



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.15—XXXX/ISO 10993-15:2019

GB/T 16886.15-2003

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

Biological evaluation of medical devices—Part 15: Identification and quantification
of degradation products from metals and alloys

(10993-15:2019, IDT)

文稿版次选择

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX 实施

国家市场监督管理总局 发布
中国国家标准化管理委员会

前 言

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》，由下列部分组成：

- 第1部分：风险管理过程中的评价与试验；
- 第2部分：动物福利要求；
- 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验；
- 第4部分：与血液相互作用试验选择；
- 第5部分：体外细胞毒性试验；
- 第6部分：植入后局部反应试验；
- 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量；
- 第9部分：潜在降解产物的定性和定量框架；
- 第10部分：刺激与皮肤致敏试验；
- 第11部分：全身毒性试验；
- 第12部分：样品制备与参照材料；
- 第13部分：聚合物医疗器械降解产物的定性与定量；
- 第14部分：陶瓷降解产物定性与定量；
- 第15部分：金属与合金降解产物定性与定量；
- 第16部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计；
- 第17部分：可沥滤物允许限量的建立；
- 第18部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征；
- 第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征；
- 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法。

本部分为GB/T16886的第15部分。

本部分按照GB/T1.1—2009给出的规则起草。

本部分代替GB/T 16886.15-2003《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》，与GB/T16886.15-2003相比，主要技术变化如下：

- 本部分现考虑经设计可在体内降解的材料以及不旨在降解的材料；
- 对测试方法的信息进行了修改，以考虑纳米材料和相关材料的特定标准；
- 规定更多试验溶液（电解质）；
- 规定更多样品形状；
- 扩展了浸没试验程序；
- 调整附件C为附件A。

本部分使用翻译法等同采用ISO 10993-15:2019《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》。

与本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

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

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

GB/T 10123-2001 金属和合金的腐蚀 基本术语和定义（ISO 8044-1999，EQV）

GB/T 16886.1-2011 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验（ISO 10993-1:2009，IDT）

GB/T 16886.9-20XX 医疗器械生物学评价 第9部分：潜在降解产物的定性和定量框架（ISO 10993-1:2019，IDT）

GB/T 16886.12-2017 医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照样品（ISO 10993-12:2012，IDT）

GB/T 16886.13-2017 医疗器械生物学评价 第13部分：聚合物降解产物的定性与定量（ISO 10993-13:2010，IDT）

GB/T 16886.14-2003 医疗器械生物学评价 第14部分：陶瓷降解产物的定性与定量（ISO 10993-14:2001，IDT）

GB/T 16886.16-20XX 医疗器械生物学评价 第16部分 降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计 (ISO 10993-16:2010, IDT)

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这些专利的责任。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会 (SAC/TC248) 归口。

本部分起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心。

本部分主要起草人：

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

——GB/T 16886.15—2003。

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

1 范围

本部分规定了试验设计的通用要求，用于对最终金属医疗器械或可供临床使用的相应材料样品的降解产物进行定性与定量。

本部分仅适用于体外降解试验中由最终金属器械化学改变而产生的降解产物。由于体外试验的特性，试验结果近似于植入物或材料的体内行为。所描述的化学方法是产生降解产物以供进一步评估的一种手段。

本部分既适用于设计用于体内降解的材料，也适用于预期不降解的材料。

本部分不适用于评价纯机械过程产生的降解；生成此类降解产物的方法在特定的产品标准（如有）中有所描述。

注：纯机械降解主要产生颗粒物。尽管不包括在本部分标准范围内，但此类降解产物会诱发生物反应，并可按 ISO 10993 的其他部分描述的方法进行生物学评价。

由于医疗器械中使用的金属材料种类繁多，因此没有确定用于量化降解产物的特定分析技术。本部分标准中未涉及特定金属或合金中所含痕量元素（ $<10^{-6}$ w/w）的识别，也未提供降解产物可接受水平的特定要求。

本部分不包括降解产物的生物活性。（见 ISO 10993-1 和 ISO 10993-17 的适用条款）。

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（包括所有的修改单）适用于本文件。

ISO 3585 硼硅酸盐玻璃 3.3 属性（Borosilicate glass 3.3 — Properties）

ISO 3696 分析实验室用水 规范和试验方法（Water for analytical laboratory use — Specification and test methods）

ISO 8044 金属和合金的腐蚀 基本术语和定义（Corrosion of metals and alloys — Basic terms and definitions）

ISO 10993-1 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价和试验（Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process）

ISO 10993-9 医疗器械生物学评价 第9部分：潜在降解产物的鉴定和定量框架（Biological evaluation of medical devices-Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products）

ISO 10993-12 医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备和参考材料（Biological evaluation of medical devices— Part 12: Sample preparation and reference materials）

ISO 10993-13 医疗器械生物学评价 第13部分：聚合物医疗器械降解产物的鉴定和定量（Biological evaluation of medical devices—Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices）

ISO 10993-14 医疗器械生物学评价 第14部分：陶瓷降解产物的鉴定和定量（Biological evaluation of medical devices— Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics）

ISO 10993-16 医疗器械生物学评价 第16部分：降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计（Biological evaluation of medical devices- Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables）

3 术语和定义

ISO 8044, ISO 10993-1, ISO 10993-9, ISO 10993-12 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

ISO 和 IEC 维护用于标准化的术语数据库，地址如下：

- ISO 在线浏览平台：可在 <http://www.iso.org/obp> 获得。
- IEC Electropedia：可在 <http://www.electropedia.org> 获得。

3.1

合金 alloy

由一种金属元素和一种或多种其他金属和/或非金属元素组成的材料

3.2

电解质 electrolyte

通过离子传输电流的介质

3.3

开路电位 open-circuit potential

当没有电流流入或流出某一电极时，所测得的该电极相对于参比电极或另一电极的电极电位

3.4

钝化极限电位 passive limit potential

E_a

钝化区的正极限电极电位

条目注1：见图1。

3.5

击穿电位 breakdown potential

E_p

临界电极电位，超过该电位会发生局部或过钝化腐蚀

条目注1：见图1。

3.6

吸收 absorb

随着时间的推移，非内源性（外来）材料或物质通过或被细胞和/或组织同化的行为

3.7

动电位试验 potentiodynamic test

电极电位以预编程速率变化，记录电流密度与电极电位之间的关联性的试验。

3.8

恒电位试验

电极电位保持恒定，电流作为时间函数记录的试验

4 降解试验方法

4.1 总则

本部分描述了医疗器械中金属和合金的降解产物定性与定量的两个试验方法。应根据医疗器械的功能论证试验程序的选择。

第一个程序描述的是动电位试验和恒电位试验的组合。第二个程序描述的是浸泡试验。

动电位试验用于确定所考虑材料的一般电化学行为，以及电位/电流密度曲线上的某些特定点（ E_a 和 E_p ）。

恒电位试验用于在高于击穿电位的恒定电位下电化学降解试验材料，以生成待分析的降解产物。

浸泡试验用于化学降解试验材料，以生成待分析的降解产物。

如果由于降解，涂层可能从金属基底上脱落下来，那么应考虑基底材料的降解产物以及涂层本身。此外，如果要测试涂有非金属材料涂层的金属基底，应使用ISO 10993-13和/或ISO 10993-14的要求，以测定涂层的潜在降解产物。

经定性和定量的降解产物构成生物反应评价的基础。如果合适，应使用符合ISO 10993-16的毒代动力学研究。

对于由纳米级材料组成或包含纳米级材料的医疗器械，以及金属降解产物在纳米级尺寸范围（约1nm至100nm）内的情况，用户在创建其风险评估文件时可参考ISO/TR 10993-22。

如果医疗器械使用可被体内吸收的金属或金属合金制成，则应告知用户相关的材料特定标准（见文献目录），以了解适用于此类材料的方法和特定考虑因素（例如电解质、环境等）。

4.2 前提条件

电化学降解反应的速率对试验条件、仪器、样品条件和制备的微小变化非常敏感。因此，电化学降解试验应由经验丰富且有资质的人员在设备完善的实验室中执行。其中包括试验设备的正确维护和校准。还应验证设备的方法和操作条件。

可按照参考文献[1] 对稳定性、预热时间等电化学试验条件是否符合要求进行验证。

5 试剂和样品制备

5.1 样品文件

应以文件的形式记录供试材料的成分。

5.2 试验液（电解质）

待用试验液（电解质）应适合医疗器械的预期用途。所有化学物质均应为分析纯，并溶于符合ISO 3696中规定的2级水。

首选电解质应为0.9%氯化钠水溶液。

根据测试金属或合金的成分和腐蚀机理，可使用其他电解质，如人工唾液或人工血浆。附录A中提供了电解质成分的示例，但是也可使用其他更多的材料和生理相关的电解质溶液及试验条件。宜考虑植入物相关蛋白质相互作用的可能影响。

注：已使用人工汗液、胃肠液和肺液的配方（见文献目录）。

在试验报告中，应论证电解质的选择。如果使用0.9%氯化钠水溶液以外的溶液，应规定电解质的pH值。

5.3 试验样品试验样品制备

5.3.1 试验样品试验样品

化学降解试验的灵敏度与材料成分的变化、材料加工和表面处理程序有关。取样程序、样品形状和表面处理至关重要。此外还应考虑供试品内部或周围的受限空间可能导致缝隙腐蚀，以及涂层中的缺陷可能导致麻点腐蚀。样品应代表最终器械。

5.3.2 取样

对于每项化学试验，应按照ISO 10993-12中的规定制备多个试验样品。如果发现试验结果存在实质性差异，应确定差异产生的原因，并应测试更多的样品。样品数量应进行论证。

如果金属样品因制造条件而具有各向异性，那么单面暴露的试验宜包括

平行于加工方向和纵向于加工方向的两个切割表面的样品。

5.3.3 样品形状

如果标准样品的制备方式与最终医疗器械一致，则可将标准样品（如圆形或矩形截面棒、试验样品平面状的样片、单自由面）用于降解试验。实际器械组件的样品可以是任何形状和条件；但是，试验应在良好的受控条件下进行，并应予以报告。

暴露于电解质的样品表面积应确定为总几何面积的±10%范围内，以确保降解速率的准确性和可重复性。

如果使用有代表性的样品，则应考虑代表性样品与最终医疗器械或组件之间的差异是否会影响试验结果。使用代表性样品而非最终医疗器械的试验应提供代表性样品和最终器械之间所有差异性的报告，该报告应包含一个详细的基本原理，说明为什么每个差异不会改变最终器械生物相容性。

5.3.4 样品表面条件

由于材料的表面条件可能会影响其电化学行为，因此试验样品的表面条件应与最终医疗器械完全相同，并应在试验报告中描述。

6 电化学试验

6.1 设备

- 6.1.1 硼硅酸盐玻璃试验槽，尺寸适当，符合 ISO 3585，能够将电解质温度控制在 $\pm 1^\circ\text{C}$ 内。
- 6.1.2 扫描恒电位仪，电位范围为 $\pm 2\text{ V}$ ，电流输出范围为 10^{-9} A 至 10^{-1} A 。
- 6.1.3 电位测量仪，具有高输入阻抗($>10^{11}\ \Omega$)、在 $\pm 2\text{ V}$ 电位范围内灵敏度和精度为 1 mV 。
- 6.1.4 电流测量仪，测量范围为 10^{-9} A 至 10^{-1} A ，测量精度为电流读数的 $\pm 1\%$ 。
- 6.1.5 工作电极（试验样品试验样品）。
- 6.1.6 反电极，如铂（栅格、板或线）或玻璃碳，面积至少是工作电极的10倍。
- 6.1.7 参比电极，具有已知电极电位且稳定。
- 6.1.8 pH计，灵敏度为 ± 0.1 。

附件B图B.1中给出了可用作可变电位系统的电化学测量电路示意图
附件C中给出了电解槽示意图。

6.2 样品制备

将试验样品安装在防水电极支架中，确保只有试验表面与电解质接触。应避免由于固定样品时样品与夹具间形成缝隙而造成缝隙腐蚀。试验开始之前，应先将样品放在乙醇中超声清洗 $10\text{ min}\sim 15\text{ min}$ ，再用符合 ISO 3696 的2级水仔细漂洗，随后立即移入试验槽中。

6.3 试验条件

将试验溶液（电解质）注入试验槽。如果电化学反应对 $10^\circ\text{C}\sim 50^\circ\text{C}$ 之间的温度敏感，则将电解槽的温度保持在 $(37\pm 1)^\circ\text{C}$ 。在试验开始前，以约 $100\text{ cm}^3/\text{min}$ 的速度向电解质中充入无氧氮气或氩气至少 30 min ，从而降低电解质中的氧含量。电解质应通过充入气体或机械方式搅拌溶液，以避免浓度梯度。如果采用气体搅拌，则注意勿让任何气泡粘附在活性试验表面上。

磁力搅拌器通常会干扰到电化学试验槽。如果使用磁力搅拌器，则应测定其对试验槽的影响，并作为试验设备确认的一部分。（见4.2）。

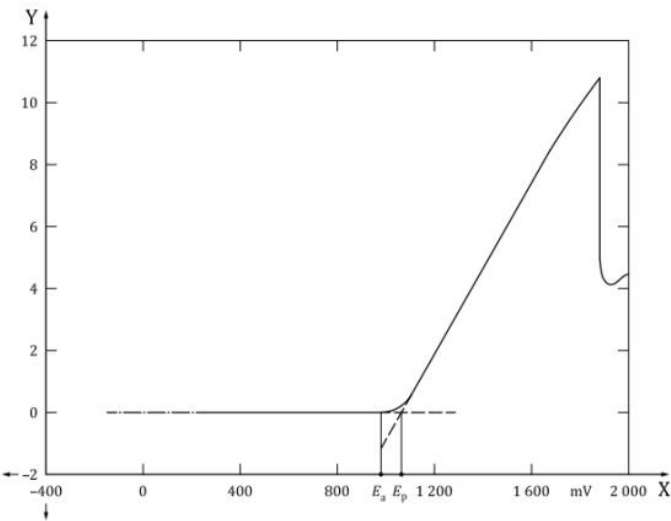
6.4 动电位测量

将工作电极进入试验槽至少 2 h 后，测量开路电位。该电位应作为动电位测量的起始电位。除非在扫描速度影响不大的试验中，可将扫描速度提高至 10 mV/s 来加速试验，否则扫描速率应为 1.0 mV/s 。在电位/电流密度曲线上应记录至最高电位 2000 mV 或最大电流密度 1.0 mA cm^{-2} （取先达到者），以评价样品的过钝化区范围（见图1）。为确保一致性，再反向扫描并至少回到开路电位，然后重复试验，再扫描至 2000 mV 或 1.0 mA cm^{-2} 。如果曲线无重现性，则继续循环扫描 $5\sim 10$ 次。如果在 $5\sim 10$ 次循环后仍未获得一致的电位/电流密度曲线，则调查可能的原因，如试验装置、电极功能、固有材料特性等，宜记录电流密度对数/电位曲线（见图2）。记录最后一次循环的击穿电位（ E_p ）（见图1）。

在电化学试验中，贵金属的反应与钝化金属可能不同。因此，在确定不同金属系统的击穿电位（ E_p ）时请加以注意。

由于某些监管机构可能要求按照不同的动电位测量标准进行试验，因此鼓励用户与相关部门进行核实，以确保使用合适的试验方法和参数。

注：该方法可能适用或可能不适用于可吸收金属。



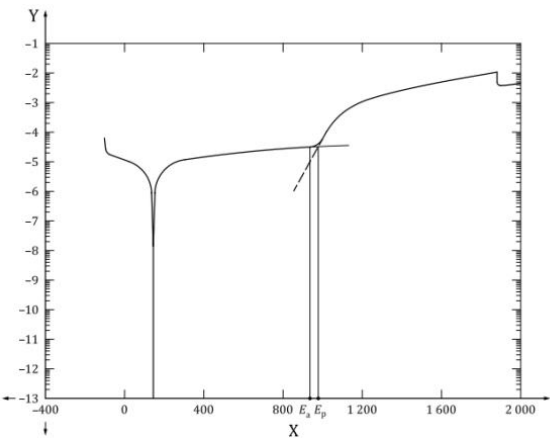
图例

X 电位 (mV)

Y 电流密度 (mA/cm²)

注 E_p 为氧化曲线的线性部分的外延线和电流密度线为零的交叉处。

图1 电流密度/电位图，表示腐蚀电流在 E_a 处开始， E_p 为击穿电位。



图例

X 电位，毫伏 (mV)

Y 电流密度对数

图2 电流密度对数/电位图，击穿电位 E_p (曲线拐点处)

6.5 恒电位测量

此方法用于能溶解在电解质中的降解产物定性和定量。

在试验期间，将一个新的试验样品试验样品保持在恒定的电极电位下，记录电流密度/时间曲线。用于测定降解产物的电位宜为击穿电位（ E_p ）+50mV。如果使用了不同的电位，则应予以记录并论证。根据所研究的材料，极化持续时间应为1小时或5小时，并应予以记录。测量并记录后期计算时用到的电解质容积。

注：该方法可能适用或可能不适用于可吸收金属。

7 浸泡试验

7.1 设备

7.1.1 硼硅酸盐玻璃试验槽，尺寸适当，符合 ISO 3585，能够将电解质温度控制在 $\pm 1^\circ\text{C}$ 内。

7.1.2 pH计，灵敏度为 ± 0.1 。

7.2 样品制备

试验样品试验样品应放在单独的玻璃容器中。

玻璃容器的规格宜能使溶液完全覆盖住样品，并使电解质的体积mL与样品表面积 cm^2 之比小于1。电解质应能完全覆盖试验样品。

试验样品不要因生物（如细菌、真菌）污染而危及长期数据。例如，使用的容器可能需要无菌，且电解质可能需要在无菌条件下制备。

电解质的表面积和容积宜足以满足预期的分析方法（见第8条）。

宜注意，除非在最小支撑线或点外，不要使样品接触玻璃表面，如果试验样品试验样品很小，只用一个试验样品则很难获取样品表面积与试验溶液体积之比。试验样品因此，如果试验样品试验样品应被制成一片或两片以上时，各片之间应不相互接触。

对于因粗糙或不规则形状而难以测定表面积的试验样品试验样品，用户可参考ISO 10993-12和ISO/TR 10993-22中关于此类差异可能影响风险评估的讨论。

7.3 浸泡试验程序

在试验开始时，测量含有试验样品的电解质的pH值。然后紧闭试验槽以防止蒸发，并在 $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ 下保持 (7 ± 0.1) 天。然后取出样品并测量残留电解质的pH值。某些材料可能需要使用组织培养级（即无菌过滤）磷酸盐缓冲盐水作为浸泡电解质。

如果下列所有条件均适用，则可能有必要进行长时间的浸泡试验：

- a) 该合金用于永久性植入物
- b) 该合金含有在使用环境可溶的成分
- c) 可溶成分在器械内具有潜在危害水平
- d) 不存在证明相关成分稳定性的附加信息（例如，确定的表面工艺和可接受的耐腐蚀性）

对于符合上述准则的器械，应随着时间的推移对潜在危害成分的释放进行量化，以确定在风险分析中，对合金的短期和长期暴露应考虑哪些因素。为了量化随时间变化的释放率，应对同一试验样品进行连续浸泡试验。每次试验间隔后，宜从容器中取出试验样品，再对电解质取样分析，然后将试验样品放入新鲜制备的电解质的容器中，从而重复浸泡过程。宜在每个取样间隔的开始点和结束点测量电解质的pH值。取样间隔的频率宜足以获得关键的释放特征（例如，在早期时间点较为频繁地取样，以获得初始释放剂量）。

例如，镍钛合金植入物的取样间隔在累积暴露时间的第一个月中可能至少包括第1、2、4、7、14、21和28天，此后至少每两周取样一次。按照同样方式，也从钛试验样品中观察到随时间变化的离子释放。如果降解产物的释放接近平衡、达到稳态速率和/或低于预定的毒理学关注速率，则应提供论证原因以结束试验。本部分提醒用户应注意材料批次和制造批次的变化会影响试验结果。除分析仪器外，还应在试验时间范围内对试验方案进行验证。

对于可吸收金属，宜考虑在测试中控制pH值、溶解气体和流体流量，以及质量损失和降解产物。对于镁基产品，考虑评估 H_2 气的产生也很重要。

8 分析

对于电化学试验和浸泡试验，使用低功率显微镜（ $>50\times$ ）观察并记录试验样品状态，以及报告表面的任何显著变化。如适用，可对表面进行更详细的分析。

每次实验后，使用对预期目的具有足够灵敏度方法（如原子吸收、ICP或质谱仪）对电解质进行定性和定量分析。报告检测到的超过定量限的组成成分。如果识别出潜在的生物危害成分但未定量，则可能需要进行其他分析。此外，还应分析反电极上的任何沉积物。

9 试验报告

试验报告应至少包括以下详细信息：

- a) 试验样品（包括化学成分）的完整识别；
- b) 样品暴露表面积与电解质体积之比；
- c) 电解质的成分和 pH 值（不确定度为 ± 0.1 ），以及用于电化学试验的天然或参比电极的描述；
- d) 用于浸泡试验的电解质成分、初始 pH 值和最终 pH 值；
- e) 电解质温度；
- f) 对于动电位试验：电流密度与电位曲线，可选择对数（电流密度）与电位曲线进行比较；
- g) 开路电位；
- h) 击穿电位 E_p 和击穿电位处的电流密度；
- i) 扫描速率；
- j) 电流密度——时间曲线和总试验时间；
- k) 对曲线的简要注释（如滞后、峰值）；
- l) 样品表面和/或电解质任何显著变化的描述；
- m) 在恒电位试验中，电解质中降解元素的分析结果，包括降解速率，单位为微克/平方厘米/小时（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ）；
- n) 电解质的化学分析方法；参比电极的类型[所有电位宜参考常规氢电极（NHE）]；
- o) 对于浸泡试验，报告降解元素的分析结果，包括每个器械释放的总累积质量（如 μg ）以及质量释放速率（如 $\mu\text{g}/\text{d}$ ）。此外，如果结果在不同几何形状的器械或样品中进行比较，结果宜按器械表面积进行标准化。
- p) 研究者姓名；
- q) 研究日期；
- r) 研究者签名。

附 录 A
(资料性附录)
电化学试验用电解质

A.1 总则

所有化学物质均宜为分析纯，并溶于符合ISO 3696中规定的2级水。
制备溶液时，宜注意避免沉淀。

A.2 0.9%氯化钠的等渗水溶液

A.3 人工唾液

Na_2HPO_4	0.260 g/L
NaCl	0.700 g/L
KSCN	0.330 g/L
KH_2PO_4	0.200 g/L
NaHCO_3	1.500 g/L
KCl	1.200 g/L

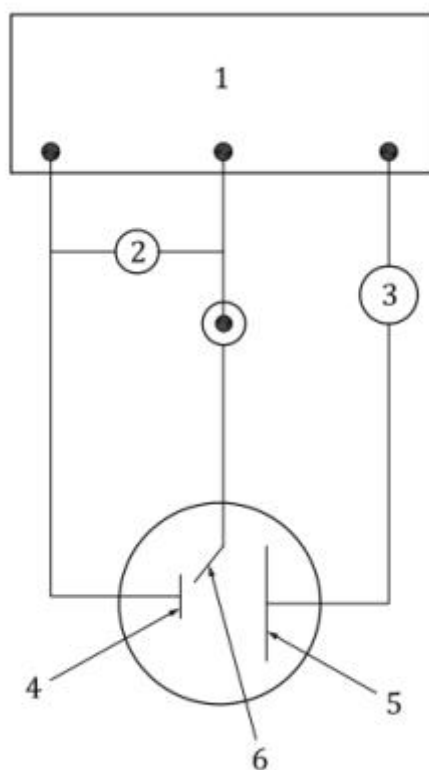
A.4 人工血浆

NaCl	6.800 g/L
CaCl_2	0.200 g/L
KCl	0.400 g/L
MgSO_4	0.100 g/L
NaHCO_3	2.200 g/L
Na_2HPO_4	0.126 g/L
NaH_2PO_4	0.026 g/L

A.5 磷酸盐缓冲盐水(PBS) (无菌过滤组织培养级)

NaCl	8.000 g/L
KCl	0.200 g/L
Na_2HPO_4	1.42 g/L
KH_2PO_4	0.24 g/L

附录 B
(资料性附录)
电化学测量电路示意图

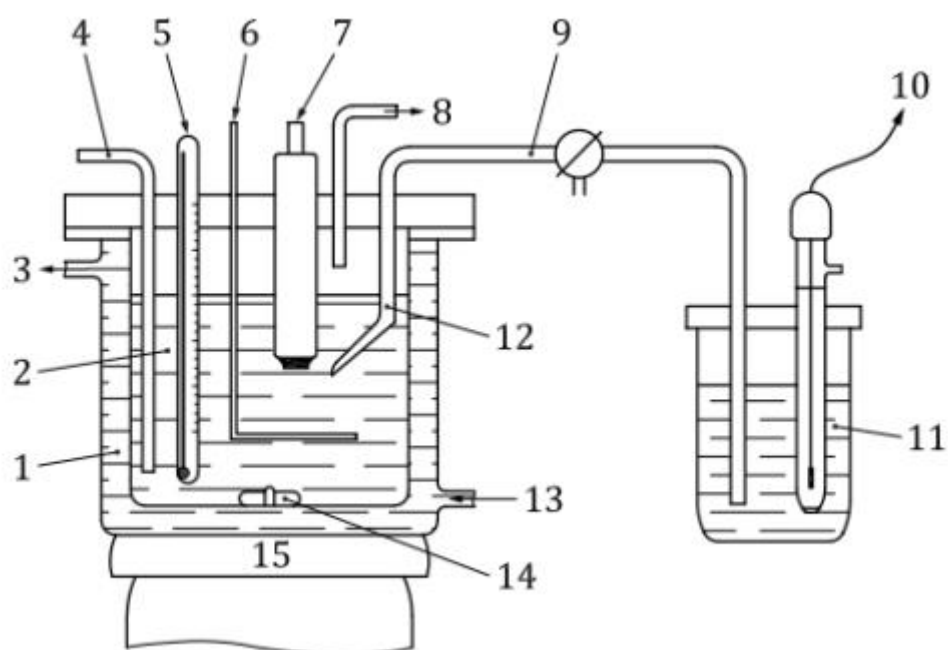


图例

- 1 恒电位仪
- 2 电位测量
- 3 电流测量
- 4 工作电极
- 5 反电极
- 6 参比电极

图B.1 电化学测量电路示意图

附 录 C
(资料性附录)
电解槽示意图



图例

- | | |
|--------|--------------|
| 1 恒温槽 | 9 电解桥 |
| 2 电解质 | 10 参比电极 |
| 3 出水口 | 11 饱和 KCl 溶液 |
| 4 进气口 | 12 鲁金毛细管 |
| 5 温度计 | 13 恒温进水口 |
| 6 反电极 | 14 磁力搅拌棒 |
| 7 工作电极 | 15 磁力搅拌器 |
| 8 出气口 | |

图C.1 电解槽示意图

参 考 文 献

- [1] ASTM G 5-14, Standard Reference Test Method for Making Potentiodynamic Anodic Polarization Measurements
 - [2] NF S91-141, Biodegradability of dental metal alloys — Standardization of electrochemical test
 - [3] ISO 10993-17, Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
 - [4] ISO 10271, Dentistry — Corrosion test methods for metallic materials
 - [5] Midander K, Julander A, Kettelarij J, Lidén C, Testing in artificial sweat — Is less more? Comparison of metal release in two different artificial sweat solutions. Regul Toxicol Pharmacol. 2016 Nov; 81:381-386
 - [6] Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing, Margareth R. C. Marques, Raimar Loebenberg, and May Almukainzi
 - [7] Walczak A.P., Fokkink R., Peters R., Tromp P., Herrera Rivera Z.E., Rietjens I.M. et al. , Behaviour of silver nanoparticles and silver ions in an in vitro human gastrointestinal digestion model. Nanotoxicology. 2013, 7 pp. 1198 - 1210
 - [8] ASTM WK52640, New Guide for In-Vitro Degradation Testing of Absorbable Metals
 - [9] ISO/TR10993-22, Biological evaluation of medical devices-Part 22: Guidance on nanomaterials
-