最终报告

报告编号：2023-1796-003
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
皮肤致敏试验
豚鼠最大剂量试验

检测样品
氧化锆陶瓷

检测报告

目录

摘要 3
1. 总则 4
2. 材料 4
3. 测试系统和论证 6
4. 动物管理 6
5. 方法 6
6. 评价 7
7. 结果 7
8. 结论 7
9. 偏离 8
10. 记录 8
附录 1：个体体重数据和皮肤反应 9
附录 2：死亡数据和动物表现 10
附录 3：检测样品照片 11
附录 4：周期阳性对照检测 12

留样

摘要

本检测通过皮肤致敏试验豚鼠最大剂量试验评估样品，氧化锆陶瓷，造成豚鼠皮肤迟发致敏反应的潜在性。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。将每份浸提液皮内注射到 10 只测试组豚鼠，随后进行敷贴。同样地，将每份空白浸提介质皮内注射到 5 只对照组豚鼠，随后进行敷贴。恢复后，分别对测试组和对照组的豚鼠贴上含有检测样品浸提液和对应空白浸提介质的激发敷贴。敷贴去除后，分别于 24 小时和 48 小时记录敷贴部位的得分。

本检测条件下，未发现样品浸提液对豚鼠造成迟发皮肤接触致敏。豚鼠最大剂量试验中，测试样品不存在导致豚鼠致敏潜在性。

批准

傅立，　　授权签字人　　日期

备注：未经本机构书面同意，不得部分复制本报告。

1. 总则

1.1 目的

通过皮肤致敏试验豚鼠最大剂量试验评估样品造成豚鼠皮肤迟发致敏反应的潜在性。

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： 08/13/2023

2. 材料

检测样品	氧化锆陶瓷
型号/规格	委托人未提供
生产商	与委托人相同
生产商地址	与委托人相同
识别编号（批号或序列号）	20230517
状态	非无菌
物理描述	固体
储存条件	室温
说明	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（皮内诱导/局部诱导/激发）
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（皮内诱导/局部诱导） 230622（激发）
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
试剂	弗氏完全佐剂
生产商	西格玛奥德里奇（上海）贸易有限公司
批号	SLCQ7622
试剂	十二烷基硫酸钠（SLS）
生产商	北京伊塔生物科技有限公司
批号	23N0421
试剂	医用凡士林
生产商	德州领鑫医疗科技有限公司
批号	230603
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)**	
皮内诱导	**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）℃ （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：试验开始前，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。

分组	**极性(SC)**		**非极性(SO)**	
局部诱导	**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	4.83 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）℃ （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：试验开始前，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。

分组	极性(SC)		非极性(SO)	
激发	**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	4.83 g	/	4.82 g	/
浸提介质	24.1 mL	20.0 mL	24.1 mL	20.0 mL
浸提条件	（50±2）℃ （72±2）h			
浸提液状态	澄清	澄清	澄清	澄清
	无颗粒	无颗粒	无颗粒	无颗粒

注：试验开始前，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：豚鼠

品种：Hartley

来源：天津裕达实验动物养殖有限公司

性别：雄性和雌性，雌性动物未产无孕

体重范围：300~500 g

年龄：初成年

适应期：至少 5 天

动物数量：30 只，其中

极性浸提测试组 10 只，极性浸提对照组 5 只

非极性浸提测试组 10 只，非极性浸提对照组 5 只

识别方法：耳标

论证：哈特利豚鼠曾经被用于致敏检测（Magnusson and Kligman, 1970）。在该类检测中，豚鼠是被认为是最敏感的动物模型。此外，海河每 3 个月采用 2,4 二硝基氯苯（DNCB）进行周期阳性对照实验。具体信息见附录 4：周期阳性对照记录。

4. 动物管理

饲养，居住和环境：符合海河标准操作规范。相同组别相同性别的动物饲养可以饲养在同一笼具中，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豚鼠维持饲料。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

开始第一天，对每份浸提液对应的 15 只动物（测试组 10 只，对照组 5 只）进行称重，使用电动剪刀去除动物肩胛背侧的毛发。

皮内诱导

在肩胛背侧 2 cm × 4 cm 区域内，对每只动物进行 3 对皮内注射 0.1 mL（见图 1 皮内注射点部位）：

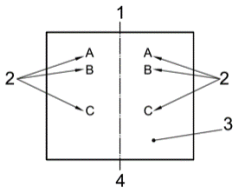
部位 A：注射弗氏完全佐剂与选定溶剂以 50:50（体积比）比例混合的稳定乳化剂；

部位 B：测试组动物注射未经过稀释的检测样品浸提液，对照组动物注射对应的空白浸提介质；

部位 C：试验样品（部位 B 中采用的浓度）以 50：50 的体积比例与弗氏完全佐剂和溶剂（50%）配制成的乳

化剂混合后进行皮内注射，对照组注射空白液与佐剂配制成的乳化剂。

图 1 皮内注射点部位



说明：

1- 头部

2- 0.1 mL 皮内注射点

3- 去毛的肩胛骨内侧部位

4- 尾部

局部诱导

皮内诱导完成后 6 天，去除注射部位的毛发，如果没有产生刺激反应，则对试验区域使用涂抹 10%（重量比）十二烷基硫酸钠（SLS）进行预处理，按摩导入皮肤； 24 小时后用纱布擦去多余的 SLS 残留。将 2 cm × 4 cm 大小滤纸置于检测样品浸提液或对应的空白浸提介质中吸附饱和，随后敷于每只动物的肩胛骨内侧部位，使用封闭式包扎带固定敷贴片，并于（48±2）小时后除去包扎带和敷贴片。

激发

局部诱导阶段后 14 天，用试验样品浸提液和对照样品浸提液激发全部实验动物和对照动物，使用电动剪刀去除侧翼的毛发，将 2 cm × 4 cm 大小滤纸置于试验样品或介质对照中浸透，随后敷于没有经过处理的部位，例如上腹部，检测组贴附在豚鼠的左上腹部，对照组贴附在右上腹部，使用封闭式包扎带固定敷贴片，并于（24±2）小时后除去包扎带和敷贴片。

观察

除去敷贴片后（24±2）和（48±2）小时观察试验组和对照组动物激发部位皮肤情况，特别推荐在自然光或全光谱光线下观察皮肤反应。按表 1 给出的 Magnusson 和 Kligman 分级标准对每一激发部位和每一观察时间皮肤红斑和水肿反应进行描述并分级。

表 1: Magnusson 和 Kligman 分级

敷贴试验反应	分级
无明显变化	0
散发性或斑点状红斑	1
中度融合性红斑	2
重度红斑和/或水肿	3

6. 评价

按 Magnusson和Kligman分级标准，对照组动物等级小于1，而测试组中等级大于或等于1时一般提示致敏。如对照组动物等级大于或等于1时，试验组动物反应超过对照组中最严重的反应则认为致敏。

7. 结果

未发现迟发致敏反应。检测前个体体重和皮肤反应记分数据请见附录 1：个体体重数据和皮肤反应。检测过程中未发生死亡，死亡数据请见附录 2。检测过程中所有动物表现无异常，临床观察请见附录 2。

8. 结论

本检测条件下，未发现样品浸提液对豚鼠造成迟发皮肤接触致敏，检测过程中未发生死亡，且检测过程中所有动物表现无异常。豚鼠最大剂量试验中，测试样品不存在导致豚鼠致敏潜在性。

结果和结论仅适用于样品。将本数据运用于其他产品的行为，由委托方全权负责。

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。

海河提供

附录 1：个体体重数据和皮肤反应

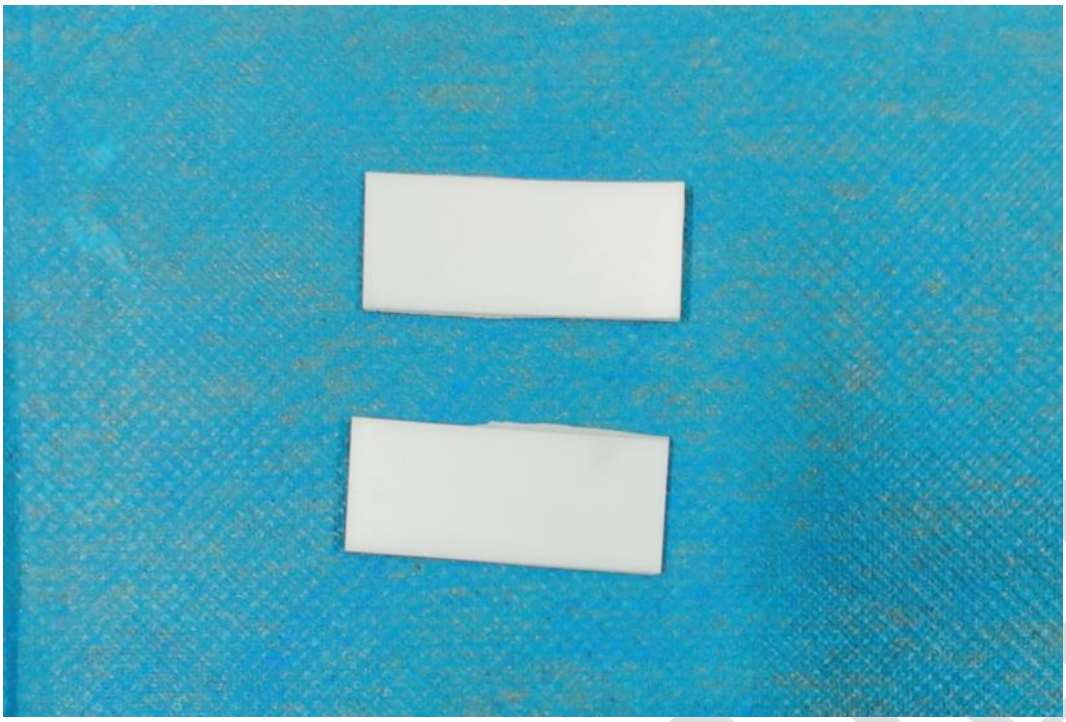
组别	编号	试验前体重(g)	皮肤反应			
			24 小时		48 小时	
			测试部位	对照部位	测试部位	对照部位
测试(SC)	H5441	428.1	0	0	0	0
	H5442	420.4	0	0	0	0
	H5443	411.5	0	0	0	0
	H5444	441.8	0	0	0	0
	H5445	404.3	0	0	0	0
	H5446	446.7	0	0	0	0
	H5447	437.6	0	0	0	0
	H5448	425.6	0	0	0	0
	H5449	400.2	0	0	0	0
	H5450	416.5	0	0	0	0
对照(SC)	H5381	397.7	0	0	0	0
	H5382	413.8	0	0	0	0
	H5383	409.1	0	0	0	0
	H5384	431.5	0	0	0	0
	H5385	401.2	0	0	0	0
测试(SO)	H5721	456.6	0	0	0	0
	H5722	433.4	0	0	0	0
	H5723	471.8	0	0	0	0
	H5724	467.1	0	0	0	0
	H5725	476.2	0	0	0	0
	H5726	407.8	0	0	0	0
	H5727	464.5	0	0	0	0
	H5728	401.5	0	0	0	0
	H5729	461.2	0	0	0	0
	H5730	465.8	0	0	0	0
对照(SO)	H5841	458.3	0	0	0	0
	H5842	462.5	0	0	0	0
	H5843	450.4	0	0	0	0
	H5844	453.6	0	0	0	0
	H5845	392.7	0	0	0	0

附录 2：死亡数据和动物表现

浸提液	注射组	死亡数量/试验数量	动物的表现
SC	试验浸提液	0/10	10/10 正常
	空白对照	0/5	5/5 正常
SO	试验浸提液	0/10	10/10 正常
	空白对照	0/5	5/5 正常

海河生物

附录 3：检测样品照片



报告

附录 4：周期阳性对照检测

阳性对照试剂：2,4 二硝基氯苯（DNCB），溶解到乙醇中配成 0.1%（w/v）浓度的溶液；
阴性对照试剂：乙醇

日期：
检测开始日期：07/17/2023
检测结束日期：08/12/2023

目的：
进行周期阳性对照检测目的为：
1）验证 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的方法；
2）证实哈特利品系的豚鼠对皮肤迟发致敏反应的敏感性。

测试系统：

物种：	豚鼠
品种：	Hartley
来源：	天津裕达实验动物养殖有限公司
性别：	雄性
体重范围：	300~500 g
年龄：	初成年
适应期：	至少 5 天
动物数量：	10 只，其中 阳性对照组 5 只，阴性对照组 5 只
识别方法：	耳标

动物管理：
动物管理同豚鼠最大剂量试验。

方法：
检测步骤及分级标准同豚鼠最大剂量试验。

结果：

附表 1：结果

组别	动物编号	试验前体重(g)	皮肤反应				结果
			24 小时		48小时		
			测试部位	对照部位	测试部位	对照部位	
阳性组	H5751	446.8	1	0	1	0	+
	H5752	403.7	1	0	1	0	+
	H5753	427.1	2	0	2	0	+
	H5754	459.3	2	0	2	0	+
	H5755	432.9	1	0	1	0	+
	H5531	461.7	0	0	0	0	-

阴性组	H5532	462.4	0	0	0	0	-
	H5533	400.6	0	0	0	0	-
	H5534	439.1	0	0	0	0	-
	H5535	442.7	0	0	0	0	-

结论：

在本次试验条件下，阳性测试结果显示，阳性试剂 DNCB 可以导致豚鼠皮肤致敏的情况，可以验证该试验的再现性和敏感性。

报告结束

海河生物