

## 1 附 6

## 2 药包材皮内反应试验方法

3 本法系将一定量的供试品溶液注入兔皮内，在规定时间内观察皮内注射部位红斑和水  
4 肿反应，以判定供试品是否具有刺激性的一种方法。

5 **试验用动物** 选择健康、初成年的白兔，同一品系，性别不限，雌性动物应未育并无  
6 孕，体重 2Kg~3.5Kg，无任何皮肤疾病或损伤，未做过任何试验。初试用兔 3 只，复试用  
7 兔 3 只。试验前至少 4 小时在兔脊柱两侧各剪剃 5cm×15cm 区域兔毛，作为试验和观察部  
8 位，除毛过程中应避免机械刺激或损伤皮肤。

9 **供试品溶液的制备** 取供试品，按照“药包材生物学评价与试验选择指导原则（9651）”  
10 中生物学试验的要求制备供试品溶液。

11 **空白对照液** 采用供试品溶液制备同批号的提取溶剂（不含供试品），以相同的方式  
12 制备作为空白对照液。供试品溶液和空白对照液应在制备后 24 小时内使用，注射前溶液  
13 应平衡至室温并确保充分混匀。。

14 **试验方法** 用 75%乙醇轻轻擦拭家兔去毛区，晾干后进行皮内注射。在每只兔脊椎一  
15 侧去毛区的 5 个点，皮内注射 0.2mL 供试品溶液；另一侧的 5 个点，皮内注射相同提取介  
16 质的空白对照液 0.2mL。每只动物有多个试验部位，可将几种供试品溶液及其对应的空白  
17 对照一起应用于 1 只动物（见图 1 示例）。

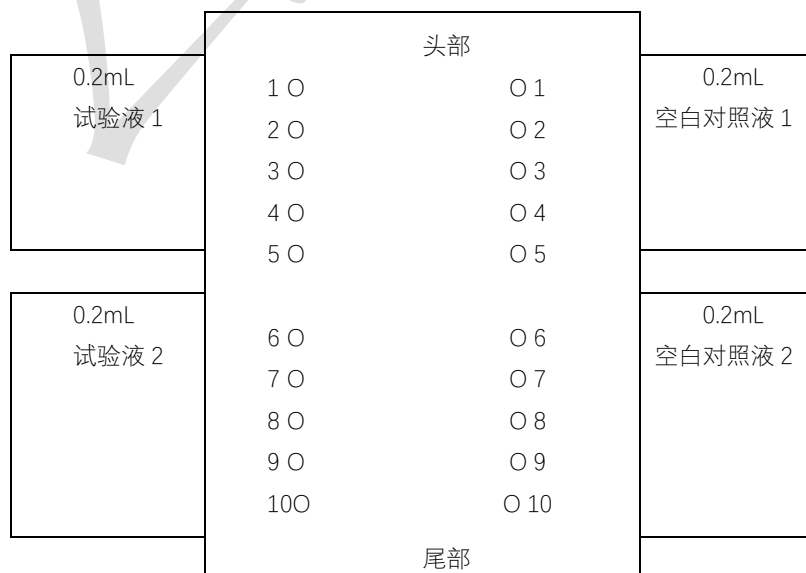


图 1 注射点示例

注射后立即观察注射点即时反应，在注射后  $(24\pm 2)$  小时、 $(48\pm 2)$  小时、 $(72\pm 2)$  小时观察每只动物注射局部及其周围皮肤的红斑和水肿反应，按照表 1 进行反应记分，计算每只动物每一评分时间点的红斑和水肿的平均记分。

表 1 皮肤反应记分标准

红斑和焦痂形成	记分	水肿形成	记分
无红斑	0	无水肿	0
极轻微红斑（勉强可见）	1	极轻微水肿（勉强可见）	1
清晰红斑	2	清晰水肿（肿起，轮廓清楚）	2
中度红斑	3	中度水肿（肿起约 1mm）	3
重度红斑（紫红色至焦痂形成）	4	重度水肿（肿起超过 1mm，并超出接触区）	4

**结果判断** 在  $(72\pm 2)$  小时评分后，分别将每只动物试验样品或空白对照的  $(24\pm 2)$  h、 $(48\pm 2)$  h 和  $(72\pm 2)$  h 的全部红斑与水肿记分相加，再除以  $15[3 \text{ (记分时间点)} \times 5 \text{ (试验样品或空白对照注射点)}]$ ，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，即认为供试品对接触部位无刺激性。在任何观察期，如供试品平均反应疑似大于对照反应，应另取 3 只家兔复试，如供试品平均记分与空白对照平均记分之差不大于 1.0，即认为供试品对接触部位无刺激性。