



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1823—2022

心血管植入物 镍钛合金镍离子释放试验方法

Cardiovascular implants—
Standard test method for nickel ion release of nickel-titanium alloy

2022-05-18 发布

2023-06-01 实施



国家药品监督管理局 发布

目 次

前言 III

引言 IV

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 试验方法 2

5 结果计算 4

6 报告 5

附录 A（资料性） 体外镍离子 AL 的确定 6

参考文献 11

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。

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专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件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(SAC/TC 110/SC 2)归口。

本文件起草单位：先健科技(深圳)有限公司、深圳市领先医疗服务有限公司、深圳市医疗器械检测中心、江阴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、天津市医疗器械质量监督检验中心。

本文件主要起草人：刘艳文、穆盈、李安宁、杨涵、彭俊、王玲玲、陈庆福、张文梅、樊志罡、马金竹、段青姣。

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。据估计,在成年人群中,镍过敏发生率为10%,女性(17%)高于男性(3%)^[22]。

因此,镍钛合金心血管植入物植入人体后,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,国内尚无类似的关于镍离子体外释放的测试标准,本文件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。如果点蚀测试结果不满足预期定义的接受准则或者器械表面精加工工艺没有良好的临床使用历史^[8],推荐使用本文件通过体外测试镍离子含量评估镍离子释放风险,更好地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

本文件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,给出了植入物体外镍离子释放最大允许限量的推算示例。

本文件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 分析实验室用水规格和试验方法

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

GB/T 16886.17—2005 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)

3 术语和定义

GB/T 16886.17—2005 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

检出限 detection limit

在最佳试验条件下,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。

3.2

定量限 quantitative limit

在最佳试验条件下,测定不少于7份的空白样品溶液,以连续测定空白溶液响应值的10倍标准偏差(10SD)所对应的待测元素浓度。

3.3

模拟使用浸提 simulated-use extraction

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:模拟使用浸提宜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。

3.4

样品测试面积 test area of sample

器械与人体接触的镍钛合金部分的表面积。

4 试验方法

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 ± 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。

4.2 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—2011 的 5.3,器械应按以下接触时间进行分类:

- a) 短期接触:在 24 h 以内一次、多次或重复使用或接触的器械;
- b) 长期接触:在 24 h 以上 30 d 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 30 d 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两种以上的接触时间分类,宜采用较严的试验要求和(或)评价考虑。

4.3 允许限量(AL)

根据器械分类及特点,推算每一种器械在体内镍释放的最大 AL,据此确定体外镍释放的最大 AL。附录 A 给出了一种确定体外镍离子 AL 的推算示例,企业可根据器械具体情况,采用不同参数,确定体外测试结果的最大 AL,同时需提供适当的合理性说明。

4.4 体外镍离子释放分析

4.4.1 试剂

4.4.1.1 通用要求:除非另有说明,本方法所用试剂均为优级纯,水为 GB/T 6682 规定的二级水。

4.4.1.2 氯化钠 NaCl。

4.4.1.3 氯化钾 KCl。

4.4.1.4 磷酸二氢钠 NaH_2PO_4 。

4.4.1.5 磷酸氢二钠 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 。

4.4.1.6 浓盐酸 HCl: $\rho = 1.179 \text{ g/mL}$ 。

4.4.1.7 氢氧化钠 NaOH。

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

4.4.1.9 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 0.02 pH 单位。

4.4.3.2 分析天平:分度值为 0.1 mg。

4.4.3.3 显微镜:放大倍数 $20 \times \sim 200 \times$ 。

4.4.3.4 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(GFAAS)、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 恒温摇床:温控为 $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$,转速 72 r/min。

4.4.3.6 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(4.4.1.9)24 h 以上,然后用水反复冲洗并烘干,也可采用其他等效方法。

4.4.3.7 试验中接触样品和浸提液的其他用具,如非金属镊子、容量瓶等,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代表真实的产品。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,例如尽可能合理地模拟试样的加载、追踪、释放等,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

为维持溶液 pH 值的稳定,本文件建议采用磷酸盐缓冲液(PBS)模拟生理溶液,其浓度为 0.01 mol/L ,pH 值为 7.4。PBS 按照《中国药典》2020 年版四部 3303 鼠源性病毒检查法配制或购买成品。根据器械在体内的最终用途亦可使用其他模拟生理溶液。

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 $0.1 \text{ cm}^2/\text{mL} \sim 1 \text{ cm}^2/\text{mL}$ 。计算所需浸提介质体积时,应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。为使浸提液中镍离子能被仪器检测到,建议浸提比例接近 $1 \text{ cm}^2/\text{mL}$ 。

4.4.5.3 浸提容器和温度

浸提开始前,应清洁容器,尽量减少浸提介质与容器和其他所有直接接触样品的污染可能。预先将恒温摇床(4.4.3.5)温度调节至 $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ 。

4.4.6 样品模拟使用浸提

模拟使用浸提介质(4.4.5.1),浸提温度 $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$,浸提时间应考虑器械分类(4.2)、推荐或预期使用最为严格的时间条件。样品模拟使用浸提步骤:

- 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摇床(4.4.3.5)中。浸提应在往复振荡条件下进行,设置振荡转速 72 r/min。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 d。例如:1 d、2 d、4 d、7 d、14 d、21 d、28 d、42 d、56 d、60 d。如测试结果显示镍离子释放量趋于稳定无增加趋势,试验可提前结束,浸提持续时间最短为 30 d。
- d) 取出浸提液后,用磷酸盐缓冲液(PBS)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摇床(4.4.3.5)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(4.4.3.7)。
- 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(4.4.3.4)测试前,应考虑浸提介质(4.4.5.1)对测试是否有干扰,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。试验过程,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。试验过程,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。

4.4.10 阳性试验

应同时进行阳性试验。试验过程,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,仅加入标准溶液。

5 结果计算

5.1 镍释放量的计算

样品的镍释放量 m ,数值以微克每平方厘米天 $[\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{d})]$ 表示,按式(1)计算:

$$m = \frac{V(c_1 - c_2)}{1\,000 S d} \quad \dots\dots\dots (1)$$

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质量浓度,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质量浓度,单位为微克每升($\mu\text{g}/\text{L}$), c_2 应 $\geq 0 \mu\text{g}/\text{L}$;

d —— 浸提天数,单位为天(d)。

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

测试结果按照所建立的最大 AL 进行评价,附录 A 提供了一种确定体外镍离子 AL 的推算示例。

6 报告

报告宜包括下列内容:

- 样品的描述、明确的标识、必要时样品的状态、接收日期;
- 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、开始浸提时间和环境条件等;
- 样品表面积(cm^2);
- 使用的浸提介质及其体积、pH 值、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累积镍释放量、总累积镍释放量,以及每天的镍释放量($\mu\text{g}/\text{d}$);
- 空白试验、阳性试验、质控的结果;
- 检出限、定量限;
- 低于定量限的仪器检测结果,建议以定量限数值参与数据统计分析;
- 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)

体外镍离子 AL 的确定

A.1 概述

镍的短期、长期和持久可耐受摄入量(TI)是采用 GB/T 16886.17 中所描述的方法确定的。推算出的 TI 被转化成了 AL。根据参考文献[9]~[19]的研究结果,得出短期接触类器械的 TI 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 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,得出不同接触时间镍的 TI。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。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,建立镍离子的胃肠外 TI。

通过公式,由 TI 计算可耐受接触(TE),得出镍离子的短期、长期或持久接触 TE,进而计算使用器械时的镍离子短期、长期或持久接触 AL。

A.3 镍离子非致癌 TI 的建立

A.3.1 无可观察到不良反应水平(NOEL)和最低可观察不良反应水平(LOEL)的确定

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 NOEL 和 LOEL。表 A.1 可溶性镍的单剂量肠胃外毒性研究。

表 A.1 可溶性镍的单剂量肠胃外毒性研究

种属	途径	NOEL $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$	LOEL $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$	在 LOEL 处的反应	参考文献
狗	静脉	—	0.02	冠状动脉阻力增加	[9]
狗	静脉	—	0.02	冠脉血流和心肌收缩力降低	[10]
大鼠	腹膜	0.5	0.7	高血糖症	[11]
大鼠	腹膜	—	1	体重下降,体温调节改变	[12]
大鼠	腹膜	—	1.5	高血糖症	[13]
大鼠	腹膜	1	2	胎儿体重下降	[14]
大鼠	腹膜	—	2	中毒性肾损害,尿蛋白	[15]
大鼠	腹膜	—	2.7	5%动物致死剂量	[16]
大鼠	腹膜	1.5	3	体温调节改变	[17]
小鼠	腹膜	1	5	生育率降低,睾丸脂质过氧化作用增加	[18]
小鼠	腹膜	1	5	肺中毒	[19]
注:文献[14]、[18]和[19]研究中得到的相同 NOEL 增加了将该值作为短期接触 TI 的可信度。					

A.3.1.2 持久接触类

长期和持久接触类器械的 NOAEL 和 LOAEL 是基于动物实验重复剂量的肠外研究得到的。

根据 Wang^[20] 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 0.045 mg/(kg·d)。根据 Pereira^[21] 研究结果,通过从大鼠皮下注射金属镍溶液,结果引起肝肾产生不良反应得出的 LOAEL 为 0.3 mg/(kg·d)。

A.3.2 镍离子非致癌 TI 的计算

A.3.2.1 非致癌 TI

使用 MF 的方法计算 TI,见式(A.1):

$$TI = NOAEL / MF \quad \dots\dots\dots (A.1)$$

式中:

TI ——可耐受摄入量,单位为毫克每千克天[mg/(kg·d)];

NOAEL ——无可观察到不良反应水平;

MF ——修正因子。

A.3.2.2 短期接触类

表 A.1 中,NOAEL 为 0.5 mg/(kg·d)~1.5 mg/(kg·d),LOAEL 为 0.02 mg/(kg·d)~5 mg/(kg·d),基于多项研究、终点可靠的原则,NOAEL 取为 1 mg/(kg·d),MF 取 100,则 $TI = 1\ 000\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d}) \div 100 = 10\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

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

A.3.2.3 持久接触类

基于 Wang^[20] 研究结果,NOAEL 取为 0.05 mg/(kg·d),MF 取 100,则 $TI = 50\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d}) \div 100 = 0.5\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。

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

A.4 TE 水平的计算

A.4.1 TE

当使用特殊器械时,用修改的 TI 表示实际计算的单个器械限量。TE 是 TI、 m_B 和 UTF 的乘积,见式(A.2):

$$TE = TI \times m_B \times UTF \quad \dots\dots\dots (A.2)$$

式中:

TE ——可耐受接触;

TI ——可耐受摄入量;

m_B ——体质量;

UTF——应用因子。

如器械预期不用于其他群体,通常选择 70 kg 用于计算 TE。TE 应根据使用群体选择体质量,预期用于独特敏感群体(如婴儿)而有特别的考虑时,请参考 GB/T 16886.17 的附录 A。

UTF 是几个因子的乘积,包括 CEF 和 PEF,见式(A.3):

$$UTF = CEF \times PEF \quad \dots\dots\dots (A.3)$$

式中:

UTF——应用因子；

CEF ——多器械接触因子;

PEF ——比例接触因子。

在缺少特定资料时, CEF 和 PEF 缺省值分别为 0.2 和 1.0。

CEF 缺省值的范围可以是 0~1.0, GB/T 16886.17 推荐的 CEF 缺省值介于 0.2~1.0, 建议根据器械特性选择 CEF。对于多数长期植入的器械来说, PEF 缺省值通常为 1.0。表 A.2 列出了基于暴露于患者的器械数量的 CEF、PEF 和 UTF 缺省值。

表 A.2 基于暴露于患者的器械数量的 CEF、PEF 和 UTF 缺省值

同时释放镍离子的 器械数量	CEF	器械 (是/否)	PEF	UTF
1	1	是	1	1
2	0.50	是	1	0.50
3	0.33	是	1	0.33
4	0.25	是	1	0.25
5	0.20 (GB/T 16886.17 标准中的缺省值)	是	1	0.20
6	0.17	是	1	0.17

A.4.2 短期接触 TE

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

因此,使用 GB/T 16886.17 中的 CEF 和 PEF 缺省值来计算,镍离子的日平均剂量不要超过 $140 \mu\text{g}/\text{d}$ 。

使用其他 CEF 和 PEF 值可能产生不同的 TE 值。

A.4.3 长期和持久接触 TE

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

因此,使用 GB/T 16886.17 中的 CEF 和 PEF 缺省值来计算,镍离子的日平均剂量不要超过 $7 \mu\text{g}/\text{d}$ 。

使用其他 CEF 和 PEF 值可能产生不同的 TE 值。

A.5 AL 的计算

AL 是使用器械时可接受镍离子的最大量,单位为 mg/d。AL 是 TE 和 BF 的乘积,见式(A.4):

$$AL = TE \times BF \dots\dots\dots (A.4)$$

式中:

AL——允许限量；

TE——可耐受接触；

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 BF 定为 1。因此,各类接触器械的 AL 等于 TE。

A.6 器械 AL 的计算

A.6.1 一般性考虑

m_{dev} 是 AL 与 d 的乘积,见式(A.5):

$$m_{\text{dev}} = \text{AL} \times d \quad \dots\dots\dots (\text{A.5})$$

式中:

m_{dev} ——单个器械镍离子的最大释放量;

AL ——允许限量;

d ——特定接触类型器械的使用天数。

A.6.2 短期接触器械

如果使用 GB/T 16886.17 中的 CEF 和 PEF 缺省值来计算,短期接触器械使用时间在 24 h(1 d) 内: $m_{\text{dev, lmt}} = 140 \mu\text{g/d} \times 1 \text{ d} = 0.14 \text{ mg}$ 。

基于 CEF 和 PEF 缺省值的选择,镍离子在单一器械上的最大值 $m_{\text{dev, lmt}}$ 可能发生变化。

A.6.3 长期接触器械

如果使用 GB/T 16886.17 中的 CEF 和 PEF 缺省值来计算,长期接触器械使用从 24 h 到 30 d,将 BF 定为 1,AL 等于 TE,则相应的该类器械的限量为: $m_{\text{dev, prel}} = 7 \mu\text{g/d} \times 30 \text{ d} = 0.21 \text{ mg}$ 。另外,一天中镍离子的最大释放量不宜超过 0.14 mg。

基于 CEF 和 PEF 缺省值的选择,镍离子在单一器械上的最大值 $m_{\text{dev, prel}}$ 可能发生变化。

A.6.4 持久接触器械

如果使用 GB/T 16886.17 中的 CEF 和 PEF 缺省值来计算,持久接触器械使用从 31 d~25 000 d,将 BF 定为 1,AL 等于 TE,则相应的该类器械的限量为: $m_{\text{dev, perm}} = 7 \mu\text{g/d} \times 25\,000 \text{ d} = 175 \text{ mg}$ 。由于此数据无法验证,仅作参考。

如果使用 GB/T 16886.17 中的 CEF 和 PEF 缺省值来计算,考虑到器械至少应模拟使用浸提 60 d (4.4.6),则前 60 d 内的限量为: $m_{\text{dev, 60d}} = 7 \mu\text{g/d} \times 60 \text{ d} = 0.42 \text{ mg}$ 。

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。

基于 CEF 和 PEF 缺省值的选择,镍离子在单一器械上的最大值 $m_{\text{dev, perm}}$ 可能发生变化。

A.6.5 镍离子释放的最大 AL 示例

表 A.3 为不同 CEF 和 PEF 缺省值计算的单一器械镍离子释放的最大 AL 示例。应注意,对于长期接触类器械,还应符合短期接触类器械镍释放量的要求,持久接触类器械还应符合长期和短期接触类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。

表 A.3 不同 CEF 和 PEF 缺省值计算的单一器械镍离子释放的最大 AL 示例

分类	AL 使用 GB/T 16886.17 标准中的缺省值 CEF=0.2、PEF=1 (相当于植入 5 个器械)	AL 使用 CEF=1、PEF=1 (相当于植入 1 个器械)
短期接触(A)	镍离子日平均释放限量应不大于 0.14 mg	镍离子日平均释放限量应不大于 0.7 mg

表 A.3 (续)

长期接触(B)	镍离子日平均释放限量应不大于 $7\text{ }\mu\text{g/d}$, 此外最大限量: ——前 24 h 不应大于 0.14 mg; ——前 30 d 不应大于 0.21 mg	镍离子日平均释放限量应不大于 $35\text{ }\mu\text{g/d}$, 此外最大限量: ——前 24 h 不应大于 0.70 mg; ——前 30 d 不应大于 1.05 mg
持久接触(C)	镍离子日平均释放限量应不大于 $7\text{ }\mu\text{g/d}$, 此外最大限量: ——前 24 h 不应大于 0.14 mg; ——前 30 d 不应大于 0.21 mg; ——前 60 d 不应大于 0.42 mg	镍离子日平均释放限量应不大于 $35\text{ }\mu\text{g/d}$, 此外最大限量: ——前 24 h 不应大于 0.70 mg; ——前 30 d 不应大于 1.05 mg; ——前 60 d 不应大于 2.10 mg

参 考 文 献

- [1] GB/T 8170 数字修约规则与极限数值的表述和判定
- [2] 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
- [3] 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
- [4] 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
- [5] GBZ/T 314—2018 血中镍的测定 石墨炉原子吸收光谱法
- [6] ASTM D1193 Standard Specification for Reagent Water.
- [7] ASTM F3306 Standard Test Method for Ion Release Evaluation of Medical Implants.
- [8] Technical Considerations for Non-Clinical Assessment of Medical Devices Containing Nitinol, Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Document issued on October 15, 2020.
- [9] Gabor Rubanyi, 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Sanjay Gupta, 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.
- [14] A. Mas, D. Holt, M. Webb. *The acute toxicity and teratogenicity of nickel in pregnant rats*. Toxicology, 35(1), pp. 47-57, 1985.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.

[21] 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.

[22] Nagaraja S, Di Prima M, Saylor D, Takai E. *Current practices in corrosion, surface characterization, and nickel leach testing of cardiovascular metallic implants*. J Biomed Mater Res Part B: Biomater, 105B, pp. 1330-1341, 2017.

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
心 血 管 植 入 物
镍 钛 合 金 镍 离 子 释 放 试 验 方 法
YY/T 1823—2022

*

中 国 标 准 出 版 社 出 版 发 行
北 京 市 朝 阳 区 和 平 里 西 街 甲 2 号 (100029)
北 京 市 西 城 区 三 里 河 北 街 16 号 (100045)
网 址 www.spc.net.cn
总 编 室 : (010)68533533 发 行 中 心 : (010)51780238
读 者 服 务 部 : (010)68523946
中 国 标 准 出 版 社 秦 皇 岛 印 刷 厂 印 刷
各 地 新 华 书 店 经 销

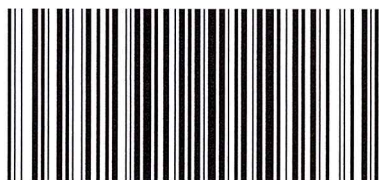
*

开 本 880×1230 1/16 印 张 1.25 字 数 32 千 字
2022 年 6 月 第 一 版 2022 年 6 月 第 一 次 印 刷

*

书 号 : 155066 • 2-36091 定 价 26.00 元

如 有 印 装 差 错 由 本 社 发 行 中 心 调 换
版 权 专 有 侵 权 必 究
举 报 电 话 : (010)68510107



YY/T 1823-2022



码上扫一扫 正版服务到