

ICS 11.060.10

C 33

备案号:

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY —XXXX

口腔医疗器械临床前动物试验评价研究  
引导骨再生膜功效性评价方法

Preclinical animal studies of dental medical devices—

Evaluation method for efficacy of guiding bone regeneration

草案

××××-××-××发布

××××-××-××实施

国家药品监督管理局 发布

## 前 言

本文件按照 GB/T 1.1-2020 《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

YY/T xxxx 《口腔医疗器械临床前动物评价研究》分为以下几个部分：

——第 1 部分：引导骨再生效果评价试验方法

——第 2 部分：引导骨再生膜材料性能评价试验方法

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国口腔材料和器械设备标准化技术委员会（SAC/TC99）归口。

本文件的起草单位：

本文件的主要起草人：

## 引 言

引导骨再生术在临床中广泛应用，该技术通过在软组织与骨缺损的界面间置入特定的屏障膜，旨在抑制竞争性上皮和结缔组织向伤口区域的生长，从而为来自邻近健康牙周组织的祖细胞和（或）干细胞提供一个具有再生潜能的隔离环境。这一环境有助于伤口部位的重新填充，并促使细胞缓慢分化为新的牙周组织。引导骨再生膜是决定引导骨再生术成功与否的关键因素。本文件旨在建立引导骨再生的临床前骨再生效果评价方法，为引导骨再生膜的效能评价提供参考。

本文件仅提供评价方法，并不作为评价的唯一依据。

# 口腔医疗器械临床前动物试验评价研究

## 引导骨再生膜效果评价方法

### 1 范围

本文件为评价引导骨再生效果提供方法。规定了引导骨再生膜植入拔牙窝或牙槽骨缺损区后，其引导位点保存及骨再生性能的定性、定量评估的试验方法

本标准适用于引导骨再生膜植入到活体拔牙窝的位点保存效能评价以及植入牙槽骨缺损的垂直骨增量性能评价。

### 2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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 9937 牙科学 名词术语

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验

GB/T 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求

### 3 术语和定义

GB 9937 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

ISO 和 IEC 在以下地址用于维护标准化的术语数据库：

-ISO 在线浏览平台：<http://www.ISO.org/obp>

-IEC Electropedia:<http://www.Electropedia.org/>

#### 3.1

#### 引导骨再生 Guided Bone Regeneration, GBR

通过使用生物屏障膜材料来隔离受损区域与周围软组织，以促进骨组织再生的技术。常用于牙周病学、口腔颌面外科中，以修复因疾病、创伤或手术造成的牙槽骨缺损。

#### 3.2

#### 引导骨再生膜 guided bone regeneration membrane

引导骨再生膜植入牙周软组织与牙槽骨缺损的界面间，旨在抑制竞争性上皮和结缔组织向伤口区域的生长，从而为来自邻近健康牙周组织的祖细胞和（或）干细胞提供一个具有再生潜能的隔离环境。这一环境有助于伤口部位的重新填充，并促使细胞缓慢分化为新的牙周组织。

#### 3.3

#### 垂直骨增量 vertical bone augmentation

在口腔种植中，垂直骨增量常用于解决因牙槽骨高度不足而无法进行种植手术的问题。通过增加牙槽骨的高度，可以为种植体提供足够的骨支持，提高种植手术的成功率和种植体的稳定性。

#### 3.4

#### 拔牙窝位点保存 socket preservation after tooth extraction

拔牙窝位点保存，又称牙槽嵴保存（Ridge Preservation）或拔牙位点保存（Extraction Site Preservation, ESP），是指在拔牙后，通过使用生物材料（如骨粉、骨替代材料、生长因子等）对拔牙窝进行充填和覆盖，以维持拔牙窝的骨量和形态，减少拔牙后牙槽骨的吸收和塌陷。其主要目的是为后续的种植治疗提供稳定的骨基础，提高种植体的成功率和长期稳定性。

## 4 试验原理

本方法系将引导骨再生膜材料覆盖拔牙窝或牙槽骨缺损区一定时间后，通过组织学以及 Micro-CT 方法，结合图像分析系统，对试验引导骨再生膜与对照引导骨再生膜的引导骨再生效果进行比较和评价。

## 5 试验材料

### 5.1 试验样品

试验样品为最终产品，应注意在植入过程中不可损坏和污染。

### 5.2 对照样品

对照样品的尺寸、形状应与试验样品一致。对照样品的预期用途与试验样品一致，且为临床在用的同类产品。

### 5.3 样品尺寸

选择临床常用或针对临床特定应用，且根据实验动物拔牙窝及牙槽骨的尺寸选择合适尺寸的引导骨再生膜。

## 6 试验动物

### 6.1 总则

按照GB/T 16886.1和GB/T 16886.2规定的实验动物要求，根据3R原则选择动物和设计试验。

### 6.2 常用动物和要求

常用的实验动物为成牙恒牙列比格犬和巴马小型猪，乳牙期或替牙期动物不可用。若用其动物应对其适用性予以说明。

## 7 试验方法

### 7.1 总则

根据引导骨再生膜的具体临床用途选择植入方法，植入过程应全程无菌操作。

### 7.2 术前准备

动物应适应性饲养7d，一般情况良好，采血测试血常规、血生化和血凝等血液学指标，以明确动物的健康状况。

### 7.3 引导骨再生模型建立

#### 7.3.1 拔牙窝位点保存模型

实验采用小型猪，微创拔除每只小型猪的双侧上下颌第二、四前磨牙P2、P4(每只8颗前磨牙)。

(1) 麻醉：术前12h禁食，小型猪行速眠+戊巴比妥钠复合麻醉。全身麻醉起效后，常规备皮、消毒、铺巾。术区4%阿替卡因肾上腺素注射液局部麻醉。

(2) 拔牙：分龈，沟内切口+垂直切口切开牙龈，翻全厚瓣，动力系统自根分叉区将前磨牙分为近远中两部分，牙周膜分离器离断牙周膜，微创牙钳牙合向牵引拔牙，搔刮牙槽窝，无菌生理盐水冲洗，制备受植床。

(3) 分组处理

a: 空白对照组: 保证拔牙窝血凝块充盈, 压迫止血。

b: 实验组: 拔牙窝充填Bio-oss, 充填器轻压塑型, 覆盖实验组引导骨再生膜, 边缘超过植骨材料边缘2-3mm, 龈瓣冠向复位, 4-0可吸收缝线缝合关闭伤口。

d: 对照组: 拔牙窝充填Bio-oss, 充填器轻压塑型, 覆盖对照组引导骨再生膜, 边缘超过植骨材料边缘2-3mm, 龈瓣冠向复位, 4-0可吸收缝线缝合关闭伤口。

### 7.3.2 牙槽骨缺损垂直骨增量模型

以比格犬为实验动物构建牙槽骨拔牙后垂直骨增量模型。12月龄健康雄性比格犬, 术前12小时禁食, 行速眠新+戊巴比妥钠复合麻醉。全身麻醉起效后, 常规备皮、消毒、铺巾。术区4%阿替卡因肾上腺素注射液局部麻醉, 分龈, 沟内切口+垂直切口切开牙龈, 翻全厚瓣, 动力系统自根分叉区将前磨牙分为近远中两部分, 牙周膜分离器离断牙周膜, 微创牙钳牙合向牵引拔牙, 搔刮牙槽窝, 无菌生理盐水冲洗, 制备受植床。术后动物清醒方可进食。15天内予以流食, 饭后喂清水, 每周前3天服用镇痛药物(布洛芬/曲马多tramadol chlorhydrate, 50 mg/ml, 3 mg/kg Q12 h), 前5天服用抗炎药物(美洛西康meloxicam, 2 mg/20 kg), 前10天服用抗生素(螺旋霉素spiramycin 750,000 IU/10 kg和甲硝唑metronidazole 125 mg/10 kg)。0.12% 氯己定漱口控制菌斑, 避免影响伤口愈合。拔牙术后3个月, 在双侧下颌骨拔牙位点制备垂直向为8mm、近远中为11mm、颊舌向为10 mm的临界尺寸牙槽骨缺损模型, 然后填充Bio-Oss骨粉, 覆盖实验膜或对照组材料, 4-0可吸收线严密缝合。

## 8 术后观察

术后动物清醒方可进食。15天内予以流食, 饭后喂清水, 每周前3天服用镇痛药物(布洛芬/曲马多tramadol chlorhydrate, 50 mg/ml, 3 mg/kg Q12 h), 前5天服用抗炎药物(美洛西康meloxicam, 2 mg/20 kg), 前10天服用抗生素(螺旋霉素spiramycin 750,000 IU/10 kg和甲硝唑metronidazole 125 mg/10 kg)。0.12% 氯己定漱口控制菌斑, 避免影响伤口愈合。在试验期间, 观察动物并记录异常情况, 包括局部、全身的异常情况。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 处死和取材

用符合GB 16886.2的方法处死动物, 在观察期时间点时(术前、术后即刻、处死前)拍摄CBCT, 处死后取材进行组织学检查。

## 10 试验结果及评价

### 10.1 总则

推荐短期观察期为1个月, 常期观察期为3个月和6个月, 另可根据产品特性选择其它观察时间点。

### 10.2 大体观察

观察并记录拔牙窝及牙槽骨缺损局部情况, 是否有创口裂开、肿胀、炎症等现象

### 10.3 影像学评价

将取材的组织块进行micro-CT扫描, 并用软件三维重建, 分析新生骨密度(BMD)以及骨体积分数(BV/TV)等。

### 10.3 组织学评价

用定性、定量或半定量法进行组织学评价。评价指标包括：

- (1) 引导骨再生膜-骨组织界面炎症情况，如炎细胞类型、数量和分布，骨修复和骨形成情况、其他组织改变，如血管形成、脂肪浸润，等。
- (2) 组织学染色（HE及Masson）观察新骨的矿化及板层骨形成情况。

### 11 试验报告

试验报告应包括下列信息：

- a) 试验样品名称和描述
  - b) 试验动物描述
  - c) 试验方法描述
  - d) 试验结果描述
  - e) 结果评价
-