

中华人民共和国医药行业标准

YY/T ××××—××××

心血管植入物 镍钛合金镍离子释放
试验方法

Standard Test Method for Nickel Ion Release of Nickel-Titanium Alloy
Cardiovascular Implants

（征求意见稿）

××××-××-××发布

××××-××-××实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前 言 1

引 言 2

1 范围..... 3

2 规范性引用文件..... 3

3 术语和定义..... 3

4 要求..... 6

5 结果计算..... 8

6 报告..... 8

附 录 A （资料性附录） 体内镍离子允许限量的确定 10

前 言

本部分按照 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》给出的规则起草。

请注意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。

本标准由 ×××××××××× 提出。

本标准由 ×××××××××× 归口。

本标准的起草单位：××××××××××

本标准主要起草人：

本标准为首次制定。

引 言

镍离子是一种重金属离子，摄入过多的镍，会引起中枢性循环和呼吸紊乱，使心肌、脑、肺、肾出现水肿、出血或变性，还可能使白血病、癌症的发病率升高，有研究表明，镍具有免疫毒性，尤其是对镍过敏的人群。据统计，在成年人群中，因过量摄入镍的患病率为10%，女性（17%）高于男性（3%）^[15]。

因此，镍钛合金心血管植入物植入后，镍钛合金的镍离子释放速率和释放量是评价其临床使用安全性的重要内容。然而，由于存在体内测试时间长、成本高、测试结果准确率低（机体对试验结果的干扰较大）等因素，在临床前评价阶段，宜通过建立镍离子体外释放模型，形成镍离子释放评价的体外试验方法。目前，国内外尚无类似的关于镍离子体外释放的测试标准，本标准的制定将填补这方面的空白，建立统一的镍钛合金心血管植入物镍离子体外释放试验方法，评价镍离子释放风险，更好的保证相关产品临床使用安全性。

心血管植入物 镍钛合金镍离子释放试验方法

1 范围

本标准规定了镍钛合金心血管植入物镍离子体外释放的试验方法,包括在体外模拟实验中的释放允许限量。

本标准适用于镍钛合金心血管植入物,包括血管支架、心脏封堵器、腔静脉滤器、心脏瓣膜等。

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。

GB/T 16886.1 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

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

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

GB/T 16886.17 医疗器械生物学评价 第17部分:可沥滤物允许限量的建立

《中国药典》2020年版四部

GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法

GB/T 8170 数字修约规则与极限数值的表述和判定

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

检出限与定量限

在最佳实验条件下,测定不少于7份的空白样品溶液,以连续测定空白样品溶液响应值的3倍标准偏差(3SD)所对应的待测元素浓度作为检出限;以连续测定空白溶液响应值的10倍标准偏差(10SD)所对应的待测元素浓度作为定量限。

3.2

模拟使用浸提

试验材料或样品采用适宜的介质,在模拟产品使用的条件下进行浸提,其目的是为了评价产品在临

床使用中对病人或使用者的潜在危害。

注：模拟使用浸提的条件应考虑器械所接触的组织、接触温度和接触时间等所有可能条件，假定为最严的使用条件。

3.3

样品测试面积

本标准中，将器械与人体接触的镍钛合金部分的表面积定义为“样品测试面积”。

3.4

允许限量

allowable limit; AL

可沥滤物通过接触医疗器械进入人体时，被认为每天可接受的最大剂量

注：允许限量用病人在每一个相应接触周期的剂量表示，单位为每单位时间的质量，如：(mg/d)。这些剂量表示医疗器械在预期使用状况下可接受的风险。

3.5

受益因子

benefit factor; BF

表示在使用含有该可沥滤物的医疗器械时应考虑健康受益的数值

3.6

多器械接触因子

concomitant exposure factor; CEF

表示病人接触多个含有同种可沥滤物的医疗器械时的数值

注：该因子是用来调节TI和体质量下降的乘积。

3.7

无可观察到不良反应水平

no observed adverse effect level; NOAEL.

在确认接触的条件下，通过试验或观察发现某种物质没有引起靶器官在形态学、功能学、生长发育或寿命中的可检测的不良变化的最大浓度或剂量。

注：靶器官在形态学、功能学、生长发育或寿命中的变化可被检测出来，但不被判为不良反应。

3.8

最低可观察不良反应水平

lowest observed adverse effect level; LOAEL.

在确认接触的条件下，通过试验或观察发现某种物质引起靶器官在形态学、功能学、生长发育或寿命中可检测的不良变化的最低浓度或剂量。

注：靶器官在形态学、功能学、生长发育或寿命中的变化可被检测出来，但不被判为不良反应。

3. 9

修正因子

modifying factor; MF

不确定因子 UF1，UF2 和 UF3 的乘积

3. 10

比例接触因子

proportional exposure factor; PEF

表示医疗器械在全部接触分类中不是每天使用时，病人接触可沥滤物的数值：

注：该因子是用来调节TI和体质量增加的乘积。

3. 11

可耐受接触

tolerable exposure; TE

可耐受摄入量、体质量和应用因子的乘积

注：对于病人通常用毫克每天表示（mg/d）。

3. 12

可耐受摄入量

tolerable intake; TI

在规定的时间周期内，根据体质量计算的被认为不会明显危害健康的对一种物质的日平均摄入量

注：通常用毫克每千克·日表示（mg/kg d），医疗器械可沥滤物所有允许限量都用它导出。

3. 13

不确定因子

uncertainty factor; UF

表示利用人类或替代物种获得的结果来评估化学物质对人类潜在影响的固有不确定度的因子

3. 14

应用因子

utilization factor; UTF

表示考虑医疗器械使用频次和与其他预期含有同一可沥滤物的医疗器械一起使用时的数值

4 要求

4.1 概述

为量化随时间推移从器械中释放出来的镍离子，得到不同浸提时间的镍离子释放量，试验将采用对同一器械进行多次浸提的方式。首先，将器械放置于一个合适的容器中，容器中装有模拟生理环境的溶液，在生理温度范围（ 37 ± 1 ）℃内进行浸提。到达规定的时间，取出全部浸提液，再注入新溶液继续浸提，重复上述过程，直至完成所有设置时间点的浸提。所有时间点取出的浸提液，应尽快测试其镍离子浓度。

4.2 器械分类

在确定医疗器械允许释放给患者的镍离子的最大日限量时，器械应按接触时间进行分类。

按照 GB/T 16886.1的5.3，器械应按以下接触时间进行分类：

- a) 短期接触：在24h以内一次、多次或重复使用或接触的器械；
- b) 长期接触：在24h以上30d以内一次、多次或重复长期使用或接触的器械；
- c) 持久接触：超过30d以上一次、多次或重复长期使用或接触的器械。

如果一种材料或器械兼属于一种以上的接触时间分类，宜采用最严的试验要求进行评价。

4.3 允许限量

根据4.2描述的器械分类，按照附录A推算每一种器械在体内镍释放的最大允许限量，据此确定体外测试结果的最大允许限量，见附录A表2。

4.4 体外镍离子释放分析

4.4.1 试剂

除非另有说明，本方法所用试剂均为优级纯，水为 GB/T6682 规定的二级水。

4.4.1.1 氯化钠 NaCl

4.4.1.2 氯化钾 KCl

4.4.1.3 磷酸二氢钠 NaH_2PO_4 4.4.1.4 磷酸氢二钠 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 4.4.1.5 浓盐酸 HCl： $\rho=1.179 \text{ g/mL}$

4.4.1.6 氢氧化钠 NaOH

4.4.1.7 硝酸 HNO_3 ：质量分数为 65%，密度 $\rho=1.40 \text{ g/mL}$

4.4.1.8 硝酸溶液：质量分数为 20%

4.4.2 标准品

金属镍，纯度>99.99%，或经国家认证并授予标准物质证书的一定浓度的镍标准溶液。

4.4.3 仪器与设备

4.4.3.1 pH计，精度为0.02pH单位。

4.4.3.2 分析天平：感量为0.1mg。

4.4.3.3 显微镜：放大倍数：20X~200X。

4.4.3.4 分析仪器

分析仪器灵敏度应达到 $\mu\text{g/L}$ 或更高，推荐使用石墨炉原子吸收光谱仪（AAS）、电感耦合等离子体发射光谱仪（ICP-OES）或电感耦合等离子体质谱仪（ICP-MS）。

4.4.3.5 恒温水浴摇床：温控为 $(37\pm1)^\circ\text{C}$ ，频率72rpm。

4.4.3.6 浸提容器

应确保浸提容器洁净、化学惰性、密封完好且死腔容积最小。

为确保浸提容器不干扰试验材料浸提液，浸提容器应为：

- a) 不含镍且耐酸，推荐使用聚丙烯（PP）、聚四氟乙烯（PTFE）或全氟烷氧基树脂（PFA）等的密封容器，可根据实际情况，选择容器大小，保证待测样品能被完全浸没。
- b) 为消除外来镍的干扰，容器需浸泡于硝酸溶液（4.4.1.8）24h以上，然后用水反复冲洗并烘干。

4.4.3.7 非金属镊子或其它工具，使用前应与浸提容器同样处理。

4.4.4 样品

4.4.4.1 试验样品选择

用于体外镍离子释放分析的样品应能真实的代表产品。试验样品应为最终产品、取自最终产品中有代表性的样品或与最终产品以相同材料相同工艺过程制得的半成品。选择用于测试的器械，应代表离子释放的最差情况（如：最大的表面积）。试验前，样品应保持完好无损，从包装中取出样品或准备工作完成之后，应尽早进行样品浸提。

4.4.4.2 样品的预处理

应尽可能按照产品说明书模拟器械临床使用，因为这可能会影响器械的整体镍离子释放行为。

4.4.5 浸提前准备

4.4.5.1 浸提介质的制备

为维持溶液pH值的稳定，本标准采用磷酸盐缓冲液（PBS）模拟生理溶液，其浓度为0.01mol/L，pH为7.4。PBS的配制方法见《中国药典》2020年版四部3303鼠源性病毒检查法，或购买成品。

4.4.5.2 浸提比例

浸提介质体积和样品表面积比要足够大，同时又要保持检测灵敏度。推荐的样品表面积/浸提介质体积比为 $(0.1\sim1)\text{cm}^2/\text{mL}$ 。计算所需浸提介质体积时，需考虑镍离子的检出限、溶解度极限，且浸提介质能完全浸没样品，有足够的浸提液用于测试。

4.4.5.3 浸提容器和温度的准备

浸提开始前，需清洁容器，尽量减少浸提介质与容器和其它所有直接接触样品的污染可能。预先将恒温水浴摇床温度升高至 $(37\pm1)^\circ\text{C}$ 。

4.4.6 样品模拟使用浸提

模拟使用浸提介质PBS，浸提温度（37±1）℃，浸提时间应考虑推荐或预期使用最为严格的时间条件。

- a) 将样品放入带盖浸提容器内，按一定的浸提比例（4.4.5.2），加入浸提介质（4.4.5.1）。
- b) 将浸提容器放置于已预热的恒温水浴摇床中。浸提应在往复振荡条件下进行，设置振荡频率72rpm。若使用旋转的条件，应加以说明。当认为静态条件适宜时，应加以论证。
- c) 在预设的时间点收集浸提液。时间点的设置，应有充分的时间间隔，并且有足够的持续时间，应至少浸提60天。例如：1天、2天、4天、7天、21天、35天、49天、60天。
- d) 取出浸提液后，清洗样品和所在浸提容器，加入相同体积的浸提介质（4.4.5.1），密封并放置于预热的恒温水浴摇床中进行下一个时间点的浸提试验。每次取出样品时，应使用洁净的工具（4.4.3.6）。
- e) 为防止释放出的镍离子产生沉淀，取出的试验组浸提液和对照组浸提液均加入适量硝酸溶液（4.4.1.8），使其pH值降低到3以下。

4.4.7 镍离子含量的测定

用分析仪器（4.4.3.3）测试前，应对浸提液进行预处理，避免PBS对测试的干扰，且应及时测试，以减少离子吸附对测试结果的影响。

4.4.8 平行试验

应同时进行平行试验。实验过程，包括使用的浸提容器、浸提介质（4.4.5.1）体积和分析仪器，以及时间点的设置，各样品完全相同。

4.4.9 空白试验

应同时进行空白试验。实验过程，包括使用的浸提容器、浸提介质（4.4.5.1）体积和分析仪器，以及时间点的设置，与样品完全相同，只是不加样品。

5 结果计算

5.1 镍释放量的计算

样品的镍释放量 m ，数值以每天每平方厘米的微克数[$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ d})$]表示，按式（1）计算：

$$m = \frac{V(c_1 - c_2)}{1000sd} \dots\dots\dots (1)$$

式中：

V ——浸提介质体积，单位为毫升（mL）；

s ——样品测试面积，单位为平方厘米（ cm^2 ）；

c_1 ——样品浸提液中的镍离子浓度，单位为微克每升（ $\mu\text{g}/\text{L}$ ）；

c_2 ——空白试验浸提液中的镍离子浓度，单位为微克每升（ $\mu\text{g}/\text{L}$ ）；

d ——浸提天数。

计算结果表示到小数点后两位。

5.2 总累积镍释放量

试验周期内镍离子的总累积释放量，为每个时间点释放的镍离子含量之和，单位为 μg 。

5.3 测试结果分析及评价

测试结果按照附录A进行评价。

6 报告

——样品的鉴别，包括类别、来源、状态、批号、唯一性标识、照片、收样日期；

——参考标准（包括发布或出版年号）；

- 准备过程，包括浸提介质、pH 值、清洁（若有）、浸提温度、开始浸提时间和试验环境条件等；
- 样品表面积（ cm^2 ）；
- 使用的浸提介质及其体积，浸提比例的说明；
- 单个样品在试验周期内每个时间点的测试结果及调整后的结果、总累积镍释放量，以及每天的镍释放量（ $\mu\text{g/d}$ ）；
- 检出限、定量限；
- 如果不同形状和尺寸的器械之间进行镍离子释放量的比较，结果应通过器械的表面积进行修正；
- 应有浸提过程中各时间点起止的浸提容器及标识的照片；
- 试验过程中，任何异常情况的记录和照片，如样品表面和腐蚀变化、浸提溶液变化等；
- 各浸提时间点、镍离子的测试日期；
- 完成分析的实验室签章；
- 操作人员及实验室负责人签名。

附 录 A

（资料性附录）

镍离子允许限量的确定

A.1 概述

镍的短期、长期和持久可耐受摄入量（TI）值是采用GB/T 16886.17中所描述的方法确定的。推算出的TI值被转化成了允许限量。根据参考文献[1]~[11]的研究结果，得出短期接触类器械的TI值为10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。根据致癌作用和重复剂量注射研究的数据得出长期和持久接触类器械的TI值为0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

A.2 方法

应用GB/T 16886.17中所描述的方法，可得出不同接触时间镍的TI值。

人体可能会短期或长期接触从器械中释放的镍离子，因此，有必要得出镍离子的短期、长期或持久接触的TI值。利用胃肠外途径的动物实验得到有关镍离子作用的大量数据设立镍离子的胃肠外TI值。

A.3 镍离子非致癌TI值

A.3.1 概述

从非致癌得出的镍离子的TI值包括：

- a) 从文献中选择合适的NOAEL和LOAEL值。
- b) 选择表示人群个体差异、种属间差异和数据缺乏的不确定因子。

A.3.1.1 短期接触类

通过足够的单剂量毒理学数据来确定短期接触类器械镍离子的TI值。表1 为可溶性镍的单剂量肠胃外毒性研究，是得出短期接触类器械镍离子TI值的最相关数据。

表1 可溶性镍的单剂量肠胃外毒性研究

种属	途径	NOAEL mg/(kg d)	LOAEL mg/(kg d)	在 LOAEL处的反应	参考文献
狗	静脉	/	0.02	冠状动脉阻力增加	[1]
狗	静脉	/	0.02	冠脉血流和心肌收缩力降低	[2]
大鼠	腹膜	0.5	0.7	高血糖症	[3]
大鼠	腹膜	/	1	体重下降，体温调节改变	[4]
大鼠	腹膜	/	1.5	高血糖症	[5]
大鼠	腹膜	1	2	胎儿体重下降	[6]
大鼠	腹膜	/	2	中毒性肾损害，尿蛋白	[7]
大鼠	腹膜	/	2.7	5%动物致死剂量	[8]
大鼠	腹膜	1.5	3	体温调节改变	[9]

种属	途径	NOAEL mg/(kg d)	LOAEL mg/(kg d)	在 LOAEL处的反应	参考文献
小鼠	腹膜	1	5	生育率降低，睾丸脂质过氧化作用增加	[10]
小鼠	腹膜	1	5	肺中毒	[11]

注：文献[6]、[10]和[11]研究中得到的相同NOAEL值增加了将该值作为短期接触TI值的可信度。

A. 3. 1. 2 持久接触类

长期和持久接触类器械的TI值是基于动物实验重复剂量的肠外研究得到的。

根据Wang^[12]研究结果，通过动物实验从腹膜内注入氯化镍（NiCl₂）溶液，非致癌作用的NOAEL值为0.045mg/(kg d)。根据Pereira^[13]研究结果，通过从大鼠皮下注射金属镍溶液，结果引起肾肝产生不良反应得出的LOAEL值为0.3 mg/(kg d)。

A. 3. 2 镍离子非致癌TI值

A. 3. 2. 1 非致癌TI值

使用修正因子的方法计算TI值，单位为mg/(kg d)：

$$TI = NOAEL / MF$$

A. 3. 2. 2 短期接触类

表1中，NOAEL值为0.5~1mg/(kg d)，LOAEL值为1~5mg/(kg d)，基于多项研究、终点可靠的原则，NOAEL值取为1 mg/(kg d)，MF取100，则 $TI = 1000\mu g/(kg \cdot d) \div 100 = 10\mu g/(kg \cdot d)$ 。

对于短期接触类器械，TI值为10 $\mu g/(kg \cdot d)$ 。

A. 3. 2. 3 持久接触类

基于Wang^[12]研究结果，NOAEL值取为0.05mg/(kg d)，MF取100，则 $TI = 50\mu g/(kg \cdot d) \div 100 = 0.5\mu g/(kg \cdot d)$ 。

对于长期和持久接触类器械，TI值为0.5 $\mu g/(kg \cdot d)$ 。

A. 4 可耐受接触（TE）水平的计算

A. 4. 1 可耐受接触 TE

当使用特殊器械时，用修改的TI值表示实际计算的单个器械限量。可耐受接触(TE)是 TI、人体体重(m_B)和应用因子(UTF)的乘积：

$$TE = TI \times m_B \times UTF$$

在缺少特定患者人群的资料时，人体体重通常定为70 kg。

应用因子UTF是几个因子的乘积，包括用来表示同时接触几个器械镍离子的因子或伴随接触因子(CEF)和表示不持续使用器械的因子，定义为比例接触因子(PEF)：

$$UTF = CEF \times PEF$$

在缺少特定资料时，CEF和 PEF缺省值分别为0.2和1.0。

A. 4. 2 短期接触 TE

$$TE=10\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 70\text{ kg}\times 0.2=140\text{ }\mu\text{g}/\text{d}$$

因此，镍离子的日平均剂量不要超过140 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

A. 4. 3 长期和持久接触 TE

$$TE=0.5\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 70\text{ kg}\times 0.2=7\text{ }\mu\text{g}/\text{d}$$

因此，镍离子的日平均剂量不要超过7 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

A. 5 允许限量AL的计算

AL是使用医疗器械时可接受镍离子的最大量，单位为 mg/d 。AL是TE和受益因子BF的乘积：

$$AL=TE\times BF$$

受益因子BF在某些情况下是适当的，例如在器械的使用中接触不能避免的特殊可沥滤物或残留物，并且使用这些特殊的器械可明显提高健康受益。由于使用镍钛合金器械时显著增加的健康受益不易计量，所以将受益因子BF定为1。因此，各类接触器械的允许限量（AL）等于可耐受接触值。

A. 6 器械限量的计算

A. 6. 1 一般性考虑

单个器械上镍离子的最大量以质量表示，是允许限量AL与特定接触类型器械使用天数的乘积：

$$m_{\text{dev}}=AL\times\text{特定接触类型器械的使用天数}$$

A. 6. 2 短期接触器械

短期接触类别的医疗器械使用时间在24h内（1d）：

$$m_{\text{dev, lmt}}=140\text{ }\mu\text{g}/\text{d}\times 1\text{d}=0.14\text{ mg}$$

A. 6. 3 长期接触器械

长期接触器械使用从24h到30d，如果用本标准中的长期接触类AL值，则相应的该类器械的限量为：

$$m_{\text{dev, perm}}=7\text{ }\mu\text{g}/\text{d}\times 30\text{ d}=0.21\text{ mg}$$

另外，一天中镍离子的最大释放量不宜超过0.14 mg。

A. 6. 4 持久接触器械

持久接触器械使用从31 d到25000 d，如果用本标准中的持久接触类AL值，则相应的该类器械的限量为：

$$m_{\text{dev, perm}}=7\text{ }\mu\text{g}/\text{d}\times 25000\text{ d}=175\text{ mg}$$

考虑到器械至少应模拟使用浸提60d（4.4.5），则前60 d内的限量为：

$$m_{\text{dev},60\text{d}} = 7 \mu\text{g/d} \times 60 \text{ d} = 0.42 \text{ mg}$$

另外，前30 d内镍离子的最大释放量不宜超过0.21 mg，一天中不超过0.14 mg。

A. 6. 5 经计算，镍释放的最大允许限量，见表2。

表2 镍释放的最大允许限量

分类	允许限量
短期接触（A）	镍离子日平均释放限量应不大于 0.14 mg。
长期接触（B）	镍离子日平均释放限量应不大于7μg/d， 此外最大限量： ——前24h不应大于0.14 mg； ——前30d不应大于0.21 mg。
持久接触（C）	镍离子日平均释放限量应不大于7μg/d，此外最大限量： ——前24h不应大于0.14 mg； ——前30d不应大于0.21 mg； ——前60d不应大于0.42 mg； ——终生中不应超过175 mg。

应注意，对于长期接触类器械，还必须符合短期接触类器械镍释放量的要求，持久接触类器械还必须符合长期类和短期类接触器械镍释放量的要求。如果一种材料或器械兼属于两种以上的时间分类，应采用较严的试验和（或）评价考虑。对于多次接触的器械，对器械分类应考虑潜在的累积作用和这些接触总的跨越时间。

参 考 文 献

- [1] GaborRubanyi, Laszlo Ligeti, Akos Koller, Arisztid G.B.Kovách. *Possible role of nickel ions in the pathogenesis of ischemic coronary vasoconstriction in the dog heart*. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 16(6), pp. 533-546, 1984
- [2] Koller A, Rubányi G, Ligeti L, Kovách AG. *Effect of verapamil and phenoxybenzamine on nickel-induced coronary vasoconstriction in the anaesthetized dog*. Acta Physiol Acad Sci Hung, 59(3), pp.287-90, 1982
- [3] Eva Horak, F.William Sunderman Jr. *Effects of Ni(II), other divalent metal ions, and glucagon upon plasma glucose concentrations in normal, adrenalectomized and hypophysectomized rats*. Toxicology and Applied Pharmacology, 32(2), pp.316-329, 1975
- [4] Andrew Harkin, Ph.D., Michael J. Hynes, Eoghan Masterson, John P. Kelly, James M. O'Donnell, Thomas J. Connor. *A Toxicokinetic Study of Nickel - Induced Immunosuppression in Rats*. Immunopharmacology and Immunotoxicology, 25(4), pp.655-670, 2003
- [5] SanjayGupta, Nihal Ahmad, Mirza M. Husain, Ramesh C.Srivastava. *Involvement of Nitric Oxide in Nickel-Induced Hyperglycemia in Rats*. Nitric Oxide, 4(2), pp. 129-138, 2000
- [6] A.Mas, D.Holt, M.Webb. *The acute toxicity and teratogenicity of nickel in pregnant rats*. Toxicology, 35(1), pp. 47-57, 1985
- [7] P H, Gitlitz, F W, Sunderman, P J, Goldblatt. *Aminoaciduria and proteinuria in rats after a single intraperitoneal injection of Ni (II)*. Toxicology and applied pharmacology, 34(3), pp. 430-40, 1975
- [8] Horak E, Sunderman FW Jr, Sarkar B. *Comparisons of antidotal efficacy of chelating drugs upon acute toxicity of Ni (II) in rats*. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 14(1), pp. 153-65, 1976
- [9] Christopher J. Gordon. *Effect of nickel chloride on body temperature and behavioral thermoregulation in the rat*. Neurotoxicology and Teratology, 11(3), pp. 317-320, 1989
- [10] Jimin Xie, Takayuki Funakoshi, Hideaki Shimada, Shoji Kojima. *Effects of chelating agents on testicular toxicity in mice caused by acute exposure to nickel*. Toxicology, 103(3), pp. 147-155, 1995
- [11] Xie J, Funakoshi T, Shimada H, Kojima S. *Comparative effects of chelating agents on pulmonary toxicity of systemic nickel in mice*. J Appl Toxicol, 16(4), pp. 317-24, 1996
- [12] Seung-jun, Wang, Do-myung, Paek, Rok-ho, Kim, Bong-suk, Cha. *Variation of systolic blood pressure in rats exposed to cadmium and nickel*. Environmental research, 88(2), pp. 116-9, 2002
- [13] M C. Pereira, M L. Pereira, J P, Sousa. *Evaluation of nickel toxicity on liver, spleen, and kidney of mice*

after administration of high-dose metal ion. Journal of biomedical materials research, 40(1), pp. 40-7, 1998

[14] ASTM WK52215 *New Test for Ion Release Evaluation of Medical Implants*

[15] Nagaraja S, Di Prima M, Saylor D, Takai E. 2016. *Current practices in corrosion, surface characterization, and nickel leach testing of cardiovascular metallic implants*. J Biomed Mater Res Part B 2015:00B:000–000

[16] ASTM D1193 Standard Specification for Reagent Water.

[17] GBZ/T 314-2018 血中镍的测定 石墨炉原子吸收光谱法

《心血管植入物 镍钛合金镍离子释放试验方法》

行业标准编制说明

一、工作简况

根据《国家药监局综合司关于印发 2020 年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》（药监综械注[2020]48 号）文件的要求，由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会心血管植入物分技术委员会归口，由天津市医疗器械质量监督检验中心组织项目实施，由先健科技（深圳）有限公司负责《心血管植入物 镍钛合金镍离子释放试验方法》的制定工作。

关于《心血管植入物 镍钛合金镍离子释放试验方法》标准前期已做了大量筹备工作。2019 年 1 月开始，先健科技（深圳）有限公司作为国家重点研发计划课题“镍钛形状记忆合金及植入器械评价方法和标准化研究”的参与单位积极开展“心血管植入物 镍钛合金镍离子释放试验方法”的标准化工作，在中国食品药品检定研究院的统筹安排下，进行了标准起草单位征集，成立了标准起草工作组，组织多次研讨会进行试验方法、标准草案的研讨，2019 年 11 月 12 日～2019 年 11 月 13 日在北京召开标准验证方案研讨会，确定了标准验证工作计划。2020 年 1 月至 2020 年 5 月由先健科技（深圳）有限公司、深圳市药品检验研究院（深圳市医疗器械检测中心）、深圳市领先医疗服务有限公司、江阴市法尔胜佩尔新材料科技有限公司、国标（北京）检验认证有限公司和天津市医疗器械质量监督检验中心对标准实施了验证。2020 年 5 月在天津市医疗器械质量监督检验中心组织下，召开了标准启动会，先健科技（深圳）有限公司组织工作组对前期形成的草案进行研究和讨论。会后根据工作组的研讨对标准草案名称、引言、范围中的“植入器械”修改为“植入物”，“测试方法”修改为“试验方法”，并对草案中的一些文字表述进行修改，形成标准的征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容

本标准按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准文件的结构和起草规则》的要求进行起草。

本标准建立了一种心血管植/介入器械镍离子体外释放模型，形成镍离子释

放评价的体外测试方法。本标准主要包括：

1 范围

2 规范性引用文件

3 术语和定义

4 要求

5 结果计算

6 报告

附录 A （资料性附录）镍离子允许限量的确定

下面针对本标准中给出的心血管植入物 镍钛合金镍离子释放试验方法的原理和合理性进行说明：

（一）试验方法原理

镍离子是一种重金属离子，摄入过多的镍，会引起中枢性循环和呼吸紊乱，使心肌、脑、肺、肾出现水肿、出血或变性，还可能使白血病、癌症的发病率升高，有研究表明，镍具有免疫毒性，尤其是对镍过敏的人群。据统计，在成年人群中，因过量摄入镍的患病率为 10%，女性（17%）高于男性（3%）。

因此，镍钛合金心血管植入器械植入后，镍钛合金在体内的镍离子释放速率和释放量，是评价其临床使用安全性的重要内容。然而，由于存在体内测试时间长、成本高、测试结果准确率低（机体对试验结果的干扰较大）等因素，在临床前评价阶段，宜通过建立镍离子体外释放模型，形成镍离子释放评价的体外试验方法。

为量化随时间推移从器械中释放出来的镍离子，得到不同浸提时间的镍离子释放量，试验将采用对同一器械进行多次浸提的方式。首先，将器械放置于一个合适的容器中，容器中装有模拟生理环境的溶液，在生理温度范围（ 37 ± 2 ）℃内进行浸提。到达规定的时间，取出全部浸提液，再注入新溶液继续浸提，重复上述过程，直至完成所有设置时间点的浸提。所有时间点取出的浸提液，应尽快

测试其镍离子浓度。

分析仪器灵敏度应达到 $\mu\text{g/L}$ 或更高，目前，测定该类产品的镍离子浓度推荐使用石墨炉原子吸收光谱仪（AAS）、电感耦合等离子体发射光谱仪（ICP-OES）或电感耦合等离子体质谱仪（ICP-MS）。

（二）试验方法合理性

本标准涵盖了心血管植入物 镍钛合金镍离子释放的体外模拟使用浸提方法，尽量充分模拟器械的临床使用条件，提供了典型的浸提流程和试验参数，并推荐了适用的镍离子含量测试设备。此外，不在本标准推荐中的浸提和试验方法，如果能说明其适用性也可以使用。

本标准给出的是关于方法的通用性的要求和指导，包括试验样品的选择、样品的预处理、浸提液的制备、浸提比例、浸提容器、浸提温度、浸提设备参数、试验组别设置、模拟使用浸提步骤，包括收集浸提液的时间点设置。另外，各种实验参数的选择，要结合试样的形状、大小等条件。

本方法推荐了适用的镍离子含量测试设备，未包括具体的镍离子含量试验方法参数。应保证分析仪器具备较高的灵敏度，并经系统的方法学确认。

通过上述分析，本标准给出的心血管植入物 镍钛合金镍离子释放试验方法是合理且具有可操作性的。

三. 主要试验（或验证）的分析、综述报告，技术经济论证，预期的经济效果；

在前期实验中，已进行多次预浸提和测试，并系统性地进行了试验方法学确认，全面考察了浸提方法的科学性和可行性，以及试验方法的专属性，线性，方法检出限、定量限、准确度、精密度，以及稳定性，符合 2015 版《中国药典》和 ICH Q2 (R1) 分析方法与验证指南的要求。

目前，国内外尚无类似的关于镍离子体外释放的测试标准，本标准的制定将填补这方面的空白，建立科学、规范、统一的心血管植入物 镍钛合金镍离子体外释放试验方法，评价镍离子释放风险，更好的保证相关产品临床使用安全性，也有助于进行行业内的对比试验。

本标准中各项测试经先健科技(深圳)有限公司、深圳市药品检验研究院(深圳市医疗器械检测中心)、深圳市领先医疗服务有限公司、江阴市法尔胜佩尔新材料科技有限公司、国标(北京)检验认证有限公司、和天津市医疗器械质量监督检验中心验证,认为本标准试验方法成熟,具备可行性。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度,以及与国际、国外同类标准水平的对比情况,或与测试的国外样品、样机的有关数据对比的情况。

本标准在制定过程中未查到同类国际标准;

五、与有关的现行法令、法规和强制性国家标准、行业标准的关系。

本标准与有关的现行法令、法规和强制性国家标准、行业标准不冲突。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

本标准在起草过程中无重大分歧意见。

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

镍的短期、长期和持久可耐受摄入(TI)值是采用《GB/T 16886.17 医疗器械生物学评价 第17部分:可沥滤物允许限量》中所描述的方法确定的,推算出的可耐受摄入值被转化成了允许限量。本标准主要建立起体外模拟心血管植入物镍钛合金镍离子释放的试验方法。

本标准方法标准,建议本标准按推荐性行业标准实施。

八、贯彻行业标准的要求和措施建议(包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容)

本标准需要宣贯,计划在标准发布后实施前安排宣贯。为了标准使用者更好的理解和应用本标准,建议本标准自发布之日起12个月开始实施。

九、废止现行有关标准的建议

无

十、其他应予说明的事项

无

《心血管植入物 镍钛合金镍离子释放试验方法》标准起草工作组

2020年6月