013年9月获CE进入欧盟国家使用）以及Biotronik公司的可降解医用镁合金血管支架于2016年6月获得CE认证。韩国KIST开发的镁合金内植入螺钉也于2014年底进入临床实验，在2016年获得了 KFDA批准进入临床。中国东莞宜安科技股份有限公司可降解镁骨内固定螺钉于2019年7月获得国家药监局（CFDA）的临床许可批件。

可降解镁合金血管支架制造所需要的镁合金铸棒原材料也是至关重要的。传统铸锭一般采用钢锭模进行铸造生产，该生产过程并非连续，生产效率较低。传统模具铸造由于受到凝固模具和其他凝固条件的制约，铸锭各个部位的凝固组织和成分往往并不均匀且存在各种偏析和杂质，这在一定程度上大大影响后续的加工处理并对最终成品产生较大的不利影响。铸棒中的偏析、杂质等缺陷，会使镁合金的腐蚀及降解性能影响很大。例如，Fe、Cu、Ni)等有害杂质在镁虽中固溶度极小，但微小含量即可在晶界上生成与基体有较大电位差的不溶性第二相，不仅加速了镁合金的腐蚀，而且使合金的塑性显著降低，使得医用镁合金的降解速度难以控制。碱金属元素K、Na等的存在也影响镁的力学性能。据报道当镁中Na=0．01％、K=0．03％(质量分数)时，使镁合金不能进行压力加工。传统铸棒凝固边界与熔体中心温度差别较大导致凝固组织晶粒粗大枝晶发达组织不均匀，溶质元素偏析严重，同时存在铸造应力大和组织疏松等问题。这直接导致镁合金腐蚀加速，使得其在制作金属医疗器械是有更大的困难。另一方面，铸棒存在的偏析、夹杂、第二相分布不均匀、枝晶等情况会对后续的热处理和加工造成严重影响。

铸棒铸造时形成的缺陷越多，后续均匀化热处理时消除的困难也就越大。例如，枝晶作为合金中最常见的凝固组织,直接影响到材料的强度、伸长率等力学性能,同时影响到成分偏析的发生及后续均匀化热处理过程中的消除。而且由于铸锭头尾处都存在缩孔、缩松等缺陷，这些部位是不能为后续加工使用的，因此传统的模锭生产材料利用率较低。医用镁合金一般为变形镁合金，变形镁合金坯料的铸造质量对镁合金的塑性变形能力和产品质量影响巨大。镁合金半连续铸造结晶速度快，晶粒细小、组织致密，减少了镁合金的化学成分区域偏析，浇注过程中液流平稳，减少了氧化夹杂和杂质含量，成为变形镁合金坯料的主要生产方法。为使医用镁合金材料达到高强韧、高耐腐蚀的性能要求，在材料质量上要求具有高纯净度、成分均匀和小的偏析、显微组织的高均匀度和细晶度。因此，低成本、高效制备细晶、均质、高洁净度的镁合金锭坯成为重点研究方向。

半连续铸棒制备技术在制造可降解医用镁合金上有不可比拟的优势。首先表现在结晶速度高，改善了铸棒的晶内结构，减少了化学成分的区域偏析，不仅提高了铸棒的力学性能，而且使得成分较为均匀可以显著降低腐蚀速率。其次，半连续镁合金铸棒由于改善了金属熔铸系统，减少了氧化夹杂和金属杂质，提高了金属的纯净度。使得镁合金中重金属等对人体有害杂质减少，更适合于生物镁合金的制造。之后半连续镁合金铸棒合理的结晶顺序性，提高了铸棒的致密度，并使铸棒中心部位减少了疏松。疏松减少使得可降解镁合金的腐蚀速率降低，致密度提高更接近于致密使得铸棒密度更接近与人体骨的密度。最后，半连铸技术增大了铸棒的长度，相对减少了切头、切尾等几何废料的百分比，实现了机械化，改善了劳动条件，提高了劳动生产率。这样以来降低了生产成本，使得生物镁合金的价格降低更有利于推广。

镁合金的半连续生产技术近年来发展迅速。上海交通大学轻合金精密成型国家工程研究中心、国家镁合金材料工程技术研究中心、山西银光镁业华盛镁业股份有限公司、吉林大学、中国科学院金属研究所、郑州大学等单位开展了半连续镁合金铸造组织和性能方面的研究。在2017年-2016年，吉林大学和中国科学院金属研究所不断进行探索研究了低压脉冲磁场半连续铸造和小直径半连续镁合金制造工艺。重庆大学材料学院依托于国家重点基础研究发展规划“973”项目《镁合金半连续铸锭的组织表征与质量评判》的部分内容开展了半连续镁合金锭铸态组织研究。广州有色金属研究院对半连续铸造技术的工艺进行了探索，研究了不同工艺和外加场半连续铸造对镁合金的影响。山西银光镁业集团在半连续铸造镁合金技术上的成产已成熟，设立有集团独有的半连续镁合金生产线，其产品销售往全国乃至世界各地。在广东东莞、深圳等地的镁合金生产企业也拥有半连续镁合金生产技术。郑州大学开展了可降解医用镁合金半连续铸棒的技术开发，并在中试企业制定了医用镁合金半连续铸棒工艺规范。

目前半连续铸造镁合金铸棒发展较为成熟有许多新工艺的应用和创新。但是半连续铸造镁合金的在偏析、第二相分布和杂质方面也存在问题。为了加快镁合金的应用，开发高性能的镁合金产品，为之后的可降解镁合金血管支架制造做出可靠的前期材料，解决半连续镁合金铸棒无标可依，导致产品的性能评价方法及质量评价出现差异，市场不规范的问题，半连续镁合金铸棒的产品技术标准亟待制定。

**4、采用国际标准的程度及水平的简要说明**

目前没有《可降解镁合金半连续铸棒》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。

6、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