

## 햄스터에서 P-치약의 구강점막자극시험

강경선 · 김경배 · 이지해 · 조성대 · 조종호 · 박준석 ·  
안남식 · 양세란 · 정지원 · 김배환\* · 문현수\* · 이영순†  
서울대학교 수의과대학 수의공중보건학교실, \*(주) 태평양기술연구원

## The Effect of P-Toothpaste on the Mucosa of the Hamster Cheek Pouch

Kyung-Sun Kang, Kyung-Bae Kim, Ji-Hae Lee, Sung-Dae Cho, Jong-Ho Cho,  
Joon-Suk Park, Nam-Shik Ahn, Se-Ran Yang, Ji-Won Jung,  
Bae-Hwan Kim\*, Hyun-Soo Moon\* and Yong-Soon Lee†

Department of Veterinary Public Health, College of Veterinary Medicine and School of Agricultural Biotechnology,  
Seoul National University, Suwon 441-744, Korea

\*Pacific Corporation/R&D Center, 314-1, Yongin 449-900, Korea

**ABSTRACT** – This study was carried out to evaluate the irritant potential of P-toothpaste in hamster cheek pouch. The test materials were applied once at the beginning of this study into right pouches of hamsters and maintained for 14 days. Animals were administered with P-toothpaste, Bamboo salt toothpaste, D.W. and control solution, respectively. In order to evaluate the irritant potential in mucosa of hamster cheek pouch, we observed clinical signs, mortality, body weights and gross and histopathological findings for 14 days. In all groups, there were neither dead animals nor significant changes of body weights. In addition, there were no differences between D.W. and P-toothpaste treated group in gross and histopathological findings. Therefore, these results suggest that there was little irritant potential of P-toothpaste in hamster cheek pouch.

**Key words** □ Irritant potential, P-toothpaste, Hamster cheek pouch

의약품, 화장품 등의 동물을 이용한 구강점막자극시험법은 hamster를 사용하는 것이 일반적이고, 동물을 마취하여 시료를 구강 내에 적용하는 방법이 널리 사용되고 있다<sup>1-5)</sup>. 또한, 햄스터 혀낭은 chlorhexidine의 자극성 시험과<sup>6)</sup> 마우스위시를 반복 적용시켜 그 자극성을 평가하기 위해서도 이용되었는데<sup>7-9)</sup> chlorhexidine gluconate를 적용시킨 결과, 간과 신장에 축적되는 것이 관찰되었으며,<sup>10,11)</sup> N-methyl-N-nitrosourea (NMU)를 적용시킨 결과 점막내의 악성변화가 여러 곳에서 관찰되었다<sup>12)</sup>. 이러한 보고에서 햄스터 혀낭의 상피 세포를 통해 물질이 흡수될 수 있으며 다른 장기로의 이동도 가능하다는 사실을 알 수 있었다.<sup>13,14)</sup> 위와 같은 시험들은 햄스터 혀낭에 시료를 단기간, 여러 번 접촉시키는 방법을 채택하였으나, 치약을 포함한 치과재료를 사용한 구강점막자극시험법은 비교적 장기간 시료를 적용하기 위하여 시험물질 삼입 후 봉합하는 방법이 이용되고 있다.<sup>5,15)</sup>

따라서, 본 실험은 P-치약과, 그 중 주요성분을 제외한 대

조물질 및 죽염치약과 증류수를 식품의약품안전청 고시 제 99-61호 '의약품 등의 독성시험기준' (1999. 12. 22) 및 OECD 독성시험 가이드라인에 따라 Syrian Golden Hamster의 혀낭에 1 ml을 넣고 봉합한 후 14일간 적용하였을 때 관찰되는 구강점막자극 유무를 비교 평가해 보고자 하였다.

### 재료 및 방법

#### 시험 물질

본 실험에서 사용한 시험 물질은 주요성분인 NaF (1000 ppm), Tranexamic Acid (0.05%), 가공소금 (1.5%), 솔잎 추출물 (0.15%)과 치약의 필수성분인 이산화규소 (연마제) (12.3%), 파스타제의 제형을 유지하기 위해 첨가하는 기타성분으로 점도 조절제, pH 조절제, 습윤제, 기포제, 증류수 및 향 등을 포함하는 본처방제와, 주요성분을 제외한 필수성분과 기타성분이 동량 포함된 대조물질을 사용하였으며 (Table 1), 비교치약군으로는 죽염치약을, 음성대조군으로는 증류수를

† Author to whom correspondence should be addressed.

**Table 1. Test materials**

Ingredients	Control solution	P-toothpaste
Fluoride*	-	1000 ppm
Tranexamic Acid	-	0.05%
Salt	-	1.5%
Pine leaves extract	-	0.15%
SiO <sub>2</sub> (abrasive)**	12.3% (3.0%)	12.3% (3.0%)
D.W.	Contained appropriately	Contained appropriately
Etc.***	Contained appropriately	Contained appropriately

\*: Fluorides exist as NaFs

\*\* : Control solution and P-toothpaste samely include 12.3% abrasive, an essential element of toothpaste, and the effective ingredients are 3.0% of abrasive

\*\*\*: Etc. includes viscosity, pH, humidity controlling agents and foaming agents to maintain the solution in a paste form

사용하였다.

### 시험 동물 및 사육조건

8-9주령 된 80-120 g의 수컷 햄스터 ((주) 한림 실험동물)를 동물실에서 1주일간 순화시키고, 순화기간 중 일반 상태를 관찰하여 건강한 동물만을 시험에 사용하였다. 본 시험은 온도 22 ± 3°C, 상대습도 55 ± 5%, 환기횟수 10-12회/hr, 조명시간 12시간 및 조도 150-200 Lux로 설정된 서울대학교 수의과대학 동물실험실 (5호실)에서 실시하였으며 시험기간 중에 햄스터는 polycarbonate cage (26 × 42 × 18 cm, 명진기계)에 cage당 5마리씩 사육하였다. 사료는 햄스터용 고품사료 ((주) 푸리나사료)를 섭취시켰으며, 투여 2시간 전에 급여를 중단하고, 투여 2시간 후에 다시 자유 섭취시켰다. 음수는 투여 2시간 후에 상수도를 자유 섭취시켰다.

### 투여방법

식품의약품안전청 고시 제 99-61호 '의약품 등의 독성시험기준'(1999. 12. 22.) 및 OECD 독성시험 가이드라인에 따라 실시하였다. 간략히 기술하면 Syrian golden hamster (수컷, 80-120 g)를 음성대조군, 비교치약군 (죽염치약), 본처방군 (P-치약) 그리고 대조물질군으로 각각 10마리씩 4개 군으로 나누고, 체중 kg당 60 mg의 케타민 (Ketamine HCl, 유한양행)를 근육 주사하여 전신마취를 실시하였다. 그 후 우측 협낭 (check pouch)을 조심스럽게 열어 당겨 생리식염수로 3회 잘 세정한 뒤, 주사기에 넣은 시료 1 ml이 sonde를 통하여 들어갈 수 있도록 협낭의 맨 밑바닥에 주머니를 만들어 주입한 다음 Fehland intestinal forceps으로 고정시켜 멸균된 견재 봉합사 (Silk No. 1)로 simple continuous suture로 일단 봉합하고 그 후 다시 continuous everting mattress suture로 이중봉합 (double suture)하여 14일간 유

지하였다.

### 관찰 및 검사 항목

#### 일반증상 관찰 및 체중, 사료 및 음수섭취량 측정

순화기간, 시험물질 투여 전 및 최종 15일째까지 일반증상의 변화 및 사망여부를 관찰하였다. 체중 측정은 시험에 사용된 모든 햄스터에 대해 시험물질 투여 직전에 1회, 투여 개시 후에는 매주 2회씩 체중을 측정하였고, 부검 당일에도 체중을 측정하였다. 사료 및 음수섭취량도 체중측정과 동일한 시기에 측정하였다.

#### 투여부위 관찰

시험물질 적용 전, 후 또는 최종 15일째 동물을 부검하기 전에 우측 구강 협부에 발생된 발적, 부종 등을 관찰하였으며, 이상이 인정되면 광학현미경상에서 조직병리소견을 검사하였다.

#### 조직병리검사

최종 15일째에 모든 시험군을 ether로 안락사 시켜, 우측 구강 협부의 협낭을 절제하여 자극정도, 발적, 부종, 조직손상 등을 관찰한 후 포르말린에 고정시킨 다음 일반적인 조직처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매하여 4 μm절편을 잘라 Hematoxylin & Eosin으로 염색하여 관찰하였다.

#### 통계학적 분석

본 실험에서 얻은 측정치의 통계학적 분석은 통계처리 computer program인 SAS (Statistical Analysis System)를 이용하여 등분산 검정 후 one-way ANOVA (Analysis of Variance)에서 유의한 F값이 관찰되는 항목에 대하여 음성대조군과 물질처리군 사이에 유의수준 p<0.05로 Dunnett's t-test를 이용하여 비교하였고, 비모수인 경우는 분산에 대하여 Kruskal-Wallis nonparametric analysis를 실시한 후 유의한 경우 Wilcoxon-Mann-Whitney rank-sum test, Nemenye-Kruskal-Wallis multiple comparisons을 실시하였다. 또한, 병리조직학적으로 관찰된 병변의 발생빈도는  $\chi^2$  (Chi-square) 검정을 하였다.

## 결 과

#### 임상증상 및 사망 동물의 관찰 (Table 2)

음성대조군을 포함한 모든 시험군에서 시험 기간동안 사망한 동물은 관찰되지 않았으며, 전 동물에서 시험물질 투여로 인한 특이한 임상증상은 관찰되지 않았다.

#### 체중, 사료 및 음수섭취량의 변화 관찰 (Table 3, 4, 5)

**Table 2. General clinical signs and Mortalities in cheek pouch of Syrian Golden hamsters treated with test materials**

Group	Sex	No. of Animals	General clinical signs	Mortalities
Negative control	Male	10	NAD <sup>a)</sup>	0/10 (0%)
Control solution	Male	10	NAD	0/10 (0%)
P-toothpaste	Male	10	NAD	0/10 (0%)
Comparative toothpaste	Male	10	NAD	0/10 (0%)

<sup>a)</sup>, NAD - No abnormalities detected

**Table 3. The mean body weight changes in cheek pouch of Syrian Golden hamsters treated with test materials**

Group	Day after treatment					
	0	3	5	10	12	15
Negative control	112.5 ± 9.1 <sup>a)</sup>	112.4 ± 8.8	113.2 ± 9.2	118.3 ± 8.2	119.6 ± 9.1	121.5 ± 8.7
Control solution	111.9 ± 13.5	109.3 ± 13.0	108.3 ± 13.3	111.4 ± 15.7	112.3 ± 14.8	113.9 ± 15.4
P-toothpaste	110.3 ± 14.9	109.4 ± 14.3	110.0 ± 14.1	114.1 ± 13.7	116.3 ± 14.1	119.2 ± 13.9
Comparative toothpaste	109.5 ± 13.0	108.7 ± 12.4	108.7 ± 12.4	111.6 ± 11.8	112.8 ± 11.6	114.7 ± 11.0

<sup>a)</sup>, Each value represents mean S.D.

**Table 4. The mean food consumption changes in cheek pouch of Syrian Golden hamsters treated with test materials**

Group	Day after treatment			
	3	5	10	12
Negative control	7.5 ± 0.8 <sup>a)</sup>	9.0 ± 1.1	9.0 ± 1.3	9.8 ± 1.4
Control solution	6.7 ± 1.3	7.2 ± 1.5	6.5 ± 1.2	7.0 ± 1.6
P-toothpaste	8.4 ± 1.3	8.8 ± 1.4	7.6 ± 1.2	8.3 ± 3.4
Comparative toothpaste	7.9 ± 1.1	7.7 ± 1.0	6.8 ± 0.8	8.7 ± 1.3

<sup>a)</sup>, Each value represents mean ± S.D.

**Table 5. The mean water consumption changes in cheek pouch of Syrian Golden hamsters treated with test materials**

Group	Day after treatment			
	3	5	10	12
Negative control	11.0 ± 1.8 <sup>a)</sup>	12.6 ± 3.1	10.8 ± 2.2	12.6 ± 2.2
Control solution	9.6 ± 2.6	11.1 ± 2.6	10.0 ± 1.9	11.8 ± 2.2
P-toothpaste	10.5 ± 1.4	10.6 ± 1.5	11.5 ± 1.8	13.1 ± 2.4
Comparative toothpaste	12.1 ± 2.2	12.1 ± 1.8	10.9 ± 2.0	13.8 ± 2.4

<sup>a)</sup>, Each value represents mean ± S.D.

투여전 각 동물은 80~120 g 으로 고른 체중 범위를 나타내었으며, 시험 물질 투여기간 중 및 부검 시까지 전 동물에서 시험물질 투여로 인한 체중변화는 관찰되지 않았고, 사료 및 음수섭취량에서도 유의적 변화는 관찰할 수 없었다.

#### 육안적인 투여부위 관찰 (Table 6)

시험물질을 햄스터의 구강협낭 점막에 투여한 후, 육안적으로 발적 및 부종형성을 관찰한 결과, 최종부검일 15일째 모두 투여부위에 육안적으로 부종형성은 관찰되지 않았고, 대조물질군 2마리와, 비교치약군 3마리에서 각각 발적이 관찰되었다 (Table 6).

#### 병리조직학적 검사 (Table 7, Figs 1, 2, 3 and 4)

병리조직학적 검사 결과 대조물질군의 한 마리에서 moderate inflammation이 관찰되었고, 비교치약군에서는 2마리에서 mild inflammation이, 다른 한 마리는 의양성의 inflammation이 관찰되었으나 본처방군에서는 한 마리에서 mild inflammation이 관찰되었다.

#### 고 찰

본 실험에서는 P-치약, P-치약중 주요 성분을 첨가하지 않은 대조물질과 현재 시판되고 있는 죽염치약을 식품의약품

**Table 6. Gross pathological lesions on cheek pouch of Syrian Golden hamsters treated with test materials.**

Group	Negative control		Control solution		P-toothpaste		Comparative toothpaste	
	Finding	+ <sup>a)</sup>	- <sup>b)</sup>	+	-	+	-	+
Edema	0 <sup>c)</sup>	10	0	10	0	10	0	10
Redness	0	10	2	8	0	10	3	7

<sup>a)</sup>, positive; <sup>b)</sup>, negative; <sup>c)</sup>, number of animals (total n = 10)

**Table 7. Histopathological findings on cheek pouch of Syrian Golden hamsters treated with test materials**

Group	Finding	Negative control					Control solution					P-toothpaste				Comparative toothpaste					
		- <sup>a)</sup>	± <sup>b)</sup>	+ <sup>c)</sup>	++ <sup>d)</sup>	+++ <sup>e)</sup>	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
Epithelial lesion		10 <sup>f)</sup>	0	0	0	0	9	0	1	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Degeneration		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Necrosis		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Ulceration		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Erosion		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Hyperplasia																					
- hyperkeratosis		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
- acanthosis		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	9	1	0	0	0	10	0	0	0	0
Subepithelial lesion																					
- Muscular degeneration		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
- Muscular atrophy		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
- Inflammation		10	0	0	0	0	9	0	0	1	0	9	0	1	0	0	7	1	2	0	0
- Fibrosis		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	9	0	1	0	0
Vascular disturbance																					
- Hyperemia		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
- Congestion		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
- Hemorrhage		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
- Thrombosis		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
- Embolism		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
- Infarction		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
- Edema		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0

<sup>a)</sup>, negative; <sup>b)</sup>, false-positive; <sup>c)</sup>, mild; <sup>d)</sup>, moderate; <sup>e)</sup>, severe; <sup>f)</sup>, number of animals (total n=10)

안전청 고시 제 99-61호 ‘의약품 등의 독성시험기준’ (1999. 12. 22) 및 OECD 독성시험 가이드라인에 따라 햄스터의 우측 협낭에 적용한 후 봉합하여 14일간 지속시키는 구강점막 자극시험을 1회 실시하여 구강점막자극의 유무를 관찰하여 비교 평가해 보았다. P-치약의 불소농도는 1000 ppm으로 일반적으로 알려진 불소의 치사량인 0.07~0.14 g/kg과 안전용량 0.02~0.04 g/kg을 P-치약만으로 환산하면 체중 kg 당 100 g과 30 g 가량에 달한다<sup>16,17)</sup>. 치약은 실생활에서 사용 시 구강점막에 하루에 10분 정도 적용하고, 적용 후 14일간 유지하는 본 실험과는 달리 칫솔질 후 행구어 내는 것이 일반적이므로 최근 유해물질로 알려져 사회적 문제시되고 있는 불소에의 노출은 14일간 P-치약을 지속적으로 적용하는 본

실험 방법에 비하면 극히 적은 양이라 사료된다. 그리고 본 실험은 본처방으로 사용된 치약 및 비교물질들을 위에 언급한 방법들을 사용하여, 치약 사용 시 발생할 수 있는 최대의 구강점막자극이 유도되도록 실시하였다는 것에 의의를 둘 수 있다.

실험 전 기간에 걸쳐 사망한 동물이나 특별한 임상증상은 나타나지 않았으며, 체중, 사료 및 음수섭취량에서도 음성대조군에 비해 유의적인 변화를 관찰할 수 없었다.

햄스터 구강점막에 대한 육안 병변 검사 결과 음성대조군과 본처방군에서는 특이할 만한 변화가 관찰되지 않은 반면, 비교치약군과 대조물질군의 몇몇 개체에서는 발적이 관찰되었다. 병리조직 검사 결과에서는 음성대조군을 제외한 다른



Fig. 1. Histopathological findings on cheek pouch of Syrian Golden hamsters treated with D.W.. There were no abnormalities observed in this picture.

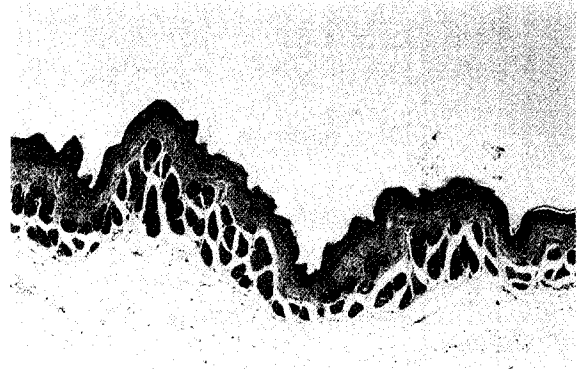


Fig. 3. Histopathological findings on cheek pouch of Syrian Golden hamsters treated with P-toothpaste. There were no abnormalities observed in this picture.

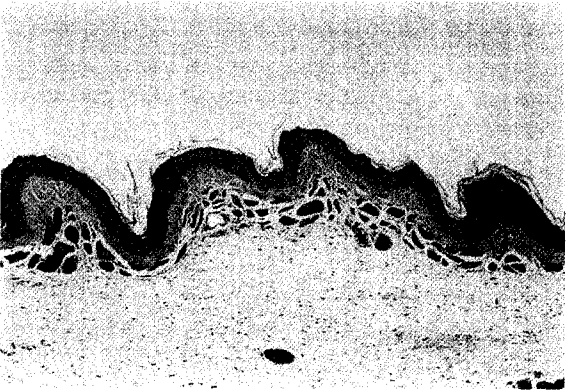


Fig. 2. Histopathological findings on cheek pouch of Syrian Golden hamsters treated with Control solution. There were no abnormalities observed in this picture.

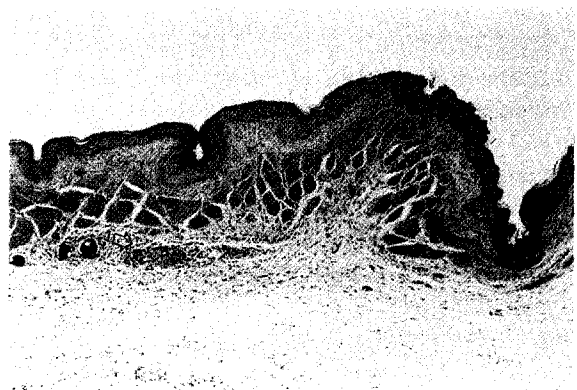


Fig. 4. Histopathological findings on cheek pouch of Syrian Golden hamsters treated with Comparative toothpaste. A lesion of mild inflammation was observed in this picture.

군의 몇몇 개체에서 mild inflammation과 fibrosis가 관찰되었으나, 본처방군의 병변 발생 정도가 비교치약군과 대조물질군에 비하여 미약하였다.

이상의 결과들을 종합해 보았을 때, P-치약은 비교 물질로 사용한 다른 치약들에 비해 점막자극 정도가 미약한 것으로 사료되며, 더 나아가 실생활에 적용되더라도 그 자극성이 문제되지 않으리라 사료된다.

### 감사의 글

본 논문은 2001년 서울대학교 수의과대학 수의과학연구소 연구비 및 Brain Korea 21 project에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

### 국문요약

본 실험은 P-치약의 햄스터의 구강점막에 대한 자극성을 평가하기 위해 수행되었다. 시험 시작일에 햄스터의 오른쪽 헤파낭에 P-치약, 즉염치약, 증류수와 대조물질을 각각 적용하고 14일 동안 유지하였다. 점막 자극성을 평가하기 위하여 임상증상, 치사율, 체중 변화와 육안적, 조직병리학적 관찰을 실시하였으나 모든 군에서 사망한 동물이나 체중의 유의적인 변화는 관찰되지 않았으며, 특히 증류수를 처치한 군과 P-치약을 처치한 군의 육안적, 조직병리학적 관

찰 소견의 차이가 매우 미미하였다. 이런 결과들을 종합해 보았을 때, P-치약은 햄스터 구강점막에 대한 자극성의 거의 없는 것으로 사료된다.

### 참고문헌

- Bourrinet, P., Conduzorgues, J.P., Dutertre, H., Macabies, J., Masson, P., Maurin, J. and Mercier, O.: Interlaboratory study for the assessment of potential irritative properties of Hygiene products on the hamster cheek pouch. *Lab. Ani. Sci.*, **45**, 36-40 (1995).
- Fancher, D.E. and Calandra, J.C.: Current status of FDA toxicity requirements. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **153**, 258-264 (1968).
- Ferguson J.W. and Smillie A.C.: Vascularization of premalignant lesions in carcinogen-treated hamster cheek pouch. *J. Natl. Cancer.*, **63**, 1383-1392 (1979).
- Veys, R.J., Baert, J.H. and De boever, J.A.: Histological changes in the hamster cheek pouch epithelium induced by topical application of sodium lauryl sulphate. *Int. J. Exp. Pathol.*, **75**, 203-209 (1994).
- 高瀬吉雄, 小川秀興岡, 本陣公彦: 新しい皮膚の生理と安全性-接觸化學物質の毒性評價, 第1版, 清室書院, 1-272 (1983).
- Lindhe, J., Heyden, G., Svanberg, G., et al.: Effect of local applications of chlorhexidine on oral mucosa of the hamster. *J. Periodontal Res.*, **5**, 117-182 (1970).
- Bernstein, M.L. and Carlish, R.: The induction of hyperkeratotic white lesions in hamster cheek pouches with mouthwash. *Oral Surg.*, **48**, 517-522 (1979).
- Cutright, D.E., Perez, B., Larson, W.J., et al.: The effects of repeated application of mouthwashes to the mucosa of the hamster cheek pouch. *J. Oral Med.*, **29**, 36-40 (1974).
- Kyung-Sun Kang, Jeong-Hwan Che, Hyung-Sub Kim, Kyung-Bae Kim, Ji-Hae Lee, Jong-Ho Cho, Sung-Dae Cho, Bae-Hwan Kim, Byung-Ryeul Kim and Yong-Soon Lee: The Effect of Repeated Application of A Mouthwash to the Mucosa of the Hamster Cheek Pouch. *J. Toxicol. Pub. Health*, **17**, 11-15 (2001).
- Luostarinen, V., Soderling, E., Knuutila, M. and Paunio, K.: Effect of chlorhexidine on the hamster cheek pouch. Microcirculation and penetration studies. *J. Periodontol.*, **48**, 421-424 (1977).
- Harvey, B.V., Squier, C.A. and Hall, B.K.: Effects of chlorhexidine on the structure and permeability of hamster cheek pouch mucosa. *J. Periodontol.*, **55**, 608-614 (1984).
- Chau, K.K. and Edwards, M.B.: Topical carcinogenesis by N-methyl-N-nitrosourea in Syrian hamster cheek-pouch and oral mucosa. *Arch. Oral Biol.*, **29**, 185-190 (1984).
- Tanaka, M., Yanagibashi, N., Fukuda, H. and Nagai, T.: Absorption of salicylic acid through the oral mucous membrane of hamster cheek pouch. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1056-1061 (1980).
- Utoguchi, N., Watanabe, Y., Takase, Y., Suzuki, T. and Matsumoto, M.: Carrier-mediated absorption of salicylic acid from hamster cheek pouch mucosa. *J. Pharm. Sci.*, **88**, 142-146 (1999).
- American national standard/American dental association: Document No. 41 for recommended standard practices form biological evaluation of dental materials (1979).
- Heifer, S.B. and Horowitz, H.S.: The amounts of fluoride in current fluoride therapies: safety considerations for children. *ASDC J. Dent. Child.*, **51**, 257-269 (1984).
- Shulman, J.D. and Wells, L.M.: Acute fluoride toxicity from ingesting home-use dental products in children, birth to 6 years of age. *J. Public Health Dent.*, **57**, 150-158 (1997).