ICS 11.040.40

C45

团 体 标 准

 T/CSBM XXXX-XXXX

全降解镁合金药物洗脱支架毒代动力学试验方法

Toxicokinetics study of bioresorbable magnesium drug-eluting stents

(征求意见稿)

XXXX-XX-XX发布 XXXX-XX-XX实施

中国生物材料学会 发布

目 次

[前 言 II](#_Toc36220567)

[1 范围 1](#_Toc36220568)

[2 规范性引用文件 1](#_Toc36220569)

[3 术语和定义 1](#_Toc36220570)

[4 符号与缩略语 1](#_Toc36220571)

[5 实验动物 1](#_Toc36220572)

[6 试验步骤 1](#_Toc36220573)

[7 试验报告 3](#_Toc36220574)

# 前 言

本标准的某些内容有可能涉及专利。本标准的发布机构不应承担识别这些专利的责任。

本标准参考GB/T 16886.16-2013《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》编制。

本标准由上海美港沣沅医疗器械有限公司提出。

本标准由中国生物材料学会归口。

本标准起草单位：上海美港沣沅医疗器械有限公司、中国食品药品检定研究院、国家北京药物安全评价研究中心、上海生物材料研究测试中心、北京大学。

本标准起草人：奚廷斐、魏利娜、关勇彪、万子义、孙皎、成艳。

# 全降解镁合金药物洗脱支架毒代动力学试验方法

# 1 范围

本标准给出了适用于经导管植入的用于治疗冠状动脉堵塞等病变的全降解镁合金药物洗脱支架的毒代动力学试验方法。

# 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。凡注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡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 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求

# 3 术语和定义

GB/T 16886.1、GB/T 16886.2和GB/T 16886.16界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

# 4 符号与缩略语

下列缩略语适用于本文件

ICP-MS：电感耦合等离子体质谱法

# 5 实验动物

5.1 总则

所有的动物试验应在经国家认可机构批准并符合实验室动物福利全部适用法规的实验室内进行，并应符合GB/T 16886.2的要求。

参照GB/T 16886.16的5.2.1.2条款，进行毒代动力学具体试验设计时，在吸收、分布、代谢、排泄一系列研究中，可进行单项研究，即选择其中的一项进行研究，也可进行多项研究，即对其中的几个项目进行研究。本文件中所述试验设计仅对其中的吸收一个项目进行研究，研究全降解镁合金药物洗脱支架（以下简称“镁合金支架”）中镁元素及其他合金元素在实验动物体内的毒代动力学。

5.2 动物的种属和要求

本文件推荐将全降解镁合金药物洗脱支架（以下简称“镁合金支架”）植入到实验动物的冠状动脉中，与临床使用一致，可以更好地评价镁合金支架在动物体内的毒代动力学，因此推荐使用小型猪进行支架原位植入。

试验开始时，动物体重宜达到20 kg，且动物体重差异宜控制在最小范围，每只动物的体重不超过同性别平均体重的±20%。动物应随机进行分组，每组至少两只，性别不限，雌性动物应无孕未育。试验结束应采用人道方式处死动物。

# 6 试验步骤

6.1 给入途径及给入量

按常规临床操作流程植入镁合金支架。

推荐使用咪达唑仑和阿托品对小型猪进行诱导麻醉，腹股沟消毒后，以Seldinger法穿刺股动脉，置入6F鞘管。采用戊巴比妥钠进行深度麻醉，用指引导管进行在后前位或左前斜位进行左冠状动脉造影以及右冠状动脉造影，选择前降支、回旋支或右冠状动脉直径与支架尺寸匹配、较平直的血管段为支架植入部位。每只动物根据支架临床使用量及试验分组，植入一个或几个支架。

植入支架退出球囊后再次造影，确认无严重撕裂和血栓，撤出鞘管，穿刺部位压迫止血10～20分钟，静脉注射青霉素160万单位（或其他抗生素）。待动物苏醒后，普通饮食喂养。给予口服氯吡格雷75mg/Qd、阿司匹林100mg/Qd（后期将其剂量调整为60～80mg/Qd），用至术后复查。

6.2 血液样品采集及样品处理保存

6.2.1 采样部位

前腔静脉或耳缘静脉（或其他适宜的部位）采血1.0 mL，肝素抗凝，分离血浆，-20℃保存。

6.2.2 采样时间点

要测定动力学参数，宜测取足够多的时间点，各时间点间隔要合适。理论上数据点宜覆盖整个半衰期，同时结合镁合金支架在体内降解情况设定采样时间点，推荐以下采样时间点：D.1、D.17、D.31、D.59、D.94、D.122、D.150、D.185、D.213、D.241、D.276、D.365。

6.3 血浆中元素浓度检测

本文件中采用ICP-MS检测血浆中镁元素及其他合金元素浓度，并对各种元素浓度随时间变化情况进行分析。

6.3.1 样品处理

取小型猪血浆200 μL置于15 mL离心管中，加入4.8 mL稀释剂（0.5% 硝酸+0.01%曲拉通x-100），混匀，离心15 min（4000 r/min），上机检测，采用在线加内标的方法进入ICP-MS系统进行定量分析。镁（Mg）质量数为24，对应内标可用锗（Ge）质量数为72。

6.3.2 标准曲线样品的制备

使用稀释剂（含0.01%曲拉通X-100，0.5%硝酸，均为V/V）将镁的储备液稀释成浓度分别为50，100，250，500，1000，2500，4000，5000 ng/mL的镁标准工作液，同时将其他元素的储备液稀释成合适浓度的标准工作液。充分混合均匀后储存于2～8℃冰箱。

6.3.3 质控样品的制备

将质控标准工作液用空白猪血浆配制成含镁和其他元素的混合质控品，其中镁的质控浓度推荐按照混合血浆本底值的50%，100%，150%加标制备，充分混合均匀，储存于-20℃冰箱。

6.3.4 浓度计算

用适宜软件对信号强度进行计算处理。以待测元素的信号强度为纵坐标(y)，浓度为横坐标(x)，用一次曲线进行线性回归计算待测元素浓度。未知样品中镁和其他元素的浓度计算公式如下：

$$x=\frac{y−b}{m}$$

其中y代表镁或其他元素的信号强度，b为标准曲线的截距，m为标准曲线的斜率。

6.3.5 接受标准

标准曲线接受标准：至少采用6个点进行标准曲线的回归计算，所计算出的标准曲线其相关系数为0.99以上；质控样品接受标准：至少有2/3的质控样品（需包含3个浓度水平）准确度在80%～120%之间。

# 7 试验报告

试验报告应包括下列相关信息：

1. 动物品系和来源、年龄、性别、环境条件、饮食；
2. 试验物质和试验样品组成、给入量等信息；
3. 试验条件，包括给入途径；
4. 检测方法、浸提法、检出法、确认方法；
5. 按每一个时间点所对应的结果绘制坐标图；
6. 质量标准或良好实验室质量管理规范符合性声明；
7. 结果讨论；
8. 结果解释。