



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0127.13—2018
代替 YY/T 0127.13—2009

口腔医疗器械生物学评价 第 13 部分：口腔黏膜刺激试验

Biological evaluation of medical devices used in dentistry—
Part 13: Oral mucous irritation test

2018-04-11 发布

2019-05-01 实施

国家药品监督管理局 发 布

前 言

YY/T 0127 是口腔医疗器械具体生物试验方法标准,分为以下几部分:

- YY/T 0127.1《口腔材料生物试验方法 溶血试验》;
- YY/T 0127.2《口腔医疗器械生物学评价 第2单元:试验方法急性全身毒性试验:静脉途径》;
- YY/T 0127.3《口腔医疗器械生物学评价 第3部分:根管内应用试验》;
- YY/T 0127.4《口腔医疗器械生物学评价 第2单元:试验方法 骨埋植试验》;
- YY/T 0127.5《口腔医疗器械生物学评价 第5部分:吸入毒性试验》;
- YY/T 0127.6《口腔材料生物学评价 第2单元:口腔材料生物试验方法 显性致死试验》;
- YY/T 0127.7《口腔医疗器械生物学评价 第7部分:牙髓牙本质应用试验》;
- YY/T 0127.8《口腔材料生物学评价 第2单元:口腔材料生物试验方法 皮下植入试验》;
- YY/T 0127.9《口腔医疗器械生物学评价 第2单元:试验方法 细胞毒性试验:琼脂扩散法及滤膜扩散法》;
- YY/T 0127.10《口腔医疗器械生物学评价 第2单元:试验方法 鼠伤寒沙门氏杆菌回复突变试验(Ames 试验)》;
- YY/T 0127.11《口腔医疗器械生物学评价 第11部分:盖髓试验》;
- YY/T 0127.12《牙科学 口腔医疗器械生物学评价 第2单元:试验方法 微核试验》;
- YY/T 0127.13《口腔医疗器械生物学评价 第13部分:口腔黏膜刺激试验》;
- YY/T 0127.14《口腔医疗器械生物学评价 第2单元:试验方法 急性经口全身毒性试验》;
- YY/T 0127.15《口腔医疗器械生物学评价 第15部分:亚急性和亚慢性全身毒性试验:经口途径》;
- YY/T 0127.16《口腔医疗器械生物学评价 第2单元:试验方法 哺乳动物细胞体外染色体畸变试验》;
- YY/T 0127.17《口腔医疗器械生物学评价 第17部分:小鼠淋巴瘤细胞(TK)基因突变试验》;
- YY/T 0127.18《口腔医疗器械生物学评价 第18部分:牙本质屏障细胞毒性试验》。

本部分为 YY/T 0127 系列标准的第 13 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替了 YY/T 0127.13—2009《口腔医疗器械生物学评价 第2单元:试验方法 口腔黏膜刺激试验》。

本部分与 YY/T 0127.13—2009 相比,主要技术变化如下:

- 修改了标准名称;
- 修改了“范围”;
- 增加了“4 试验原则”;
- 增加了“5.4 对照样品”的详细描述;
- 修改了“试样放置”;
- 将长期试验中项圈法试样放置于颊囊内的时间明确为 14 d;
- 增加了对动物术后观察的要求;
- 将原标准中的“无痛处死”改为“采用超剂量麻醉剂或其他无痛方法处死动物”;
- 增加了“肉眼观察评价”中记录颊囊状况的要求;

——增加了“组织学评价”中观察上皮和结缔组织组织学变化的要求；

——增加了对“试验报告”的要求。

请注意本部分的某些内容可能涉及专利。本部分的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由全国口腔材料和器械设备标准化技术委员会(SAC/TC 99)归口。

本部分主要起草单位：国家药品监督管理局北大医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人：林红、柴媛、高岩、李盛林、葛兮源、傅嘉、武登诚。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为：

——YY/T 0279—1995；

——YY/T 0127.13—2009。

口腔医疗器械生物学评价

第 13 部分:口腔黏膜刺激试验

1 范围

YY/T 0127 的本部分规定了医疗器械的口腔黏膜刺激试验方法。

本部分适用于评价短期、长期和持久与口腔黏膜组织接触的口腔医疗器械或与口腔黏膜组织接触的其他医疗器械对口腔黏膜组织产生的刺激作用。

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。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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 16886.12 医疗器械生物学评价 第 12 部分:样品制备与参照样品

3 试验动物

- 3.1 健康、初成年的金黄色地鼠,同一品系,雌雄不限。雌性动物应无孕。
- 3.2 初试应至少使用 3 只动物评价试验材料。
- 3.3 初试反应如可疑或不明确,应重复试验。

4 试验原则

根据医疗器械与口腔黏膜接触时间不同将其分为短期接触器械、长期接触器械和持久接触器械。与口腔黏膜接触 ≤ 24 h 的医疗器械,为短期接触器械;与口腔黏膜接触 24 h~30 d 的医疗器械,为长期接触器械;与口腔黏膜接触 > 30 d 的医疗器械,为持久接触器械。

根据医疗器械与口腔黏膜接触时间不同以及被测试医疗器械的特点,选择不同的试验方法。

试验样品及对照样品每组至少制备 3 个试样。

5 试验材料

5.1 液体材料或材料浸提液

浸提液制备见 GB/T 16886.12。

用直径约 10 mm 的棉球浸湿材料。短期试验时还可用滤纸片浸湿材料。

5.2 半固体材料

按厂家使用说明书预备试样,直接使用材料或用直径约 10 mm 的棉球浸蘸材料。短期试验时还可用滤纸片浸蘸材料。

5.3 固体材料

5.3.1 缝合法试验的试样制备

制备直径为 5 mm,厚度为 0.5 mm~0.7 mm 的圆片,圆片周边制备 4 个等距离的、直径小于 1 mm 的圆孔,以便缝线穿通。试样表面及周边应光滑圆钝无毛刺。

5.3.2 项圈法试验的试样制备

制备直径不大于 5 mm 的圆球或圆片,表面圆钝无毛刺。

5.4 对照样品

5.4.1 缝合法对照样品

选用已证实无口腔黏膜刺激性的牙科用牙胶或其他合适的材料。制备成规格同 5.3.1 的圆片。

5.4.2 项圈法对照样品

可选用已证明无口腔黏膜刺激性的材料作为阴性对照。不放样品的颊囊可以作为空白对照。试样为材料浸提液时,浸提介质为其对照样品。

5.5 清洗和消毒

按照厂家使用说明书选择合适的方法对制备好的固体试样及对照试样进行清洗和消毒。

6 可不进行口腔黏膜刺激试验的材料

6.1 已知为皮肤或眼的刺激物、 $\text{pH} \leq 2$ 或 $\text{pH} \geq 11.5$ 的材料不宜再进行口腔黏膜刺激试验,即可认定该材料为潜在的口腔黏膜刺激物。

6.2 皮内反应试验结果表明,试样与对照平均记分之差不大于 1.0 的材料,可不再进行口腔黏膜刺激试验,即可认为该材料对口腔黏膜无刺激性。

7 试验方法和步骤

7.1 动物麻醉

用适当的麻醉剂将动物麻醉,用碘伏或其他合适的消毒剂清洁消毒动物的口腔内外组织。

7.2 接触方法

7.2.1 长期接触法

适用于与口腔黏膜接触时间 ≥ 24 h 的长期和持久接触材料。有缝合接触法和项圈法两种试验方法。

7.2.1.1 缝合接触法

分别将试样和对照材料放入金黄地鼠口腔两侧颊囊黏膜入口处表面。一侧为试样,另一侧为对照。试样及对照材料试片用医用 5-0 缝合丝线进行穿颊及皮肤缝合,使试片固定在颊黏膜表面。缝合力量以使试片紧密贴合黏膜,但无压迫为宜。试样与黏膜的接触时间为 14 d。

7.2.1.2 项圈法

7.2.1.2.1 试验前调整项圈大小

试验前给动物选择 3 mm~4 mm 宽合适大小的项圈,项圈的松紧度以不影响动物的正常进食和呼吸,且又能防止试样从颊囊中脱出为宜。每天观察动物的体重,调整项圈大小,连续 7 d。如动物体重持续下降,应将其从试验中淘汰。

7.2.1.2.2 试样放置

翻转颊囊用生理盐水冲洗后,检查有无异常。

一侧颊囊放入试验样品,另一侧颊囊放入对照样品或不放样品作为空白对照。

给动物带上项圈放回笼中。试样与黏膜接触时间为 14 d。

7.2.2 急性接触法

根据材料实际使用情况可选择一次接触法或多次接触法。

7.2.2.1 一次接触法

接触时间应尽可能与材料实际使用时间一致,但最少不能少于 5 min。接触后即刻及 24 h 后肉眼观察颊囊。

7.2.2.2 多次接触法

重复 7.2.2.1 步骤每小时 1 次,共 4 次。每次接触后及重复放置前检查颊囊。末次接触后 24 h 肉眼观察颊囊。

7.2.3 反复接触法

应根据预期临床应用情况确定试验用量、接触次数、试验时间和间隔期。每次接触后及重复放置前检查颊囊。末次接触后 24 h 肉眼观察颊囊。

8 动物术后观察

术后观察动物,记录异常表现,包括局部、全身及异常行为。若动物因试验影响以外的其他因素引起死亡时,应补做试验。

9 动物处死及组织切片制作

试验结束时应采用超剂量麻醉或其他无痛方法处死动物。取试样接触部位的黏膜及其周围组织,10%福尔马林固定,常规石蜡包埋,半连续切片,间隔取片 5 张,H.E 染色。

10 组织反应评价

10.1 肉眼观察评价

10.1.1 无痛处死动物后,观察颊囊黏膜有无刺激、损伤、充血、肿胀、糜烂及溃疡等情况,并比较同一动物的试验侧颊囊和对照侧颊囊,记录每侧颊囊的状况,注意试验侧与对试验侧的差异。

10.1.2 根据表 1 进行口腔黏膜临床表现记分。每一期各动物观察记分相加后再除以观察动物总数得出每只动物平均记分。

表 1 口腔黏膜反应记分系统

反应	记分
红斑和焦痂形成	
无红斑	0
极轻微红斑(勉强可见)	1
红斑清晰	2
中度红斑	3
重度红斑(紫红色)至焦痂形成	4
注：记录并报告组织的其他异常情况。	

10.2 组织学评价

10.2.1 组织学观察

由组织病理学家用显微镜评价黏膜组织的刺激反应。观察上皮和结缔组织是否有过度角化、角化不良、棘层增生、棘层松解、上皮异常增生、上皮萎缩、海绵形成、基底细胞空泡样变、液化、化生、增生及其他异常变化。

10.2.2 组织学记分

根据表 2 组织反应记分系统计算每只动物组织反应评分。试验组中所有动物的显微镜评价记分相加,再除以观察总数,得出试验组平均记分。对照组同法计算。每组最大记分为 16。

表 2 口腔黏膜组织反应记分系统

反应	记分
1. 上皮	
正常,完好无损	0
细胞变性或变扁平	1
组织变形	2
局部糜烂	3
广泛糜烂	4
2. 白细胞浸润(每个高倍视野)	
无	0
极少(少于 25)	1
轻度(26~50)	2
中度(51~100)	3
重度(大于 100)	4

表 2（续）

反应	记分
3. 血管充血	
无	0
极少	1
轻度	2
中度	3
重度伴血管破裂	4
4. 水肿	
无	0
极少	1
轻度	2
中度	3
重度	4

11 结果评价

11.1 动物的对照侧颊囊显微镜评价总分大于 9 时，表明有病理改变，若出现这种情况，则可能是试验操作时造成的损伤。有必要进行复试。

11.2 试验组平均记分减去对照组平均记分得出刺激指数。根据表 3 给出的刺激指数对口腔黏膜组织反应程度进行分级。

表 3 口腔黏膜组织反应分级

刺激指数	反应程度
0	无
1~4	极轻
5~8	轻度
9~11	中度
12~16	重度
注：组织的其他异常情况也应予以记录并包括在反应的评价中。	

12 试验报告

试验报告中应包括下列信息：

- a) 试验样品描述；
- b) 制备样品所用方法的详细描述；
- c) 试验动物描述；

- d) 试验方法的详细描述；
- e) 动物反应及其他情况；
- f) 肉眼及组织学观察结果；
- g) 结果评价。

参 考 文 献

- [1] ISO 10993.1 2009 Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing.
 - [2] ISO 10993.2 2006 Biological evaluation of medical devices—Part 2: Animal welfare requirements.
 - [3] ISO 7405 2008 Dentistry—Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry.
 - [4] Roy M and Wishe HI. Establishment of an Improved Implantation Technique for Hamster Mucous Membrane Irritation Testing[J]. J Dent Res. 1986 Nov; 65(11): 1365-70.
 - [5] Nilsson R, Fallan JO, Larsson KS et, al. Electrical impedance—A new parameter for oral mucosal irritation tests[J]. J. Mater. Science: Materials in Medicine. 1992 Mar; 16(3): 278-282.
 - [6] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) Guide for testing of chemicals NO.404, Acute skin irritation/corrosion, OECD publications, 2015.
 - [7] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) Guide for testing of chemicals NO.406, Skin sensitization, OECD publications, 1992.
-