

最终报告

报告编号：2023-1796-004

语言版本：C

委托人

江苏上瓷时代科技有限公司
泰州市医药高新区创新创业产业园三期 2 号
厂房一层

检测机构

天津海河标测技术检测有限公司
天津经济技术开发区海云街 80 号 17 号厂房
B6-04 号车间、B6-05 号车间、B6-06 号车间

检测项目

皮内反应试验

检测样品

氧化锆陶瓷

目录

摘要	3
1. 总则	4
2. 材料	4
3. 测试系统和论证	5
4. 动物管理	5
5. 方法	5
6. 评价	6
7. 结果	7
8. 结论	7
9. 偏离	7
10. 记录	7
附录 1: 观察	8
附录 2: 死亡数据和动物表现	9
附录 3: 检测样品照片	10
附录 4: 周期阳性对照记录	11

摘要

本检测通过兔皮内注射法评价检测样品，氧化锆陶瓷，导致皮内刺激的潜在性。使用极性浸提介质（0.9% 氯化钠溶液）和非极性浸提介质（芝麻油）浸提检测样品。分别将每种浸提液注射到在 3 个动物背部一侧皮下 5 个不同位置，每个位置注射 0.2 mL。同样地，将每种浸提介质（对照组）注射到每个动物背部的对侧。注射后，立即观察注射部位。并于 (24 ± 2) h、 (48 ± 2) h、 (72 ± 2) h 观察红斑和水肿现象。

本检测条件下，检测样品浸提液的总平均值与对应对照组总平均值之差分别是 0.0（极性浸提组）和 0.0（非极性浸提组），所以检测样品极性浸提液组满足试验的要求，非极性浸提液组满足试验的要求。

批准

傅立， 授权签字人

日期

备注：未经本检测机构书面同意，不得部分复制本报告。

1. 总则

1.1 目的

本检测目的是通过兔皮内注射法评价检测样品导致皮内刺激的潜在性。

1.2 检测依据

1) GB/T 16886.10-2017 医疗器械生物学评价 – 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验。

1.3 日期

样品接收日期: 06/28/2023

检测开始日期: 07/15/2023

检测结束日期: 07/21/2023

2. 材料

检测样品

型号/规格

氧化锆陶瓷

生产商

委托人未提供

生产商地址

与委托人相同

识别编号（批号或序列号）

与委托人相同

状态

20230517

物理描述

非无菌

储存条件

固体

说明

室温

样品信息由委托人提供，详细列明在样品送检表中。

浸提介质(对照)

0.9%氯化钠注射液

极性

生产商

石家庄四药有限公司

批号

2204193403

物理状态

无色澄明液体

组成成分

氯化钠

规格

250 mL/瓶

纯度

符合《中国药典》

稳定性

上市产品，稳定性基于产品标签描述

存储条件

室温

浸提介质(对照)

芝麻油

非极性

生产商

安徽省鹰鹭麻油有限公司

批号

230421

物理状态

澄清，液体

组成成分

芝麻油

规格

19 kg/桶

纯度

≥99.6%

稳定性

上市产品，稳定性基于产品标签描述

存储条件

室温

样品准备 浸提前，将检测样品从包装内取出。依据委托人的要求，样品用酒精擦拭后进行测试。然后浸没在浸提液中。

浸提过程 检测样品和对照组（不含样品的浸提介质）的浸提按照下方描述进行。浸提过程中保持持续振荡，振荡频率为 60 r/min。

分组	极性(SC)		非极性(SO)	
	测试	对照	测试	对照
浸提比例	0.2 g: 1 mL	/	0.2 g: 1 mL	/
样品量	4.82 g	/	4.84 g	/
浸提介质	24.1 mL	20.0 mL	24.2 mL	20.0 mL
浸提条件		(50±2) °C	(72±2) h	
浸提液状态	澄清 无颗粒	澄清 无颗粒	澄清 无颗粒	澄清 无颗粒

注：检测开始前，所有浸提液没有经过离心、过滤或其他改变。浸提后立即进行试验。

3. 测试系统和论证

物种：白化兔
 品种：日本大耳兔
 来源：天津裕达实验动物养殖有限公司
 体重范围：2.00 kg 及以上
 性别：雄性
 年龄：初成年
 适应期：至少 5 天
 动物数量：3 只
 识别方法：耳标
 论证：现行 GB 试验标准中已明确兔皮内注射测试，并且此试验在历史上曾用于评价生物材料提取方法。海河每 3 个月采用十二烷基硫酸钠（SLS）进行周期性对照实验。具体信息见附录 4：周期性对照记录。

4. 动物管理

饲养，居住和环境 符合海河标准操作规范。单个动物饲养在不锈钢笼具中，并通过动物编号、测试编号进行识别。

食物、饮用水和污染物 每日喂食商业获得的兔维持饲料。通过合适的容器提供可随意获取的饮用水。喂食和补水过程中不可存在任何影响试验结果的污染。

人员 本检测相关人员都是通过培训并合格的。

医疗照顾 需要时，遵循标准兽医学规范提供；

挑选 选择健康、皮薄，未有任何干扰测试的机械性刺激或创伤，未使用过的动物。

5. 方法

检测前对每一个动物进行标识和称重。检测前 4-18 个小时内，除去兔背部和脊柱两侧足够面积的被毛，得到足够的注射区。每一只动物最多注射 2 种样品浸提液和对应的对照溶液。分别将每种浸提液注射到在 3 个动物背部一侧皮内 5 个不同位置，每个位置注射 0.2 mL。同样地，将每种浸提介质（对照组）注射到每个动物背部的对侧（见图 1 注射点排列）。注射后，立即观察注射部位。并于 (24±2) h、(48±2) h、(72±2) h 内观察红

斑和水肿现象。根据表 1：皮内反应记分系统评估反应。

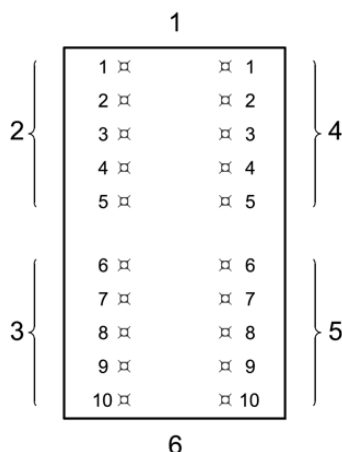


图 1 注射点排列

说明：1-头端, 2-0.2 mL 极性浸提液注射点, 3-0.2 mL 非极性浸提液注射点, 4-0.2 mL 极性介质对照注射点, 5-0.2 mL 非极性介质对照注射点以及6-尾端；

表 1：皮内反应记分系统

反应	记分
红斑和焦痂形成 (ER)	
无红斑	0
极轻微红斑 (勉强可见)	1
清晰红斑	2
中度红斑	3
重度红斑 (紫红色) 至无法进行红斑分级的焦痂形成	4
水肿形成 (OE)	
无水肿	0
极轻微水肿 (勉强可见)	1
清晰水肿 (肿起边缘清晰)	2
中度水肿 (肿起约 1mm)	3
重度水肿 (肿起超过 1mm, 并超出接触区)	4
刺激最高记分	8

应记录并报告注射部位的其他异常情况。

6. 评价

在(72±2)h 评分后, 分别将每只动物试验样品或空白对照的(24±2)h、(48±2)h 和(72±2)h 的全部红斑与水肿记分相加, 再除以 15[3(记分时间点)×5(试验样品或空白对照注射点)], 计算出每只动物试验样品或空白对照的记分。3 只动物记分相加后除以 3 得出每一试验样品和相应空白对照的总平均记分。试验样品记分减去空白对照记分可得出试验样品最终记分。如试验样品最终记分不大于 1.0, 则符合该试验要求。在任何观察期, 如试验样品平均反应疑似大于空白对照反应, 应另取 3 只白化兔复试, 如试验样品最终记分不大于 1.0, 则符合试验要求。

7. 结果

检测过程中，所有动物显示正常。详细记分见附录 1：观察结果。检测过程中所有动物表现无异常，临床观察请见附录 2。检测过程中未发生死亡，死亡数据请见附录 2。所有注射部位显示正常。每种浸提液总平均值之差总结如下：

表 2：结果

浸提液	测试组总平均值	对照组总平均值	总平均值之差
极性浸提液（SC）	0.0	0.0	0.0
非极性浸提液（SO）	0.0	0.0	0.0

8. 结论

本检测条件下，检测样品浸提液的总平均值与对应对照组总平均值之差分别是 0.0（极性浸提组）和 0.0（非极性浸提组），所以检测样品极性浸提液组满足试验的要求，非极性浸提液组满足试验的要求。

检测结果和结论仅适用于检测样品。将本数据运用于其他产品的行为，由检测委托方全权负责。

9. 偏离

本次检测与检测依据要求相符，没有偏离。

10. 记录

根据海河标准操作规范，所有本检测相关的原始数据和最终报告复印件将保存在海河文控中心。

附录 1: 观察

动物 编号	性别	体重 (kg)	分组	评分间隔											
				24 小时				48 小时				72 小时			
				测试组		对照组		测试组		对照组		测试组		对照组	
				ER	OE	ER	OE	ER	OE	ER	OE	ER	OE	ER	OE
E2719	雄性	2.6	SC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			SO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E2730	雄性	2.3	SC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			SO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E2720	雄性	2.7	SC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			SO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

附录 2: 死亡数据和动物表现

动物编号	动物表现	死亡数量/试验数量
E2719	无异常	
E2730	无异常	0/3
E2720	无异常	



附录 3：检测样品照片



附录 4：周期阳性对照记录

阳性对照试剂： 0.3% 十二烷基硫酸钠（SLS）

日期： 实验开始 2023 年 07 月 13 日 实验结束 2023 年 07 月 16 日

目的： 皮内反应周期阳性对照实验的目的在于：(1)确认 GB/T 16886.10-2017 医疗器械生物学评价 – 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验中的方法，以及(2)证实日本大耳兔皮内反应敏感性。

测试系统：

物种：	白化兔
品种：	日本大耳兔
来源：	天津裕达实验动物养殖有限公司
体重范围：	2.00 kg 及以上
性别：	雄性
年龄：	初成年
适应期：	至少 5 天
动物数量：	3 只
识别方法：	耳标

动物管理： 动物管理同皮内反应试验。

方法： 检测前对每一个动物进行标识和称重。检测前 4-18 个小时内，对每一个兔的背部和脊柱两侧进行被毛，得到足够的注射区。分别将阳性对照试剂（0.3% 十二烷基硫酸钠（SLS））注射到在 3 个动物背部一侧皮内 5 个不同位置，每个位置注射 0.2 mL。同样地，将溶剂（0.9%氯化钠注射液）注射到每个动物背部的对侧（见图 1 注射点排列）。注射后，立即观察注射部位。仅使用 24、48、72 小时内所有红斑和水肿等级进行计算。将每只实验动物每一个观察期的红斑和水肿刺激记分相加后再除以观察总数 15（3 个评分时间点乘以 5 个部位），即为每只动物平均记分。计算三只动物的综合平均记分。将测试组的综合平均记分减去对应的对照组的综合平均记分，则为阳性对照试剂的最终记分。

测试结果:

表A1 测试结果

编号	性别	体重 (kg)	记分时间											
			24 小时				48 小时				72 小时			
			测试		对照		测试		对照		测试		对照	
			ER	OE	ER	OE	ER	OE	ER	OE	ER	OE	ER	OE
#1 E2542	雄性	2.7	3	2	0	0	3	3	0	0	3	2	0	0
			2	3	0	0	3	3	0	0	3	3	0	0
			2	3	0	0	3	4	0	0	3	4	0	0
			2	2	0	0	3	3	0	0	3	4	0	0
			2	2	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0
#2 E2555	雄性	2.4	3	3	0	0	3	4	0	0	3	4	0	0
			3	2	0	0	3	3	0	0	3	2	0	0
			2	2	0	0	3	2	0	0	3	2	0	0
			3	1	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0
			2	1	0	0	3	2	0	0	3	2	0	0
#3 E2546	雄性	2.6	2	1	0	0	3	2	0	0	3	2	0	0
			3	2	0	0	3	3	0	0	3	2	0	0
			2	1	0	0	3	2	0	0	3	2	0	0
			3	3	0	0	3	4	0	0	3	4	0	0
			3	2	0	0	3	2	0	0	3	3	0	0

ER-红斑和焦痂

OE-水肿

表A2 反应类型

测试组平均值	对照组总评均值	总平均值之差	类型
5.20	0.00	5.20	重度(5~8.0)

结论

在本次实验条件下，0.3% SLS 兔皮内反应类型为重度，显示 0.3% SLS 可以造成兔皮内反应。

****报告结束****