**NÚMERO DO CÓDIGO: 329179 (50 ppm):**

**IRRITAÇÃO OCULAR AGUDA**

**TESTE NO COELHO**

**PROJETO NÚMERO 28/6**

**AUTOR: P.P. Tomlinson**

**PATROCINADOR DO ESTUDO:**
Centrilab
Koningsweg 8
P.O. Box 249
3760 AE Soest
PAÍSES BAIXOS

**EMITIDO POR:**
Safepharm Laboratories
Limited
P.O. Box No. 45
DERBY
DE1 2BT
REINO UNIDO

**PROJETO NÚMERO: 28/6**

## RELATÓRIO DE GARANTIA DE QUALIDADE

A inspeção de rotina dos estudos de curto prazo nos Laboratórios Safepharm é realizada como um processo contínuo, projetado para abranger todas as principais fases de cada tipo de estudo uma vez por mês. As datas da série mais recentemente concluída de inspeções mensais relevantes para o(s) tipo(s) de estudo neste relatório são fornecidas abaixo.

**Data(s) de Inspeção e Relatório:**

**02/12/92, 15/12/92**

Este relatório foi auditado pela Unidade de Garantia de Qualidade dos Laboratórios Safepharm. Considera-se que é um relato preciso dos dados gerados e dos procedimentos seguidos.

**Data da Auditoria do Relatório:**
**14/01/93**

J.R. Pateman C. Biol., M.I. Biol.
FOR SAFEPHARM QUALITY ASSURANCE UNIT ..... J.R. Pateman ....

DATE: ..... 20/01/93 .....

**PROJETO NÚMERO: 28/6**

## Declaração de Conformidade com as Boas Práticas de Laboratório (GLP)

Eu, o abaixo-assinado, declaro que os objetivos estabelecidos no protocolo foram alcançados e, como nada ocorreu que afetasse adversamente a qualidade ou a integridade do estudo, considero os dados gerados como válidos. Este relatório reflete completa e precisamente os procedimentos utilizados e os dados gerados no estudo, e o trabalho descrito foi realizado em conformidade com os seguintes princípios de Boas Práticas de Laboratório.

Boas Práticas de Laboratório, Programa de Conformidade do Reino Unido, Departamento de Saúde, 1989.

Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico, ISBN 92-64-12367-9, Paris, 1982.

P. Tomlinson ..... DATE: 18.1.93

P.P. Tomlinson B.Sc. (Hons)
Study Director
for Safepharm Laboratories

**PROJETO NÚMERO: 28/6**

**CONTEÚDO**

**RESUMO.....5**
**1. INTRODUÇÃO.....6**
**2. MATERIAL DE TESTE.....6**
2.1 Descrição, Identificação e Armazenamento.....6
2.2 Método de Preparação.....7

**3. SISTEMA DE TESTE.....7**
3.1 Especificação.....7
3.2 Criação/Manutenção.....7

**4. PROCEDIMENTO.....7**
**5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS.....8**
**6. ARQUIVOS.....10**
**7. RESULTADOS.....11**
**8. CONCLUSÃO.....11**

**TABELAS**
TABELA 1 Pontuações Individuais e Totais para Irritação Ocular.....12
TABELA 2 Pontuações Totais Individuais e Médias do Grupo para Irritação Ocular.....13
TABELA 3 Pontuações Individuais e Médias para Córnea, Íris e Conjuntiva exigidas pelos Regulamentos de Rotulagem da EEC .....14
**APÊNDICES.....15**
APÊNDICE I Escala de Draize para Avaliação de Irritação Ocular.....16
APÊNDICE II Interpretação Modificada de Kay e Calandra do Teste de Irritação Ocular.....17
APÊNDICE III Declaração de Conformidade com as BPL.....18

## RESUMO

**PATROCINADOR DO ESTUDO:** CENTRILAB
**PROJETO NÚMERO:** 28/6
**MATERIAL DE TESTE:** NÚMERO DO CÓDIGO: 329179 (50 ppm)

1. Um estudo foi realizado para avaliar o potencial irritante do material de teste nos olhos do coelho branco da Nova Zelândia. O método utilizado seguiu o descrito nas Diretrizes da OCDE para Testes de Produtos Químicos (1987) No. 405 "Irritação/Corrosão Ocular Aguda", referenciado como Método B5 na Diretiva da Comissão 84/449/EEC (que constitui o Anexo V da Diretiva do Conselho 67/548/EEC).

   Os resultados podem ser utilizados como base para classificação e rotulagem sob o Anexo VI da Diretiva do Conselho 67/548/EEC (conforme adaptado ao progresso técnico pela Diretiva da Comissão 91/325/EEC).

2. Uma única instilação do material de teste no olho não irrigado de três coelhos não produziu efeitos oculares adversos.

3. O material de teste produziu uma pontuação média máxima do grupo de 0,0 e foi classificado como não irritante (Classe 1 em uma escala de 1 a 8) para os olhos de coelho, de acordo com o sistema de classificação modificado de Kay e Calandra.

   O material de teste também foi classificado como não irritante de acordo com os regulamentos de rotulagem da EEC. Nenhum símbolo ou frase de risco são necessários.

**PROJETO NÚMERO: 28/6**

**NÚMERO DO CÓDIGO: 329179 (50 ppm):**
**IRRITAÇÃO OCULAR AGUDA**
**TESTE NO COELHO**

## 1. INTRODUÇÃO

O estudo foi realizado para avaliar o potencial irritante do material de teste após uma única aplicação no olho de coelho (Método Padrão Safepharm Número OECD 5). O método utilizado seguiu as recomendações das Diretrizes da OCDE para Testes de Produtos Químicos (1987), No. 405 "Irritação/Corrosão Ocular Aguda", referenciado como Método B5 na Diretiva da Comissão 84/449/EEC (que constitui o Anexo V da Diretiva do Conselho 67/548/EEC).

Os resultados podem ser utilizados como base para classificação e rotulagem sob o Anexo VI da Diretiva do Conselho 67/548/EEC (conforme adaptado ao progresso técnico pela Diretiva da Comissão 91/325/EEC).

O sistema de teste foi escolhido porque o coelho tem se mostrado um modelo adequado para este tipo de estudo e é recomendado no método de teste. Acredita-se que os resultados do estudo sejam valiosos para prever o potencial irritante ocular do material de teste em humanos.
O estudo foi conduzido de acordo com os princípios gerais internacionalmente aceitos de Boas Práticas de Laboratório e Procedimentos Operacionais Padrão da Safepharm.
O estudo foi realizado entre 29 de dezembro de 1992 e 2 de janeiro de 1993.

## 2. MATERIAL DE TESTE

### 2.1 Descrição, Identificação e Condições de Armazenamento

O material de teste foi fornecido pelo patrocinador do estudo conforme segue:

Rótulo do patrocinador: HEATSAUR
Número da amostra: 329179
Data de recebimento: 8 de dezembro de 1992
Descrição: líquido incolor com cristais brancos
Recipiente: frasco de vidro marrom
Condições de armazenamento: temperatura ambiente

**3. MATERIAL DE TESTE (cont.)**

**2.1 Descrição, Identificação e Condições de Armazenamento (cont.)**

Os dados relacionados à identidade, pureza e estabilidade do material de teste são de responsabilidade do patrocinador.

**2.2 Método de Preparação**

Para o propósito deste estudo, foi preparada uma diluição de 50 ppm do material de teste em água destilada.

**3. SISTEMA DE TESTE**

**3.1 Especificação**

Três coelhos da raça New Zealand White foram fornecidos por David Percival Ltd., Moston, Sandbach, Cheshire, Reino Unido. No início do estudo, os animais pesavam entre 2,93 e 3,12 kg e tinham aproximadamente de doze a dezesseis semanas de idade. Após um período mínimo de aclimatação de cinco dias, cada animal recebeu um número único dentro do estudo, escrito com uma caneta preta de tinta permanente na superfície interna da orelha e em uma etiqueta da gaiola.

**3.2 Criação/Manutenção**

Os animais foram alojados individualmente em gaiolas de metal suspensas. Durante o estudo, tiveram livre acesso à água potável da rede e à alimentação (Spillers Rabbit Diet, Dalgety Agriculture Ltd., Almondsbury, Bristol, Reino Unido).

A sala dos animais foi mantida a uma temperatura de 17 a 20°C e com uma umidade relativa de 41 a 50%. A taxa de troca de ar foi de aproximadamente 15 trocas por hora, e a iluminação foi controlada por um temporizador para fornecer 12 horas de luz e 12 horas de escuridão.

**4. PROCEDIMENTO**

Imediatamente antes do início do teste, ambos os olhos dos coelhos de teste selecionados provisoriamente foram examinados em busca de evidências de irritação ocular ou defeitos, com a ajuda de uma fonte de luz de um oftalmoscópio padrão. Animais que mostrassem evidências de lesões oculares foram rejeitados e substituídos.

## 4. PROCEDIMENTO (cont.)

Um coelho foi inicialmente tratado. Um volume de 0,1 ml do material de teste foi instilado no saco conjuntival do olho direito, formado ao puxar suavemente a pálpebra inferior para longe do globo ocular. As pálpebras superior e inferior foram mantidas juntas por cerca de um segundo imediatamente após a instilação, para evitar a perda do material de teste, e depois liberadas. O olho esquerdo permaneceu sem tratamento e foi usado para controle. Imediatamente após a administração do material de teste, foi feita uma avaliação da reação inicial à dor.

Após considerar as respostas oculares produzidas no primeiro animal tratado, dois animais adicionais foram tratados.

A avaliação de danos/irritação ocular foi feita aproximadamente 1 hora e 24, 48 e 72 horas após o tratamento, de acordo com a avaliação numérica apresentada no Apêndice I (de Draize J.H., 1959, Associação de Oficiais de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos, Austin, Texas, "A Avaliação da Segurança de Produtos Químicos em Alimentos, Medicamentos e Cosméticos").

Quaisquer outros efeitos oculares também foram observados. O exame dos olhos foi facilitado pelo uso da fonte de luz de um oftalmoscópio padrão.

## 5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Os valores numéricos correspondentes a cada animal, tecido e tempo de observação foram registrados. Os dados relacionados à conjuntiva foram designados pelas letras A (vermelhidão), B (quemoses) e C (secreção), aqueles relacionados à íris foram designados pela letra D, e aqueles relacionados à córnea pelas letras E (grau de opacidade) e F (área de opacidade). Para cada tecido, a pontuação foi calculada da seguinte forma:

| | | |
|---|---|---|
| Pontuação para conjuntiva | = | (A+B+C) x 2 |
| Pontuação para íris | = | D X 5 |
| Pontuação para córnea | = | (E x F) x 5 |

## 5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS (cont.)

Usando os dados numéricos obtidos, foi utilizada uma versão modificada do sistema descrito por Kay J.H. e Calandra J.C., J. Soc. Cosmet. Chem., 1962, 13, 281-289 (veja Apêndice II) para classificar o potencial de irritação ocular do material de teste. Isso foi realizado somando as pontuações para a córnea, íris e conjuntiva para cada ponto temporal de cada coelho. As médias dos grupos das pontuações totais para cada observação foram calculadas. A maior dessas médias dos grupos (a pontuação média máxima do grupo), juntamente com a persistência das reações, permitiu a classificação do potencial de irritação ocular do material de teste. Os resultados também foram interpretados de acordo com a Diretiva da Comissão 91/325/EEC, que adapta a Diretiva do Conselho 67/548/EEC sobre os regulamentos relacionados à classificação, embalagem e rotulagem de substâncias perigosas, conforme segue:

### i) Interpretação de acordo com o Anexo VI Parte II (B) Critérios de Irritação Ocular

O material de teste será classificado como irritante e exigirá o símbolo "Xi" apropriado se ocorrerem lesões oculares dentro de 72 horas após a exposição, persistirem por pelo menos 24 horas e corresponderem a um ou mais dos seguintes valores médios em dois ou mais animais:

- Opacidade da córnea 2 ou mais
- Lesão da íris 1 ou mais
- Vermelhidão da conjuntiva 2,5 ou mais
- Quemoses da conjuntiva 2 ou mais

As leituras de 24, 48 e 72 horas para cada animal serão usadas para calcular os valores médios.

Se esses critérios não forem atendidos, o material de teste será classificado como não irritante.

**5. <u>INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS</u> (cont.)**

**ii) <u>Interpretação de acordo com o Anexo VI Parte II (D)</u>**

Além disso, as seguintes frases de risco (R) serão atribuídas ao material de teste, se apropriado, de acordo com os critérios indicados abaixo:

**R 36 "IRRITANTE PARA OS OLHOS"**

Se, quando aplicado ao olho de três coelhos, forem causadas lesões oculares significativas que estejam presentes por 24 horas ou mais após a instilação do material de teste em dois ou mais animais. Lesões oculares são consideradas significativas se a média das leituras de 24, 48 e 72 horas cumprir qualquer um dos seguintes critérios:

- Opacidade da córnea: igual ou maior que 2, mas menor que 3
- Lesão na íris: igual ou maior que 1
- Vermelhidão da conjuntiva: igual ou maior que 2,5
- Quemoses da conjuntiva: igual ou maior que 2

**R 41 "RISCO DE DANOS GRAVES AOS OLHOS"**

Se, quando aplicado ao olho de três coelhos, forem causadas lesões oculares graves em dois ou mais animais, que estejam presentes por 24 horas ou mais após a instilação do material de teste. Lesões oculares são consideradas graves se a média das leituras de 24, 48 e 72 horas cumprir qualquer um dos seguintes critérios:

- Opacidade da córnea igual ou maior que 3
- Lesão na íris igual a 2

6. **ARQUIVOS**

A menos que o patrocinador instrua de outra forma, todos os dados originais e uma cópia do relatório final serão mantidos nos arquivos dos Laboratórios Safepharm por um período de dez anos. Após esse período, as instruções do patrocinador serão solicitadas.

7. **RESULTADOS**

As pontuações individuais e médias do grupo para irritação ocular são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. As pontuações médias individuais exigidas pelos regulamentos de rotulagem da EEC são apresentadas na Tabela 3.

Nenhum efeito ocular adverso foi observado durante o estudo.

8. **CONCLUSÃO**

O material de teste, NÚMERO DO CÓDIGO: 329179 (50 ppm), produziu uma pontuação média máxima do grupo de 0,0 e foi classificado como NÃO IRRITANTE (CLASSE 1 EM UMA ESCALA DE 1 A 8) para o olho do coelho, de acordo com o sistema de classificação modificado de Kay e Calandra.

O material de teste não produziu critérios positivos em nenhum coelho de acordo com os regulamentos de rotulagem da EEC e foi classificado como NÃO IRRITANTE para o olho do coelho. Portanto, nenhum símbolo ou frase de risco é necessário.

CODE NUMBER: 329179 (50 ppm) : ACUTE EYE IRRITATION TEST IN THE RABBIT

TABLE 1 INDIVIDUAL SCORES AND INDIVIDUAL TOTAL SCORES FOR OCULAR IRRITATION

| Rabbit Number and Sex (Bodyweight Kg) | IPR = 0 95 Female (3.12) | | | | IPR = 0 110 Female (2.93) | | | | IPR = 0 109 Female (3.00) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Time After Treatment | 1 hr | 24 hr | 48 hr | 72 hr | 1 hr | 24 hr | 48 hr | 72 hr | 1 hr | 24 hr | 48 hr | 72 hr |
| CORNEA | | | | | | | | | | | | |
| E = Degree of Opacity | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| F = Area of Opacity | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Score (E x F) x 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| IRIS | | | | | | | | | | | | |
| D | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Score (D x 5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CONJUNCTIVAE | | | | | | | | | | | | |
| A = Redness | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| B = Chemosis | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C = Discharge | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Score (A + B + C) x 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total Score | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Key: hr = hour(s) IPR = initial pain reaction

CODE NUMBER: 329179 (50 ppm) : ACUTE EYE IRRITATION TEST IN THE RABBIT

T A B L E 2 INDIVIDUAL TOTAL SCORES AND GROUP MEAN SCORES FOR OCULAR IRRITATION

| Rabbit Number and Sex | Individual Total Scores At: | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 Hour | 24 Hours | 48 Hours | 72 Hours |
| 95 Female | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 110 Female | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 109 Female | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Group Total | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Group Mean Score | 0.0<br>1 Hour | 0.0<br>24 Hours | 0.0<br>48 Hours | 0.0<br>72 Hours |

CODE NUMBER: 329179 (50 ppm) : ACUTE EYE IRRITATION TEST IN THE RABBIT

TABLE 3 INDIVIDUAL & MEAN SCORES FOR CORNEA, IRIS & CONJUNCTIVAE REQUIRED FOR EEC LABELLING REGULATIONS

| Rabbit Number & Sex (Bodyweight Kg) | Time After Treatment | Corneal Opacity | Iridial Inflammation | Conjunctival Redness | Conjunctival Chemosis |
|---|---|---|---|---|---|
| 95 Female (3.12) | 24 Hours | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 48 Hours | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 72 Hours | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mean | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 110 Female (2.93) | 24 Hours | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 48 Hours | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 72 Hours | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mean | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 109 Female (3.00) | 24 Hours | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 48 Hours | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 72 Hours | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Mean | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |

**PROJETO NÚMERO: 28/6**

# APÊNDICES

**APPENDIX I**

**ESCALA DE DRAIZE PARA AVALIAÇÃO DE IRRITAÇÃO OCULAR**

**1. CONJUNTIVA**

**(A)** **Vermelhidão** (refere-se à conjuntiva palpebral e bulbar, excluindo córnea e íris)

Vasos normais.....0
Vasos visivelmente dilatados além do normal.....1
Mais difuso, vermelho carmesim profundo, vasos individuais não facilmente discerníveis.....2
Vermelho intenso e difuso.....3

**(B)** **Quemoses**

Sem inchaço.....0
Qualquer inchaço além do normal (inclui membrana nictitante).....1
Inchaço evidente com eversão parcial das pálpebras.....2
Inchaço com as pálpebras quase fechadas.....3
Inchaço com as pálpebras meio fechadas até completamente fechadas..4

**(C)** **Secreção**

Sem secreção
Qualquer quantidade diferente do normal (não inclui pequenas.....0
quantidades observadas no canto interno de animais normais).....1
Secreção com umedecimento das pálpebras e pelos adjacentes.....2
Secreção com umedecimento das pálpebras e pelos em uma área considerável ao redor do olho.....3

PONTUAÇÃO TOTAL = (A+B+C) x 2 **PONTUAÇÃO TOTAL MÁXIMA = 20**

**2. ÍRIS**

**(D)** **Valores**

Normal.....0
Pregas acima do normal, congestão, inchaço, injeção circumcorneal (qualquer um ou todos esses ou uma combinação deles) íris ainda reagindo à luz (reação lenta é positiva).....1
Sem reação à luz, hemorragia, destruição significativa (qualquer um ou todos esses).....2

PONTUAÇÃO TOTAL = D x 5 **PONTUAÇÃO TOTAL MÁXIMA = 10**

**3. CÓRNEA**

**(E)** **Grau de Opacidade** (área mais densa utilizada)

Sem opacidade.....0
Áreas dispersas ou difusas, detalhes da íris claramente visíveis...1
Áreas translúcidas discerníveis, detalhes da íris levemente Obscurecidos.....2
Áreas opalescentes, sem detalhes da íris visíveis, tamanho da pupila dificilmente discernível.....3
Opaco, íris invisível.....4

**(F)** **Área da Córnea envolvida**

Um quarto (ou menos) mas não zero .....1
Mais de um quarto, mas menos da metade.....2
Mais da metade, mas menos de três quartos.....3
Mais de três quartos, até a área total.....4

PONTUAÇÃO TOTAL = (E x F) x 5 **PONTUAÇÃO TOTAL MÁXIMA = 80**

**PONTUAÇÃO TOTAL MÁXIMA POSSÍVEL = 110**

**APÊNDICE II**

**INTERPRETAÇÃO MODIFICADA DE KAY E CALANDRA DO TESTE DE IRRITAÇÃO OCULAR**

| MAXIMUM MEAN SCORE | PERSISTENCE OF SCORE | DESCRIPTION RATING (AND CLASS) | |
|---|---|---|---|
| 0.0 to 0.5 | Group mean score at 24 hours = 0 | Non-irritating | (1) |
| | Group mean score at 24 hours > 0 | Practically non-irritating | (2) |
| 0.5 to 2.5 | Group mean score at 24 hours = 0 | Non-irritating | (1) |
| | Group mean score at 24 hours > 0 | Practically non-irritating | (2) |
| 2.5 to 15 | Group mean score at 48 hours = 0 | Minimal irritant | (3) |
| | Group mean score at 48 hours > 0 | Mild irritant | (4) |
| 15 to 25 | Group mean score at 72 hours = 0 | Mild irritant | (4) |
| | Group mean score at 72 hours > 0 | Moderate irritant | (5) |
| 25 to 50 | Group mean score at 7 days — 20 or less — {more than half of the individual {total scores at 7 days 10 or less | Moderate irritant | (5) |
| | Group mean score at 7 days — 20 or less — {more than half of the individual {total scores at 7 days > 10 but {no individual total score at {7 days > 30 | Moderate irritant | (5) |
| | Group mean score at 7 days — 20 or less — {more than half of the individual {total scores at 7 days > 10 {and any individual score at {7 days > 30 | Severe irritant | (6) |
| | Group mean score at 7 days > 20 | Severe irritant | (6) |
| 50 to 80 | Group mean score at 7 days — 40 or less — {more than half of the individual {total scores at 7 days 30 or less | Severe irritant | (6) |
| | Group mean score at 7 days — 40 or less — {more than half of the individual {total scores at 7 days > 30 but {no individual total score at {7 days > 60 | Severe irritant | (6) |
| | Group mean score at 7 days — 40 or less — {more than half of the individual {total scores at 7 days > 30 {and any individual score at {7 days > 60 | Very severe irritant | (7) |
| | Group mean score at 7 days > 40 | Very severe irritant | (7) |
| 80 to 100 | Group mean score at 7 days — 80 or less — {more than half of the individual {total scores at 7 days 60 or less | Very severe irritant | (7) |
| | Group mean score at 7 days — 80 or less — {more than half of the individual {total scores at 7 days > 60 but {no individual total score at {7 days > 100 | Very severe irritant | (7) |
| | Group mean score at 7 days — 80 or less — {more than half of the individual {total scores at 7 days > 60 {and any individual score at {7 days > 100 | Extremely severe irritant | (8) |
| | Group mean score at 7 days > 80 | Extremely severe irritant | (8) |
| 100 - 110 | Group mean score at 7 days 80 or less | Very severe irritant | (7) |
| | Group mean score at 7 days > 80 | Extremely severe irritant | (8) |

**PROJETO NÚMERO: 28/6**

**APÊNDICE III**

**DEPARTAMENTO DE SAÚDE DO GOVERNO DO REINO UNIDO**

**BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO**

**DECLARAÇÃO DE CONFORMIDADE EM CONFORMIDADE COM A DIRETIVA 88/320 EEC**

**LABORATÓRIO**
SafePharm Laboratories Limited
PO Box 45
Derby
DE1 2BT

**DATA DA INSPEÇÃO**

**17 de março de 1992**

Uma inspeção geral para verificar a conformidade com os Princípios de Boas Práticas de Laboratório foi realizada no laboratório acima mencionado como parte do Programa de Conformidade GLP do Reino Unido.

No momento da inspeção, não foram encontradas desvios de magnitude suficiente para afetar a validade dos estudos realizados nessas instalações.

D.F. Moore

11/6/92. D. F. Moore
Director
UK GLP Monitoring Unit