



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0127.5—2014
代替 YY/T 0127.5—1999

口腔医疗器械生物学评价 第 5 部分：吸入毒性试验

Biological evaluation of medical devices used in dentistry—
Part 5: Inhalation toxicity test

2014-06-17 发布

2015-07-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布

前 言

本部分是《口腔医疗器械生物学评价》系列标准中的一部分标准。

YY/T 0268《牙科学 口腔医疗器械生物学评价 第1单元:评价与试验》是口腔医疗器械生物学评价与试验项目的选择,为指南性标准。

YY/T 0127 和 YY/T 0244《口腔材料生物试验方法 短期全身毒性试验:经口途径》是口腔医疗器械具体生物试验方法标准,其中 YY/T 0127 共分为以下部分:

- YY/T 0127.1 口腔材料生物学试验方法 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 口腔材料生物学试验方法 第3部分:根管内应用试验;
- YY/T 0127.4 口腔材料生物学试验方法 第2单元:口腔材料生物试验方法 骨埋植试验;
- YY/T 0127.5 口腔医疗器械生物学评价 第5部分:口腔材料生物试验方法 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 口腔材料生物学评价 第2单元:口腔材料生物试验方法 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 口腔材料生物学评价 第2单元:口腔材料生物试验方法 细胞毒性试验:琼脂覆盖法及分子滤过法;
- 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 牙科学 用于口腔的医疗器械生物相容性临床前评价 第2单元:口腔材料生物试验方法 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2单元:试验方法 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2单元:试验方法 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。

本部分为 YY/T 0127 的第5部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 YY/T 0127.5—1999《口腔材料生物学评价 第2单元:试验方法 吸入毒性试验》。

其与 YY/T 0127.5—1999 的主要技术变化如下,这些变化均是依据 OECD 436:2009 和 OECD 403:2008 其中的相应内容:

- 修改了急性吸入毒性的定义,将“在短期内(24 h 或少于 24 h)”改为“在短期内(4 h~6 h);
- 删除了“半数致死剂量 LD₅₀”,“半数致死浓度 LC₅₀”,“动态染毒装置”的定义;

- 增加了“浓度”,“限定浓度”,“限度试验”的定义;
- 第5章“试验动物”中增加了“动物福利”的内容;
- 在染毒方式选择中增加了“静态全身吸入染毒装置”;
- 在“动态全身吸入染毒装置”中增加了毒气混匀装置,见图2中5;
- 将染毒时间规定为大鼠一般为6 h,小鼠一般为4 h;
- 增加了“限度试验和主试验”的内容,删除了“最大耐受量试验”;
- 将试验动物数量从“每组10只”改为“每组6只”;
- 试验后观察期限从“7 d”改为“14 d”;
- 结果评价中,不再以 LC_{50} 作为判定标准,而是以“ $\geq 5\,000\text{ mg/m}^3$ 的剂量水平试验,动物是否出现明显中毒症状或死亡”作为判定标准;

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应承担识别这些专利的责任。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

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。

本部分起草单位:四川医疗器械生物材料和制品检验中心(四川大学)、国家食品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:梁洁、韩建民、林红、袁曦、杜珩、彭蔷、朱彤、朱蔚精。

口腔医疗器械生物学评价

第5部分:吸入毒性试验

1 范围

YY/T 0127 的本部分规定了口腔医疗器械的吸入毒性试验方法。

本部分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医疗器械或其成分的吸入毒性。

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 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分:动物的福利要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

急性吸入毒性 acute inhalation toxicity

在短时期内(4 h~6 h),一次连续吸入被试物质后引起的不良反应。

3.2

浓度 concentration

每单位体积空气中的被试物质的质量(mg/L, mg/m³)。

3.3

限度浓度 limit concentration

吸入毒性试验要求的最大浓度,由被试物质的物理状态决定。当使用 GSH 分类系统时,蒸气的限定浓度为:20 000 mg/m³,或被试物质最大可能达到的浓度。

3.4

限度试验 limit test

使用单组动物吸入明确浓度的被试物质完成的吸入毒性试验。

3.5

半数致死时间 median lethal time; LT₅₀

某一物质在试验总体动物中,引起 50%动物死亡的时间。

4 器具和设备

4.1 流量计:LF 流量计 100 L/h、200 L/h,精度为 4%。

4.2 分析天平:分度值为 0.000 1 g。

4.3 气相色谱。

4.4 静态染毒装置。

4.5 动态染毒装置。

5 动物和动物福利

5.1 动物福利

动物福利应遵守：

- a) GB/T 16886.2 或；
- b) 实验动物的国家法规要求。

5.2 实验动物

5.2.1 应使用实验室常用的动物种系，通常使用健康初成年的大鼠（8～12 周龄）或小鼠（6～8 周龄），其体重应在平均体重 $\pm 20\%$ 范围内。

5.2.2 试验前应使动物适应环境 5 d，在试验前应称量并记录一次动物的体重。

5.2.3 限度试验 每次使用 6 只动物，3 只雄性和 3 只雌性。

5.2.4 主试验 每次每组使用 6 只动物，3 只雄性和 3 只雌性。

5.2.5 若被试物质对某一性别的动物更为敏感，试验应使用更敏感的动物 6 只。

6 染毒方式选择

6.1 总则

在选择染毒室时应考虑试验物质的性质和试验目的。大多数口腔医疗器械吸入毒性试验采用全身染毒方式更合适，在使用全身染毒时，试验动物的总体积不应超过染毒室总体积的 5%。对于液体或固体气溶胶和可能浓缩形成气溶胶的蒸气，首选的染毒方式是经鼻吸入（包括只是经头、鼻或口鼻吸入）。

6.2 染毒方法

可选用以下两种全身吸入染毒方式之一：

- a) 静态全身吸入染毒。
- b) 动态全身吸入染毒。

6.3 染毒装置

6.3.1 静态染毒装置如图 1 所示。

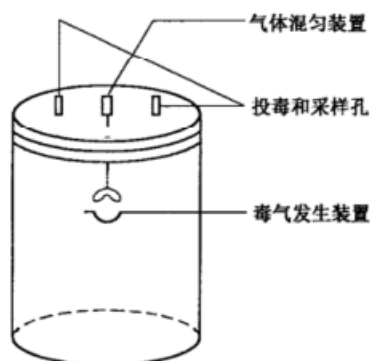
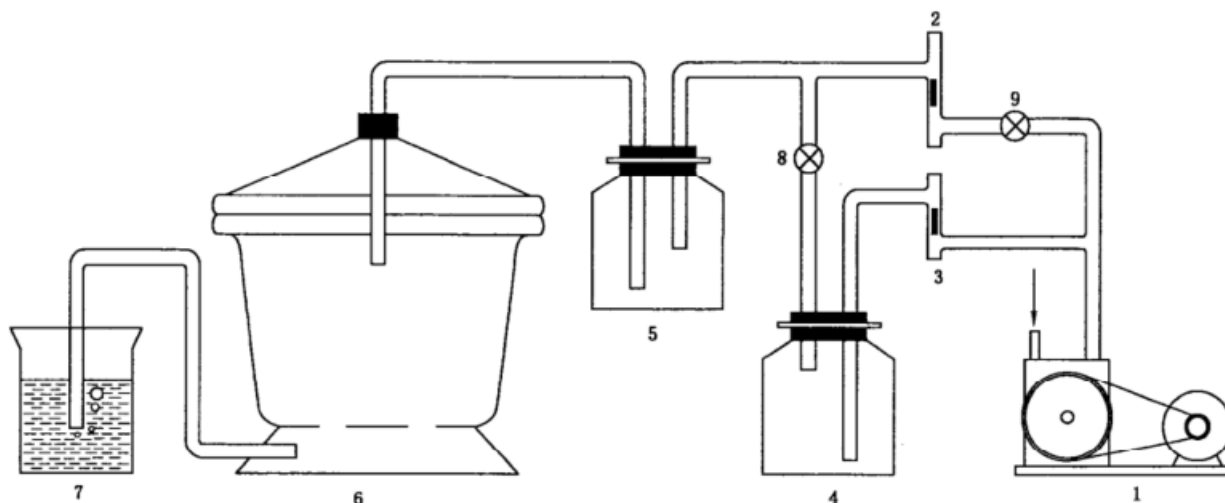


图 1 静态染毒装置

6.3.2 动态吸入染毒装置如图 2 所示。



说明：

- 1 —— 无油气泵；
- 2、3 —— 气体流量计；
- 4 —— 毒物发生室；
- 5 —— 气体混匀室；
- 6 —— 染毒室；
- 7 —— 盛水烧杯；
- 8、9 —— 气体阀门。

图 2 动态染毒装置

7 染毒时间和环境条件

采用大鼠全身吸入染毒一般为 6 h。采用小鼠全身吸入染毒一般为 4 h。如果需要更长的染毒时间应提供理由。

染毒期间动物应禁食，全身染毒期间应供给饮水。

试验应在环境温度 20℃~25℃ 的条件下进行。

8 限度试验

8.1 对于已知或预期几乎没有毒性的物质选择限度试验。

8.2 限度试验染毒物质浓度可采用蒸气 20 000 mg/m³ 或被试物质最大可能达到的浓度，染毒 6 只动物（3 只雄性，3 只雌性）。

8.3 若限度试验中试验动物未出现明显的毒性反应或死亡，则认为试验材料为低毒物质，可不必再进行主试验。

9 主试验

9.1 对于被试物质没有相关的毒性数据或预期有毒性时，应进行主试验。

9.2 每一剂量应使用雌性、雄性鼠各 3 只进行主试验（或是如果已知某一性别的动物更敏感，应使用

6只敏感性别的动物)。为了获得有说服力的统计资料,应使用足够的剂量浓度组。

9.3 应设3~4个剂量组,以10 000 mg/m³为最高剂量,2倍等比稀释为中、低剂量组进行主试验。

9.4 根据毒性症状出现、持续的时间及严重程度确定染毒组间的时间间隔。在进行下一个剂量组染毒动物时,应推迟到前一组染毒动物有合适的存活动物数(参见 OECD 436—2009)。在进行下一个剂量染毒试验时,应根据过去的经验和科学判断,调整下一个染毒组的染毒浓度。

10 观察

10.1 笼边观察

10.1.1 至少观察皮肤和被毛的改变、眼和黏膜、呼吸、循环和自主与中枢神经系统的症状。

10.1.2 观察是否出现震颤、抽搐、腹泻、流涎、昏睡、睡眠和昏迷症状。

10.1.3 染毒期间应对动物进行多次观察。染毒当天至少应观察两次,若实验动物对染毒有反应时应进行多次临床观察,至少每天一次,连续观察14 d。观察期的长短不是固定的,但应确定临床症状发生的性质、时间以及恢复期的长短。毒性症状出现和消失的时间是重要的,特别是有毒性症状延长的趋势,应系统的记录所有观察到的结果,并保存每一个体的记录。

10.1.4 处于濒死状态的动物和出现严重痛苦和/或持续严重痛苦的动物,应人道处死。

10.1.5 应注意观察早期很少出现的症状和短暂的呼吸改变。

注:应区分被试物质引起的中毒症状与试验条件所致的毒性反应。

10.1.6 当动物死亡或被人道处死时,应记录死亡时间。

10.2 体重变化

10.2.1 染毒当天试验前及试验后、以及其后的第1、第3、第7天、动物死亡或濒死状态超过一天的动物也应称量并记录体重。

10.2.2 体重是毒性的重要指标。应与试验前的体重比较,动物体重持续下降超过20%,应密切监视。

试验结束时称量存活动物的体重并实施人道处死。

10.3 病理学观察

10.3.1 所有的动物(包括试验期间死亡或实施安乐死的动物,以及基于动物的福利原因排除的动物)都应进行尸检。如果不立即进行尸检,应将动物冷冻处理,应尽可能立即尸检。

10.3.2 记录每一动物的大体病理学改变,特别要注意呼吸道的改变。

10.3.3 应测定所有动物肺脏的重量,体视显微镜检查呼吸道的刺激改变。

10.3.4 对已知的或预期出现效应的器官进行组织病理学检查。

11 染毒步骤

11.1 静态全身吸入染毒步骤

11.1.1 静态全身吸入染毒装置见图1。将动物放入吸入染毒室内。

11.1.2 将液体或固体试验物质放在染毒室悬挂的发毒装置上。

11.1.3 密闭染毒室,液体试验物可以通过加样孔加入需要量的试验物质至发生装置上(可用滤纸、纱布或蒸发皿等载体)。

11.1.4 立即关闭加样孔,使染毒室完全密闭。

11.1.5 开启小马达,使小风扇运转,同时记录时间。

11.1.6 观察试验动物的中毒症状,记录动物死亡的时间。

11.1.7 根据设计定期分析染毒室内毒物的浓度 3~4 次。可以通过采样孔采样进行气相色谱分析,也可采用称重法分析。

11.1.8 染毒结束后,关闭风扇马达,打开染毒室,驱除染毒室内的含毒气体,取出动物。将存活的动物放回笼内继续观察。

11.1.9 清洁染毒室后,擦干,准备再用。

11.2 动态全身吸入染毒步骤

11.2.1 动态全身吸入染毒装置见图 2。将试验动物放入染毒室(6)内。限度试验用 6 只动物,主试验用 6 只动物。

11.2.2 密闭染毒室,仅保持进、出气口和管道通畅。

11.2.3 开启气体阀门(9),调整流量计(2),并测定进气流量,使之符合要求。

11.2.4 调整染毒室(6)和毒物发生室(4)的温度,使其与室温尽量保持一致。室温范围:20℃~25℃,以保证试验物质浓度的稳定。

11.2.5 开启阀门(8)和流量计(3),同时调整流量计(2)和阀门(9),调整流量计(3),使进气流量符合试验设计要求,开始计时。

11.2.6 观察和记录试验动物的反应。

11.2.7 严密监视并注意控制整个动态染毒装置,随时加以调整,以保持试验条件—染毒室内试验物质的浓度、气流速度和温度的稳定。

11.2.8 达到预定时间(4 h~6 h)染毒结束时,立即关闭阀门(8)和流量计(3),同时调整流量计(2)和阀门(9)。

11.2.9 让通风系统继续运转。以排除染毒室内的残留气体。

11.2.10 打开染毒室,取出动物。

11.3 染毒浓度分析

可采用气相色谱或其他适当的分析技术测定染毒室内被试物质的浓度。也可采用称量法测定:称量毒物发生室重量,试验结束后再次称量毒物发生室重量。试验期间被试物的重量损失除以通过毒物发生室的空气体积(L),即为试验期间染毒室内试验物质的浓度。

11.4 计算

11.4.1 应用本部分检验某一试验物质气体的吸入毒性时,由于被试验物质的气体是混合在输入染毒室内的空气中,因此染毒室内被试物质的浓度不可能立即达到所需平衡浓度,在计算染毒时间时应加上毒物达到平衡的时间,以补偿吸入毒物总量的不足。

例如:一个 8.75 L 容积的染毒室,以 2 L/min 的空气流速,染毒室内被试物质的浓度要达到 95%平衡大约需要 13 min,若要达到 99%平衡,大约需要 20 min。因此染毒室内被试物质的起始浓度为 0,几小时能达到 LT_{50} 的化合物,在初始的前几分钟,化合物的浓度呈抛物线上升。所以,在前 13 min 或 20 min,吸入毒物的总量过低,需要在停止输入毒物后延长 13 min 或 20 min,以补偿吸入毒物总量的不足。

11.4.2 对于 LT_{50} 为数分钟到 1 h 的被试物质,评价应该谨慎。

染毒室内试验物质浓度(c)达到 x 平衡的浓度可按式(1)计算:

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

式中：

c ——染毒浓度，单位为毫克每升(mg/L)；

m ——染毒室内被试物质的重量损失，单位为毫克(mg)；

V ——输入染毒室内的空气体积，单位为升(L)。

输入染毒室内的气体达到平衡的范围，如想达到 x 平衡所需的时间，可按式(2)计算：

$$t_x = \frac{k \cdot a}{b} \dots\dots\dots (2)$$

式中：

t_x ——达到 $x\%$ 平衡所需的时间；

k ——常数；

a ——染毒室体积，单位为升(L)；

b ——每分钟进入染毒室的空气体积，单位为升(L)。

注： $x=99\%$ 时， $k=4.605$ ；

$x=95\%$ 时， $k=2.996$ ；

$x=85\%$ 时， $k=1.897$ 。

12 结果评价

12.1 若被试物质的浓度在 $\geq 5\,000\text{ mg/m}^3$ 时没有出现明显中毒症状或死亡，表明该被试物质为低毒物质。

12.2 若被试物质的浓度在 $< 5\,000\text{ mg/m}^3$ 时出现了明显中毒症状或死亡，表明该物质为中等以上的毒性物质。

12.3 主试验中任一剂量动物出现严重的中毒症状或死亡，表明该被试物质为中等以上的毒性物质，应终止试验。

参 考 文 献

- [1] OECD 436:2009 Acute Inhalation Toxicity—Acute Toxic Class Method
 - [2] OECD 403:2008 Acute Inhalation Toxicity
 - [3] GB/T 21605—2008 化学品急性毒性试验方法
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
口腔医疗器械生物学评价
第 5 部分:吸入毒性试验
YY/T 0127.5—2014

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100029)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)64275323 发行中心:(010)51780235

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 13 千字
2014 年 9 月第一版 2014 年 9 月第一次印刷

*

书号: 155066 • 2-27337



YY/T 0127.5-2014

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107