



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0127.5—1999

口腔材料生物学评价 第2单元:口腔材料生物试验方法 吸入毒性试验

Biological evaluation of dental materials
Unit 2: Biological test methods of dental materials
—Inhalation toxicity test

1999-06-07 发布

1999-10-01 实施

国家药品监督管理局 发布

中华人民共和国医药
行业标准
口腔材料生物学评价
第2单元:口腔材料生物试验方法
吸入毒性试验
YY/T 0127.5—1999

*

中国标准出版社出版
北京复兴门外三里河北街16号
邮政编码:100045

电话:68522112

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售
版权专有 不得翻印

*

开本 880×1230 1/16 印张 1/2 字数 8 千字
2000年10月第一版 2000年10月第一次印刷
印数 1—1 000

*

*

标目 422—59

前 言

本标准非等效采用国际标准化组织 ISO/TR 7405:1984《牙科材料生物学评价——吸入毒性试验》。

本标准主要依据 ISO/TR 7405:1984《牙科材料生物学评价——吸入毒性试验》,OECD No. 415《化学药品试验指南急性吸入毒性试验》制定。

ISO/TR 7405:1984 对被试材料的毒性评价未作具体规定,本标准采用了 OECD No. 415 的评价方法和我国对工业毒物毒性分级和分类的规定。规定了具有挥发性口腔材料的毒性评价标准。为便于对低毒性口腔材料的评价,本标准采用了《新药审批办法》的最大耐受量试验。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由全国口腔材料和器械设备标准化技术委员会归口。

本标准起草单位:四川省生物医学材料监测中心。

本标准主要起草人:邱书明、彭蕾、朱蔚精。

中华人民共和国医药行业标准

口腔材料生物学评价

第2单元:口腔材料生物试验方法

YY/T 0127.5—1999

吸入毒性试验

Biological evaluation of dental materials

Unit 2: Biological test methods of dental materials

—Inhalation toxicity test

1 范围

本标准规定了口腔材料及制品的吸入毒性试验方法。

本标准适用于评价在室温或在应用条件下具有明显挥发性的口腔材料或其成分的吸入毒性。

2 引用标准

下列标准所包含的条文,通过在本标准中引用而构成本标准的条文。本标准出版时,所示版本均为有效。所有标准都会被修订,使用本标准的各方应探讨使用下列标准最新版本的可能性。

ISO/TR 7405:1984 牙科材料生物学评价

OECD No. 415 化学药品毒性试验指南——急性吸入毒性试验

ANSI/ADA No. 41a—1982 牙科材料生物学评价试验推荐标准

新药审批办法 中华人民共和国卫生部

3 定义

本标准采用下列定义。

3.1 急性吸入毒性 acute inhalation toxicity

在短期内(24 h 或少于 24 h),一次连续吸入被试物质后引起的不良反应。

3.2 半数致死剂量 LD_{50} median lethal dose, LD_{50}

某一物质在试验总体动物中,引起 50% 动物死亡的剂量。

3.3 半数致死浓度 LC_{50} median lethal concentration, LC_{50}

某一物质在试验总体动物中,引起 50% 动物死亡的浓度。

3.4 半数致死时间 LT_{50} median lethal time, LT_{50}

某一物质在试验总体动物中,引起 50% 动物死亡的时间。

3.5 动式染毒装置 dynamic inhalation exposure device

采用机械通风装置,连续不断地按比例向染毒柜内送入新鲜空气和被测物质,创造一个被测物质浓度、氧和二氧化碳浓度相对稳定的动态平衡的染毒环境,对动物进行染毒。动式染毒装置主要包括:毒物发生系统、染毒柜和送、排气系统三个部分。

4 试验动物

使用 ICR 种小鼠或近交系小鼠,体重 $22\text{ g} \pm 3\text{ g}$ 。如须重复试验,必须使用第二种动物。可用体重 $150\text{ g} \sim 200\text{ g}$ 豚鼠或体重 200 g 的 Wistar 大鼠。在一次试验中,动物之间或各组间的体重差异应不得超过 20% 。

5 器具与设备

5.1 流量计:LF 流量计 100 L/h 或 250 L/h ,精度为 4% 。

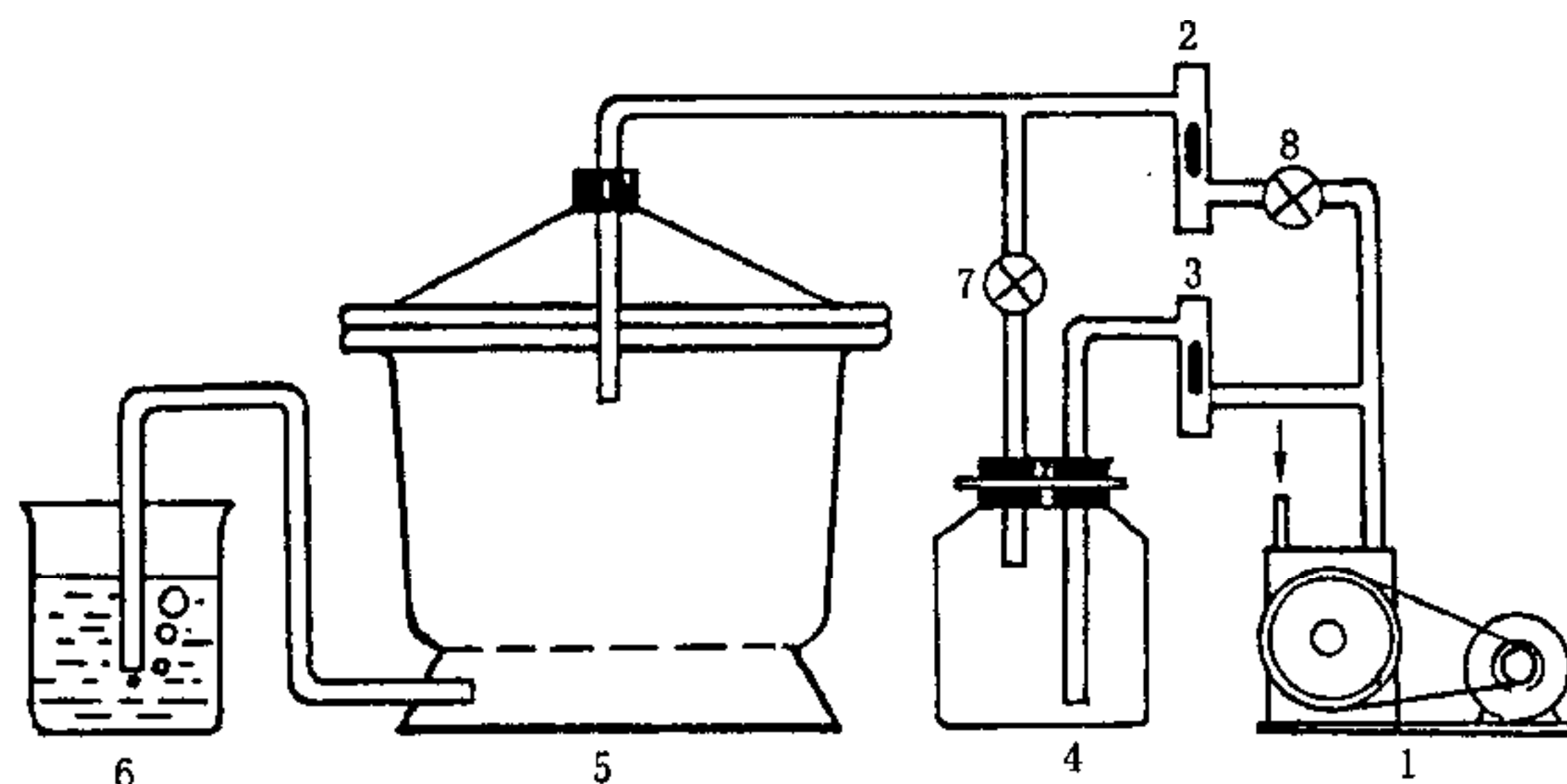
5.2 分析天平:分度值为 0.0001 g 。

5.3 气相色谱。

6 染毒装置

用一只玻璃干燥器作为染毒室。来自无油空气压缩机的压缩空气,经棉花过滤后与毒物发生室内试验材料产生的气体(或压缩空气吹过具有高度挥发性的固体或半固体材料),通过染毒室顶部的玻管进入染毒室。自染毒室底部附近的管道排出气体,并使排出气通过一盛水烧杯。

将含有试验材料的毒物发生室、染毒室和盛水烧杯,放置在通风柜内或气罩下,以便采集逸出的气体。如图 1。



1—无油气泵;2,3—气体流量计;4—毒物发生室;5—染毒室;6——盛水烧杯;7,8—气体阀门

图 1 染毒装置简图

7 试验方法

7.1 试验材料

试验材料必须是液体或具有高度挥发性的物质。

7.2 最大耐受量试验

按照本标准 7.4.1~7.4.10 的试验方法,用试验材料能够达到的最大浓度或用大于 $5\,000\text{ mg/m}^3$ 的剂量染毒 4 h ,若试验动物未出现明显的毒性反应或死亡,则可认为试验材料为低毒物质,该材料符合本标准要求。不需再进行 LC_{50} 测定。

7.3 染毒剂量选择

要有一定数量的试验组,至少应有三个剂量组,组间要有适当的组距。除低剂量组外,各剂量组动物应产生一系列的毒性反应或死亡。最高剂量组应有 90% 以上的动物死亡。

每一剂量组应有 10 只动物(5 只♂和 5 只♀)。

7.4 染毒步骤

- 7.4.1 将试验动物(10只)放入染毒室内。
- 7.4.2 密闭染毒室和毒物发生室,仅保持进、出气口和管道通畅。
- 7.4.3 开启气泵和阀门(8),调整流量计(2),并测定进气流量,使之符合试验要求。
- 7.4.4 调整染毒室和毒物发生室的温度,使其与室温尽量保持一致。室温范围:20℃~25℃,以保证试验材料浓度的稳定。
- 7.4.5 开启阀门(7)和流量计(3),同时关闭流量计(2)和阀门(8),调整流量计(3),使进气流量符合试验设计要求,开始记录时间。
- 7.4.6 观察并记录试验动物的反应。
- 7.4.7 严密监视并注意控制整个动式染毒装置,随时加以调整,以保持试验条件——染毒室内试验材料的浓度、气流速度和温度的稳定。
- 7.4.8 达到预定时间(4h)染毒结束时,立即关闭阀门(7)和流量计(3),同时打开流量计(2)和阀门(8)。
- 7.4.9 让通风系统继续运转,以排出染毒室内的残留毒物。
- 7.4.10 打开染毒室取出动物。
- 7.4.11 将阴性对照组小鼠放入染毒室内,开启气泵,使压缩空气通过无材料的毒物发生室进入染毒室。重复上述步骤7.4.2~7.4.10。

7.5 测定

可采用气相色谱或其他适当的分析技术测定染毒室内试验材料的浓度。也可采用称量法测定:即染毒前称量毒物发生室,染毒结束时再次称量毒物发生室,试验期间试验材料的重量损失除以通过毒物发生室的空气体积(以L表示),即为试验期间染毒室内试验材料的浓度。

7.6 观察期限

每次染毒后,记录动物死亡率,并观察存活动物的毒性反应,观察7d。

8 计算

应用本标准评价一个材料的毒性时,由于被试物的气体是混合在输入染毒室的空气中,因此染毒室内试验材料的浓度不可能立刻达到所需平衡浓度。一只8.75L容积的染毒室,以2L/min的空气流速,染毒室内的材料浓度要达到95%平衡大约需要13min,若要达到99%平衡,大约需要20min。因为染毒室内材料的起始浓度为0,几小时能达到 LT_{50} 的化合物,在染毒的前几分钟,化合物的浓度呈抛物线上升,所以,在前13min或20min,吸入毒物的总量过低,需要在停止输入毒物后延长13min或20min来补偿吸入总量的不足。对 LT_{50} 为数分钟到1h的试验材料,评价应该谨慎。

染毒室内试验材料浓度(c)达到 $x\%$ 平衡时的浓度可按式(1)计算:

$$c = \frac{m}{v} \quad \dots\dots\dots(1)$$

式中: c ——染毒浓度,mg/L;

m ——染毒实验中试验材料的重量损失,mg;

v ——输入染毒室的空气体积,L。

输入染毒室的气体达到平衡的范围,如达到 $x\%$ 平衡时的常数 k 可按式(2)计算:

$$T_x = k \frac{a}{b} \quad \dots\dots\dots(2)$$

式中: T_x ——达到 $x\%$ 平衡所需要的时间;

k ——常数;

a ——染毒室体积,L;

b ——每分钟进入染毒室空气体积,L/min。

当 $x=99$	$k=4.605$
$x=95$	$k=2.996$
$x=85$	$k=1.897$
$x=80$	$k=1.609$

9 结果评价

- 9.1 若最大耐受量试验合格,则可认为试验材料为低毒物质,该材料符合本标准要求。
- 9.2 若试验材料的 $LC_{50}>5\,000\text{ mg/m}^3$,则可认为试验材料为低毒物质,该材料符合本标准要求。
- 9.3 若试验材料的 $LC_{50}\leqslant 5\,000\text{ mg/m}^3$,试验材料为中等毒性以上的物质,则认为该材料不符合本标准要求。

版权专有 不得翻印

*

书号:155066·2-13333

*

标目 422—59