**含镍钛合金医疗器械非临床评估的技术考虑**

**行业及美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2020年10月15日**

**本文件草案发布日期：2019年4月19日**

如对本文件有任何疑问，请致电（301）796-2501联系应用力学分部或致电（301）796-2507或发送电子邮件至matthew.diprima@fda.hhs.gov联系Matthew Di Prima, Ph.D。

|  |  |
| --- | --- |
| FDA Center for Devices and Radiological Health logo | **美国卫生与公共服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和辐射健康中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时发送至http://www.regulations.gov，供FDA审议。亦可将纸质版意见发送至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部, 地址为5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。所有建议均需注明编号：FDA-2019-D-1261。在下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获得。也可以通过发送电子邮件至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请在请求中注明文件编号17013和该指南的完整标题。

**目录**

[I. 引言和范围 1](#_Toc91866306)

[II. 背景 2](#_Toc91866307)

[III. 定义 3](#_Toc91866308)

[IV. 技术建议 4](#_Toc91866309)

[A. 一般信息 5](#_Toc91866310)

[B. 机械试验 7](#_Toc91866311)

[C. 腐蚀试验 10](#_Toc91866312)

[2. 镍离子释放 13](#_Toc91866313)

[3. 电偶腐蚀 14](#_Toc91866314)

[D. 生物相容性 14](#_Toc91866315)

[E. 标签-警告 15](#_Toc91866316)

**含镍钛合金医疗器械非临床评估的技术考虑**

**行业及美国食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表食品药品管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果可替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言和范围**

镍钛合金是一种由几乎等原子量的镍和钛组成的合金，是医疗器械行业中常用的材料。器械制造商利用镍钛合金的独特性能（例如伪弹性和形状记忆特性）设计了传统材料无法实现的创新医疗器械。镍钛合金已广泛应用于支架、心脏瓣膜、导丝和腔静脉滤器等心血管医疗器械。镍钛合金在其他器械领域的应用与日俱增，预期用于微创手术的产品尤为突出。1与不锈钢、钛或钴铬合金等传统金属相比，镍钛合金的热力学特性和加工敏感性需特殊考虑。鉴于镍钛合金的独特性能，FDA编制了本指南，旨在提供FDA目前对使用镍钛合金的器械因特定技术需考虑的因素。应结合器械的预期用途和技术特征以及任何相关器械特定指南对本文件中的建议进行评价。本指南的目的是概述至少有一个由镍钛合金部件组成且与患者接触的医疗器械的相关技术考虑因素。

如需了解本文件中引用的FDA认可标准的现行版本，请参见FDA认可的共识标准数据库。2有关共识标准在医疗器械上市前申请的准备和评价中的合理使用的更多信息，请参见《自愿共识标准在医疗器械上市前申请中的合理使用》指南。3

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 Duerig T, Pelton A, Stöckel D. An overview of nitinol medical applications. Materials Science and Engineering: A. 1999;273:149-60

2 可参见https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了本机构目前对于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 背景**

镍钛合金是由几乎等原子量的镍和钛组成的金属合金。4,5镍钛合金独特的热力学特性使其成为医疗器械中常用的材料。镍钛合金在医疗器械中的应用始于30多年前，应用的产品领域包括矫正弓丝、心血管导丝和手术器械。在过去20年中，镍钛合金在不同器械领域的应用与日俱增，如骨科骨折固定、支架和经导管心脏瓣膜。随着采用微创手术治疗患者的趋势日益增加，镍钛合金因其在受力变形后或加热后能够恢复原始形状而成为一种流行的材料。这些性能是由于奥氏体和马氏体相之间的可逆转变，可以通过温度诱导（形状记忆性能），也可以通过应力诱导（伪弹性）。因此，与不锈钢、钛或钴铬合金等传统金属合金相比，镍钛合金能够承受更大程度的可逆变形而不会发生塑性变形。6

鉴于镍钛合金的复杂性能，对其安全性和有效性进行评估时，需要特别考虑对镍钛合金器械的热力学特性进行表征。既往文献描述了制造过程对镍钛合金器械相变温度和机械性能的影响。7此外，美国材料与试验协会（ASTM）等标准制定组织已制定帮助医疗器械行业对镍钛合金进行表征的相关共识标准。这些共识标准定义了与镍钛合金材料相关的术语，包括化学、物理、热力学和冶金性能的规范，以及对镍钛合金相变温度和机械性能进行表征的试验方法。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use- voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices

4 ASTM F2005：镍钛形状记忆合金的标准术语

5 ASTM F2063：医疗器械和外科植入物用锻造镍钛形状记忆合金标准规范

6 Stoeckel D. Nitinol medical devices and implants. Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies.2000;9(2):81-88

7 Pelton AR, Dicello J, Miyazaki S. Optimisation of processing and properties of medical grade Nitinol wire. Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies.2000;9(2):107-118

既往文献表明，镍钛合金的耐腐蚀性高度取决于表面处理。8,9镍钛合金的体内腐蚀可能会对热机械性能和/或生物相容性产生不利影响，从而降低器械的安全性或性能。为了获得利益相关方关于腐蚀试验最佳实践以及腐蚀对金属（包括镍钛合金）的性能和安全性的影响的意见，FDA举办了一个标题为“心血管金属植入物：腐蚀、表面表征和镍浸出”的公开研讨会（2012年3月8-9日）。10该研讨会收集的信息已发布11，并更新在FDA发布的关于“血管内支架和相关输送系统的非临床工程试验和推荐标签”的指南文件。12 但是，该指南文件中的建议是针对血管内支架和输送系统提出的。随着镍钛合金在其他产品领域的推广应用，FDA发布了本一般性指南文件，概述了在医疗器械中使用镍钛合金时的技术考虑因素。

**III. 定义**

**奥氏体相变开始温度（As）** - “合金在单步相变加热过程中，从马氏体相向奥氏体相转变的开始温度，合金在两步相变加热过程中，从R相向奥氏体相转变的开始温度。”13

**奥氏体相变终了温度（Af）** - “合金在单步相变加热过程中，完成马氏体相向奥氏体相转变时的终了温度，合金在两步相变加热过程中，完成R相向奥氏体相转变时的终了温度。”14

**最终成品形式**-适用于经历所有为“待销售”器械进行的制造工艺的器械或器械组件，包括包装和灭菌（如适用）。

**马氏体相变开始温度（Ms）** - “合金在单步相变冷却过程中，从奥氏体相向马氏体相转变的开始温度，合金在两步相变冷却过程中，从R相向马氏体相转变的开始温度。”15

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

8 Zhu L, Trepanier C, Pelton A, Fino JM. Oxidation of Nitinol and its Effect on Corrosion Resistance.ASM Materials and Processes for Medical Devices 2003

9 Sullivan SJ, Dreher ML, Zheng J, Chen L, Madamba D, Miyashiro K, et al. Effects of Oxide Layer Composition and Radial Compression on Nickel Release in Nitinol Stents. Shape Memory and Superelasticity.2015;1(3):319-27.

10http://web.archive.org/web/20130203225843/http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/ucm287535.htm

11 Nagaraja S, Di Prima M, Saylor D, Takai E. Current practices in corrosion, surface characterization, and nickel leach testing of cardiovascular metallic implants. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials.2016;105(6):1330-1341

12 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/select-updates-non- clinical-engineering-tests-and-recommended-labeling-intravascular-stents-and

13Reprinted, with permission, from ASTM F2005−05 (Reapproved 2015) Standard Terminology for Nickel- Titanium Shape Memory Alloys, copyright ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, West Conshohocken, PA 19428。可登录ASTM网站（www.astm.org）获得完整的标准副本。

14 ibid

**马氏体相变终了温度（Mf）** - “合金在单步相变冷却过程中，完成奥氏体相向马氏体相转变时的终了温度，合金在两步相变冷却过程中，完成R相向马氏体相转变时的终了温度。”16

**R相**-“形成的介于奥氏体和马氏体之间的过渡相。”17

**R'相相变开始温度（R's）** - 合金在两步相变加热过程中，从马氏体相向R相转变的开始温度。18

**R'相相变终了温度（R'f）** - 合金在两步相变加热过程中，完成马氏体相向R相转变时的终了温度。19

**形状记忆合金** - “在马氏体相发生明显塑性形变后，加热到其相变温度范围时，晶体结构发生热弹性变化，从而使形变恢复的金属。”20

**预调节处理（模拟使用）**-试验器械的装载、跟踪和/或展开，与临床使用中的调节处理相同。

**伪弹性（超弹性）** - “镍钛形状记忆合金发生在温度高于奥氏体相变终了温度（Af）时的非线性形变恢复特性。”21

**IV. 技术建议**

以下章节描述了建议纳入由镍钛合金制成的器械的上市前申请中的信息类型。适合镍钛合金器械的上市前申请类型取决于器械的监管分类。支持监管申请所需的数据类型和数据量将根据器械设计、预期用途和器械类型分类而有所不同。对于使用多种类型的镍钛合金制造的器械（例如具有不同表面光洁度的组件），建议提供适用于每种类型镍钛合金的建议信息。在可用的情况下，器械特定指南文件可纳入应考虑的其他技术建议。FDA鼓励制造商通过Q-申请流程与器械和放射卫生中心（CDRH）接洽，以获得更详细的问题反馈。有关Q-申请计划的更多信息，请参见《医疗器械申请的反馈和会议请求：Q-申请计划-行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南》。22 有关器械变更或改良何时需要提交新的510(k)申请的更多信息，请参见FDA指南《何时针对现有器械变更提交510(k)的决定》。23

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

15 Reprinted, with permission, from ASTM F2005−05 (Reapproved 2015) Standard Terminology for Nickel- Titanium Shape Memory Alloys, copyright ASTM International, 100 Barr Harbor Drive, West Conshohocken, PA 19428。可登录ASTM网站（www.astm.org）获得完整的标准副本。

16 ibid

17 ibid

18 ibid

19 ibid

20 ibid

21 ibid

镍钛合金用于多种医疗器械，接触时间各不相同。本指南文件中的建议根据预期接触时间而有所不同。本指南文件中的预期接触时间遵循ISO 10993-1 2009《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》 第5.3节，24 定义如下。

a） 短期接触 – 在24小时以内一次、多次或重复使用或接触的器械。

b） 长期接触 – 累积单次、多次或重复长期使用或接触时间很可能超过24小时但不超过30天的器械。

c） 持久接触：超过30天以上一次、多次或重复长期使用或接触的器械。

**A. 一般信息**

镍钛合金的性能和特性取决于多种因素，包括合金组成、热力学历史、表面处理和预调节处理。根据含镍钛合金器械的器械设计和预期用途，选取不同特性或性能的材料。建议提供以下有关长期接触和持久接触的镍钛合金器械的基本信息。对于短期接触器械，根据器械设计和预期用途，其中部分信息可能是不需要的。例如，对无源心脏导丝进行的功能试验足以代替提供的下列信息。如果器械特定指南可用，这些指南可能有助于帮助确定所需的信息类型。另外，申请方可能希望在器械研发的早期阶段，与FDA就采用的功能试验进行讨论。FDA建议申请方采用Q-申请流程，以促进这方面的讨论。25

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

22 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and- meetings-medical-device-submissions-q-submission-program

23 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device

24有关本标准使用的说明和更新信息，请参见2016年指南《国际标准ISO 10993-1的使用，<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>》（https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical- devices-part-1-evaluation-and）。

**1.** **材料组成**

镍钛合金的成分可“调整”，以优化特定预期用途的性能。如果镍钛合金符合公认的共识标准，则应将该信息纳入申请（例如ASTM F2063《医疗器械和外科植入物用镍钛形状记忆合金加工材》）中。如果镍钛合金不符合公认的共识标准，建议提供镍钛合金的成分及其特定性能的描述。

**2.** **制造**

包括热处理和表面处理在内的制造方法和参数可改变镍钛合金器械的特性和性能。因此，建议提供一个高级流程图用于识别从原材料到最终器械灭菌（如适用）的制造过程。特别需要关注的是热加工工艺（例如激光切割、退火、热定型）。此外，表面处理会对镍钛合金的腐蚀/镍浸出性能有显著影响。因此，建议提供所有表面处理步骤（例如珩磨、微喷砂、酸洗、抛光、钝化）的详细描述，以评估腐蚀和镍释放的风险。此外，应描述任何最终后处理清洗步骤，并讨论这些步骤的设计原理，以去除任何可能影响生物相容性的表面残留物。

**3.** **伪弹性/形状记忆特性**

可通过成分和热处理对镍钛合金进行“调整”，使其在所需的工作温度下具有伪弹性（超弹性）或形状记忆特性。由于这两种特性不同，应在申请中说明所使用的特性。如果两种特性均未采用，也应予以说明。

**4.** **相变温度**

如前所述，经证明，镍钛合金相变温度的变化会影响力学性能。因此，建议提供最终成品的相变温度（即，如适用，包括灭菌在内的所有制造过程）。在可能的情况下，应使用至少3个生产批次26的样品，因为镍钛合金转变温度对制造过程中的微小变化（如温度或加热时间）很敏感。如果要利用伪弹性性能来实现预期器械性能，建议提供奥氏体相变终了（Af）温度、R相相变终了温度（R’f）（如果存在R相），27 或体温力学试验数据。如果要用形状记忆性能，还应提供奥氏体相变开始（As）、马氏体相变开始（Ms）和马氏体相变终了（Mf）温度，因为这些温度可控制形状记忆特性。建议采用ASTM F2004《用热分析法测定镍钛合金转变温度的标准试验方法》、ASTM F2082《通过弯曲和自由恢复试验测定镍钛形状记忆合金转变温度的标准试验方法》中所述的方法或等效方法。应当注意的是，对于指定材料或器械，这些试验采用的测量方法与Af温度不一定相同。28,29对于预期承重的器械，建议采用ASTM F2082，因为其中纳入了形变调节处理相关信息，对其进行修订，以评估器械在其最终成品形式（例如支架预置或骨板预变形）中预计承受的应变。如使用评估相变温度的替代方法，则需提供详细的试验方案以及相变温度的确定方法。建议提供体温、力学性能或相变温度范围相关规范，以确保采用伪弹性或形状记忆材料制成的器械可正常运行

。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

25 更多信息，请参见《医疗器械申请的反馈请求：预申请计划和与美国食品药品监督管理局工作人员召开会议》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program

**B. 机械试验**

镍钛合金具有独特的热力学特性。在适用的情况下，应利用特定器械指南或标准对器械的力学性能进行评估。如果力学试验将作为非临床试验计划的一部分进行，根据器械设计和/或预期用途，可能需要考虑以下特定因素。

**1.** **实验测试考虑因素**

a. 镍钛合金的伪弹性特性导致在一系列应变范围内存在一个接近恒定应力的区域，因此，力学试验通常在位移控制下进行，但其他控制模式也可能适用（例如，根据ASTM F2477《血管支架体外脉动耐久性试验的标准试验方法》对血管支架径向脉动疲劳试验进行压力控制和位移监测）。鉴于镍钛合金具有独特的热力学特性，建议提供力学试验所用控制模式的基本原理。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

26 21 CFR 820.3(m)

27 Duerig TW, Bhattacharya K The influence of the R-phase on the superelastic behavior of NiTi. Shape Mem Superelasticity 2005

28 Cadelli A, Manjeri RM, Sczerzenie F, Coda A. Uniaxial Pre-strain and Free Recovery (UPFR) as a Flexible Technique for Nitinol Characterization. Shape Memory and Superelasticity.2016 Mar 1;2(1):86-94.

29 Duerig TW, Bhattacharya K. The influence of the R-phase on the superelastic behavior of NiTi. Shape Memory and Superelasticity.2015 Jun 1;1(2):153-61.

b. 一些器械的设计使其在植入前和/或植入过程中可能暴露于应力下。例如，心血管支架被压缩为较小直径装载在输送系统上，并在展开之前通过血管系统进行跟踪。此外，植入前延长矫形钉。因此，在适用的情况下，建议在对器械进行力学试验之前，将任何临床变形/力和温度偏移（例如灭菌）作为预调节处理步骤予以阐述。

c. 由于镍钛合金的热力学响应，除非有合理性说明，否则应在临床相关温度下进行力学试验。

d. 一些器械在使用过程中暴露在循环载荷条件（即疲劳载荷）下。如果进行疲劳试验，建议使用临床相关液体试验溶液（例如磷酸盐缓冲生理盐水（PBS））。经证明，由于热效应，在空气中进行的镍钛合金疲劳试验对试验频率很敏感，30 因此不建议在空气中进行镍钛合金疲劳试验。如果在空气中对镍钛合金进行疲劳试验，建议提供有关所用试验环境的科学依据。

e. 对于预期使用镍钛合金形状记忆性能（例如热循环过程中的循环形状改变）的器械，建议在临床相关温度范围内和循环次数下进行循环形状记忆试验。该试验应对功能性能和器械完整性进行评估。

**2.** **计算应力/应变分析**

如果计划进行计算分析，31建议执行以下操作，以确保正确采用镍钛合金的独特热机械性能：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

30 Wagner et al (2004). “Structural fatigue of pseudoelastic NiTi shape memory wires.” Materials Science and Engineering A. Vol 378 pp 105-109.

31 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reporting-computational-modeling-studies-medical-device-submissions

a. 适用于镍钛合金的本构关系与传统金属有很大不同。32,33因此，应使用合适的材料模型模拟镍钛合金材料。应记录材料模型中使用的参数并说明其合理性。

b. 可通过ASTM F2516《镍钛超弹性材料拉伸试验的标准试验方法》获取材料模型参数。试样应能代表最终制造的器械（例如，包括热处理和表面处理步骤）。试验应在可代表临床使用环境的温度下进行（例如，植入式器械为37℃）。

c. 计算分析应包括制造过程中定型步骤的任何影响，因为这些步骤可降低预先存在的应力。

d. 如果器械在使用过程中暴露在循环载荷条件下，建议利用恒定寿命曲线计算疲劳安全系数。与采用基于应力的疲劳寿命估算（例如Goodman图、Soderberg图）的传统金属不同，经证实，利用恒定寿命平均值与交替应变图可为镍钛合金的疲劳寿命预测提供良好模型。34镍钛合金的疲劳寿命对成分和处理工艺敏感。因此，建议使用能代表最终制造器械的镍钛合金样品进行实验测试（例如，包括热处理和表面处理），而不是沿用并非该器械特有的数据，生成器械特定的恒定寿命曲线。由于预应变（例如，将支架预置在输送导管上）可对疲劳寿命产生不利或有利影响，35,36因此建议将预应变的影响考虑在内并予以讨论。建议阐述并论证用于计算疲劳安全系数（例如标量或张量）的平均应变和交替应变的方法。37

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

32 Ford DS, and White SR. Thermomechanical behavior of 55Ni45Ti nitinol. Acta Materialia 1996;44(6):2295-2307. 33 Tension, compression, and bending of superelastic shape memory alloy tubes, Benjamin Reedlunn, Christopher B. Churchill, Emily E. Nelson, John A. Shaw, Samantha H. Daly, Journal of the Mechanics and Physics of Solids Volume 63, February 2014, Pages 506-537

34 Nitinol Fatigue: A Review of Microstructures and Mechanisms, Alan Pelton, Journal of Materials Engineering and Performance, 2010

35Gupta et al (2016). High compressive pre-strains reduce the bending fatigue life of nitinol wire. J Mechanical Behavior Biomedical Materials

36 Senthilnathan et al (2019). Effect of Prestrain on the Fatigue Life of Superelastic Nitinol. J Materials Engineering and Performance

37 Marrey et al (2018). Validating Fatigue Safety Factor Calculation Methods for Cardiovascular Stents. Journal of Biomechanical Engineering.140 (6)

e. 应对用于分析镍钛合金器械的计算模型进行确认，并根据计算模型的使用情境（COU）、计算模型在决策中的风险和作用，38以及相对于COU中评估的条件范围来证明确认活动的合理性。同时建议在确认活动中证明所选测量参数（例如力、应变）和加载路径的合理性。

建议按照《医疗器械申请中的计算建模研究报告》指南提交计算应力/应变分析报告。39

**C. 腐蚀试验**

镍钛合金的腐蚀敏感性取决于最终成品的最终制造过程和表面处理工艺40，也可能取决于最终成品的几何形状。由于腐蚀可能导致镍离子释放，甚至损害器械的力学完整性，因此建议对长期接触和持久接触镍钛合金器械进行点蚀试验（具体建议见下文）。如果点蚀试验结果符合预先规定的验收标准（有关验收标准的详细信息，请参见第C.1节：腐蚀试验-点蚀），如果器械采用与已上市且具有良好临床使用历史（即，无与腐蚀或镍离子释放相关的不良事件历史记录）的器械的表面处理工艺（如电抛光、化学蚀刻或机械抛光）则无需进行进一步试验。考虑制造过程（例如热处理）对表面光洁度的影响，将表面表征结果（例如化学成分与深度）与已确立的表面光洁度进行比较，可深入了解保护性氧化层的质量。如果在腐蚀试验期间确定了表面可变性，由于表面表征的斑点尺寸限制，该方法可能不适合评估受整个表面影响的现象（例如镍离子浸出）。

如果试验结果不符合预先规定的验收标准，或器械不是采用具有良好临床使用历史的既定表面处理工艺制造的，则建议对镍离子释放的程度进行表征。提供的流程图（图1）说明了腐蚀和镍离子释放敏感性的推荐试验范例。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

38 ASME V&V 40.Assessing Credibility of Computational Modeling through Verification and Validation: Application to Medical Devices

39 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reporting-computational-modeling-studies-medical-device-submissions

40 Sullivan et al (2017). The effect of surface processing on in-vivo corrosion of Nitinol stents in a porcine model. Acta Biomaterialia. Vol. 16 pp 385 -396

通常不需要对短期接触器械进行腐蚀试验；但是，在器械含有电活性组分、异种金属偶件或可降解金属/聚合物组分的情况下（这些特征可能会加速镍钛合金腐蚀），可能需要进行腐蚀试验。在这些情况下，建议根据指南《医疗器械申请的反馈请求：预申请计划和与美国食品药品监督管理局工作人员召开会议》通过Q-申请流程寻求更详细的反馈。41



符合验收标准

是否确定表面光洁度？

体外镍离子释放

无需进一步试验

风险评定

是

是

否

否

根据ASTM F2129

图1.腐蚀试验范例流程图

**1.** **点蚀**

建议根据ASTM F2129《进行循环动电位极化测量以测定小型植入装置腐蚀敏感性的标准试验方法》进行点蚀试验。

点蚀试验应在对器械进行模拟组装和植入后进行，包括通过模拟体内解剖条件（例如血管尺寸、迂曲度）的体外固定装置对器械进行加压/装载和展开。或者，在不使用体外夹具的情况下，可对器械施加模拟使用过程中预期的应力/应变，并提供合理性说明。该器械调节处理旨在模拟植入时器械的临床条件。应根据表面积、尺寸和/或几何形状对腐蚀敏感性最坏情况的器械尺寸进行试验。应考虑可能影响表面精加工（如高曲率区域是否充分抛光）的几何形状或尺寸等因素。试验器械应代表最终成品，并且选择的器械应包含因制造过程引起的潜在变化（例如从多个批次中选取样品）。如果镍钛合金组件涂有非导电材料（例如聚合物），建议制造选取与最终成品器械相同的热处理的无涂层版本，作为点蚀的最坏情况样品。如果未对试验器械进行灭菌，应提供灭菌过程不会影响腐蚀性能的合理性说明。此外，对试验样品的数量和采样方案进行合理性说明时应将结果的可变性考虑在内。根据腐蚀性能的已知可变性，可能需要至少6个样品，42根据器械性能和验收标准，也可能需要更多样品。43如果最坏情况器械尺寸无法放在试验夹具中，则可在提供科学依据的情况下可使用改变尺寸的替代器械或缩短的样品。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

41可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and- meetings-medical-device-submissions-q-submission-program

试验报告应包括腐蚀/静息电位、击穿电位以及极化曲线。在适用情况下，建议在一个图中绘制所有极化曲线。应就与ASTM F2129标准的任何偏离进行讨论（例如，试验设置不符合ASTM G5《进行动电位阳极极化测量的标准参考试验方法》中概述的标准）。根据验收标准，对结果进行评估。ASTM F2129中未纳入验收标准。因此，点蚀试验的验收标准应通过与美国合法上市销售的具有良好临床使用历史（即，无腐蚀相关断裂或与镍释放相关的不良事件历史记录）的可比器械进行比较来确定。另外，尽管将体外腐蚀试验与体内腐蚀结果直接相关联的数据有限，但已发表的研究44,45,46,47,48可在可比器械不可用的情况下作为验收标准。应根据器械的点蚀和缝隙腐蚀性能以及镍浸出风险来证明该标准的合理性。如果发生击穿，应纳入试验前后对器械进行目视检查的结果，以评估点蚀迹象和点蚀位置。应提供放大倍数足够大的图像，以支持进行的评估。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

42 Rosenbloom, SN. An assessment of ASTM F2129 Electrochemical Testing of Small Medical Implants – Lessons Learned. Proceedings of NACE 2007

43Eiselstein, L.E.et al. Acceptance Criteria for Corrosion Resistance of Medical Devices: Statistical Analysis of Nitinol Pitting in In Vivo Environments. Journal of Materials Engineering and Performance 18, 768-780 (2009).

44Corbett RA. Laboratory corrosion testing of medical implants. Proceedings of Materials and Processes for Medical Devices Conference; 2004: ASM International, Materials Park, OH

45Eiselstein, L.E.et al. Acceptance Criteria for Corrosion Resistance of Medical Devices: Statistical Analysis of Nitinol Pitting in In Vivo Environments. Journal of Materials Engineering and Performance 18, 768-780 (2009)

46Lonn, M.K., Metcalf, J.M.& Choules, B.D. In Vivo and In Vitro Nitinol Corrosion Properties. Shape Memory and Superelasticity 1, 328-338 (2015)

47 Pértile, L.B., Silva, P.M., Peccin, V.B., Peres, R., Silveira, P.G., Giacomelli, C., Giacomelli, F.C., Fredel, M.C. and Spinelli, A. (In vivo human electrochemical properties of a NiTi Dbased alloy (Nitinol) used for minimally invasive implants. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 89A, 1072-1078 (2009)

48Stacey J.L. Sullivan, Daniel Madamba, Shiril Sivan, Katie Miyashiro, Maureen L. Dreher, Christine Trépanier, Srinidhi Nagaraja. The effects of surface processing on invivo corrosion of Nitinol stents in a porcine model. Acta Biornaterialia 16, 385-396 (2017)

**2.** **镍离子释放**

如果镍钛合金器械不符合预先规定的耐腐蚀性验收标准，或未采用既定的表面处理工艺，则建议根据ASTM F3306《评价医用植入物离子释放的标准试验方法》进行镍离子释放试验。该试验应通过测量在生理温度和pH值下从器械释放到体液中的镍浓度来量化镍含量随时间推移的变化。为避免pH值偏移，建议使用缓冲溶液，如PBS。对于长期接触，应在整个预期接触时间内进行浸没试验。对于永久性植入物，建议进行为期60天的试验。或者，如果试验表明镍钛合金组件表面具有稳定性，即正在接近平衡，则也可提前结束试验，最短试验持续时间为30天。表面稳定性的论证可纳入释放速率随时间单调衰减的证据，试验结束时的变化可忽略不计。应以适当的间隔对溶液进行采样，以表征器械的体外镍释放曲线。应使用能够充分捕获任何镍离子初始大剂量释放的采样方案。例如，永久性植入物的采样间隔在累积接触时间的第一个月中可能至少包括第1、2、4、7、14、21和28天，此后至少每两周采样一次，以捕获镍钛合金的初始大剂量释放以及随后的缓慢释放特性。在提供科学依据的情况下可使用替代采样频率。

应在对器械进行模拟器械植入的预调节处理（例如跟踪和展开）后，对最终成品器械进行试验。选择的试验器械应确保可对制造过程引起的潜在变化进行评估（例如从多个批次中选取样品），并对试验器械的数量和尺寸进行合理性说明。在有多种尺寸或不同几何形状可供选择的情况下，应选择最能代表镍离子释放最坏情况（例如表面积最大、对表面光洁度最具挑战性和/或局部应变最高）的器械，并进行合理性说明。

应进行确认试验并在试验报告中进行汇总。该确认试验应包括对分析仪器的确认，浸没以及回收试验，旨在证明镍在试验过程中不会从溶液中流失（例如，由于吸附在浸提容器上）。持续时间应至少等于浸没试验期间的最长间隔。应提供浸提比，或试验器械表面积与试验溶液体积之比，并提供选择该比例的科学依据。选择依据应同时将分析仪器的检出限和镍在试验溶液中的溶解度考虑在内。例如，如果释放的镍未接近镍在试验溶液中的溶解度极限并且远高于检出限，则0.1-1 cm2/mL的表面积/体积比可能是合适的。建议在每个采样时间点用新鲜溶液更换全部试验溶液。

试验结果应报告为每件器械的总累积释放量（μg）以及每日释放量（μg/天）。此外，如果在不同几何形状的器械或样品之间比较结果，结果也应按照器械表面积进行标准化；如D节“生物相容性”所述，这些结果应作为风险评定的一部分。

**3.** **电偶腐蚀**

与点蚀类似，电偶腐蚀可能导致镍离子释放速率高于预期，或破坏力学完整性。如果镍钛合金与不同的金属接触，应考虑进行电偶腐蚀试验。建议采用ASTM F3044《评价医用植入物潜在电偶腐蚀的标准试验方法》中所述的方法。作为使用器械进行电偶腐蚀试验的替代方法，可使用代表预期最坏情况电流耦合且经过相同的制造过程的试样。此外，如果电流耦合引起的预期最坏情况电位偏移较小，并且阴极与阳极材料的相对表面比较低（例如标记带与支架表面比），则可提供科学依据代替试验。

**D. 生物相容性**

为了评估镍钛合金器械的生物相容性，建议遵循指南《国际标准ISO 10993-1的使用，<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>》。49本指南确定了应考虑的生物相容性评估类型以及对于相关试验程序的建议。

此外，如果要进行体外镍释放试验（见图1），则应进行风险评定，以将器械的镍释放量与镍的可耐受摄入量（TI）值进行比较。TI值在ISO 10993-17:2002/(R)2012标准《医疗器械生物学评价 - 第17部分：可沥滤物允许限量的建立》中定义为“在一定时期内，根据体重估算的某物质的平均每日摄入量，该物质被认为对健康没有明显危害”。

对于患者长期或持久接触含镍器械释放的镍后可能发生的全身不良反应（超敏反应除外），CDRH建议肠外（非口服）接触镍的TI值为0.5 μg/kg/天（例如70 kg成人为35 μg/天）。50该值基于实验动物通过肠外接触途径（例如静脉注射、腹腔注射）使用镍盐后的全身毒性数据，采用ISO 10993-17标准中概述的方法进行推导。FDA尚未确立镍的口服TI值；但是，美国环境保护署已确立20 μg/kg/天的参考剂量（RfD）（例如70 kg成人为1400 μg/天），旨在为终生口服镍暴露提供保护。值得注意的是，TI值并非旨在防止出现可能因植入物向植入物周围组织释放镍而导致的局部效应（例如坏死、炎症、刺激）。就致癌性而言，在妥善执行的生物测定中，长期口服或吸入可溶性镍化物后，未观察到大鼠或小鼠的肿瘤发病率增加；51因此，镍钛合金释放的镍离子TI对致癌性具有充分的保护作用。如果器械存在任何体内镍暴露数据，也应将这些值纳入风险评定中。\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

49 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international- standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and

50http://web.archive.org/web/20130203225843/http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConfer ences/ucm287535.htm

由于可引起某些患者出现过敏反应的镍暴露水平尚无已知下限，因此无法推导出镍钛合金所释放镍的超敏TI值。因此，建议使用适当的标签（参见E节：标签）。

如果镍暴露估计值超过推荐TI（即0.5 μg/kg/天），在某些情况（例如暴露时间显著缩短或存在其他暴露途径（如吸入））下，可推导替代TI。为支持替代TI，应提供证据（例如文献）证明潜在毒理学风险将得到充分缓解，或讨论使用该器械对健康的可能受益超过使用器械造成的任何可能的损伤或疾病风险的依据。有关受益-风险评估的附加信息，可参见《医疗器械研究器械豁免中判定受益-风险时应考虑的因素-面向研究器械豁免申请方、申请方研究者和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》52和《医疗器械上市前批准（PMA）和重新分类中判定受益-风险时应考虑的因素-行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南》。53如果镍释放量超过推荐或替TI值，并且无法证明其合理性，则可能有必要对器械进行改良（例如表面优化），以缓解风险。

**E. 标签-警告**

由于可引起某些患者出现过敏反应的镍含量尚无已知下限，因此建议通过对含镍钛合金的器械进行贴标来降低对镍潜在过敏反应的风险。具体而言，建议在标签（例如使用说明）上载明对长期和持久接触器械的警告。请注意，当使用镍钛合金器械的风险明显超过任何可能的受益时，则应禁用此类器械。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

51 Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR. (2007) Oral carcinogenicity study with nickel sulfate hexahydrate in Fischer 344 rats.Toxicology Applied Pharmacology*.* 224(2):126-37.

52 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when- making-benefit-risk-determinations-medical-device-investigational-device

53 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when- making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approval-and-de

建议将以下警告（或类似警告）纳入标签中：

警告：该器械含有镍钛合金，一种由镍和钛组成的合金。对这些金属有过敏反应的人员可能会对该植入物产生过敏反应。植入前，应告知患者器械所含的材料以及对这些材料产生过敏/超敏反应的可能性。