

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0127.2—93

口腔材料生物试验方法 静脉注射急性全身毒性试验

本标准参照采用国际标准化组织技术文件 ISO/TR 7405—1984《齿科材料生物评价》。

1 主题内容与适用范围

本标准规定了齿科材料静脉注射全身毒性试验方法。

本标准适用于各种齿科材料(附录 A)经静脉途径注射的急性全身毒性评价。

2 引用标准

中国医院制剂规范

3 术语

3.1 浸提介质:用于浸提材料的液体。

3.2 浸提液:由浸提介质浸提材料所得到的液体。

3.3 空白浸提液:不含材料的浸提介质。与浸提液做对比。

3.4 全身毒性:远离浸提液注射部位发生的不良反应。

3.5 急性毒性:在注射浸提液后 14 d 或更少天数观察期内出现的不良反应。

4 试验方法

4.1 试验动物

20 只白化小白鼠,雌雄各半。体重 17~23 g。标准饮食,不限制饮水。将小鼠随机分为试验和对照两组,每组 10 只,雌雄各半。饲养时每个笼内放同性别、注射同一浸提液的小鼠 5 只,并标记小鼠。

4.2 器具

4.2.1 高压消毒锅:能保持温度 $115 \pm 1^\circ\text{C}$,环境压力为 1 个标准大气压时,表压力为 $0.07 \pm 0.001 \text{ MPa}$ 。

4.2.2 天平:分度值为 0.0001 g。

4.2.3 浸提容器:合适的具塞玻璃容器,以保护浸提液不被生物及化学污染或蒸发。

4.2.4 恒温箱:能保持温度 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 。

4.3 材料浸提液的制备

4.3.1 浸提介质:根据材料特性选择下列浸提介质之一。

4.3.1.1 0.9%氯化钠注射液。

4.3.1.2 注射用水

4.3.1.3 根据特殊需要应选择的其他浸提介质。

4.3.2 材料尺寸

按照材料最终使用状态进行浸提。浸提前按厂家说明书对材料进行清洗和消毒。在每 20 mL 浸提介质中加入上下面积总和为 120 cm^2 (厚度小于 0.5 mm)或 60 cm^2 (厚度 0.5~1.0 mm)的试验材料。若

国家医药管理局 1993-07-01 批准

1993-10-01 实施

材料厚度大于 1.0 mm 或无定形材料,则取 4.0 g 材料。应尽量细分样品,使浸提介质完全覆盖材料。

4.3.3 浸提过程

4.3.3.1 对浸提、转移和保存浸提液的过程中使用的容器和装置进行消毒和干燥。

4.3.3.2 取 6 个各含 20 mL 浸提介质的容器,其中 3 个容器内各加入一份材料为试验液,另 3 个容器中的空白浸提液为对照液。盖紧容器盖。

4.3.3.3 浸提条件:根据材料特性,选择如下浸提条件之一。

37±1 °C 120 h

50±2 °C 72 h

70±2 °C 24 h

121±2 °C 2 h

所选用的浸提条件应对材料的物理性能无显著影响。浸提期间不得搅动浸提介质和振动浸提容器。

4.3.3.4 浸提完毕后,振荡浸提容器。将同种三个容器中的浸提液合并,用孔径 4.5~9 μm 的垂熔漏斗将浸提液过滤,以防浸提液中含有可能阻塞血管的细微粒。

4.3.3.5 将过滤后的浸提液于 115±1 °C,环境压力为 1 个标准大气压时,表压力为 0.07±0.001 MPa 下灭菌消毒 0.5 h。

4.3.3.6 浸提液贮存温度为 22~30 °C,并应在制备后的 24 h 内使用。

4.4 给药途径

4.4.1 经鼠尾静脉给试验组 10 只小鼠注射 50 mL/kg 的材料浸提液。对照组 10 只小鼠注射等量的空白浸提液。

4.4.2 注射速度不超过 0.1 mL/s。

4.4.3 每次注射前强烈搅动浸提液,以保证浸提液分布均匀,并记录 pH 值,称重小鼠。

4.5 在注射后立即观察所有动物,并于注射后 4、24、48 和 72 h 观察和记录所有动物的状态、毒性(毒性程度分级见表)表现和死亡动物数。并在注射后 24、48 和 72 h 对所有的动物分别进行称重,并记录,见下表。

毒性程度分级	
反 应	描 述
正常(无症状)	注射后小鼠未出现毒性症状
轻 微	注射后小鼠呈现轻微不显著的以下症状:运动机能减退、呼吸困难、或腹部刺激
中 等	注射后小鼠出现明显的腹部刺激、呼吸困难,运动机能减退、眼睑下垂、腹泻或体重下降(下降到 15~17 g 之间)
显 著	注射后小鼠出现虚脱、发绀、震颤和严重的腹泻、眼睑下垂或呼吸困难、体重迅速下降(低于 15 g)等症状
死 亡	注射后小鼠死亡

4.6 结果判断

4.6.1 在 72 h 观察期内,试验组的动物无一只比对照组动物反应大,则认为该材料符合本标准要求。

4.6.2 如试验组的动物有 2 只或 2 只以上动物呈现明显的毒性症状或死亡,则认为该材料不符合本标准要求。

4.6.3 如果试验组的任何动物呈现轻微的毒性症状或仅 1 只试验动物有显著的毒性症状或死亡,则需进行重复试验。

4.6.4 若试验组动物体重均下降,即使无其他毒性症状,仍需重复试验。

4.6.5 重复试验结果符合 4.6.1 条的要求,则认为该试验材料符合本标准要求。

附录 A

用于静脉注射急性全身毒性试验的牙科材料
(补充件)

A1 牙科植入材料

A1.1 金属与合金类。

A1.2 陶瓷类。

A1.3 树脂类。

A1.4 热解碳类。

A2 根管充填材料

A2.1 固体根充材料。

A2.2 糊状根充材料。

A2.3 根管封闭剂及水门汀。

A3 牙周塞治剂及敷料。

A4 口腔外科用材料

A4.1 口腔外科拔牙后敷料。

A4.2 口腔外科组织粘合剂。

附加说明：

本标准由全国口腔材料和器械设备标准化技术委员会提出。

本标准由国家医药管理局北医医疗器械标准化技术分归口单位归口。

本标准由国家医药管理局口腔材料质量检测中心负责起草。

本标准主要起草人林红、刘文一、易传立。