Número do Código: 329179 (50 ppm):

Teste de Irritação Dérmica Aguda em Coelhos

Número do Projeto: 28/5

Autor: P.P. Tomlinson

Patrocinador do Estudo:
Centrilab
Koningsweg 8
P.O. Box 249
3760 AE Soest
Holanda

Emitido por:
Safepharm Laboratories
Limited
P.O. Box 45
Derby
DE1 2BT
Reino Unido

PROJETO NÚMERO: 28/5

Relatório de Garantia de Qualidade

As inspeções de rotina em estudos de curto prazo no Safepharm Laboratories são realizadas continuamente, abrangendo todas as fases principais de cada tipo de estudo uma vez por mês. As datas da série mais recente de inspeções mensais concluídas, relacionadas ao tipo de estudo neste relatório, são as seguintes:

Datas das Inspeções e Relatório:
02/11/1992, 10/11/1992, 17/11/1992

Este relatório foi auditado pela Unidade de Garantia de Qualidade do Safepharm Laboratories, sendo considerado um relato preciso dos dados gerados e dos procedimentos seguidos.

Data da Auditoria do Relatório:
04/01/1993

Responsável:
J.R. Pateman, C. Biol., M.I. Biol., pela Unidade de Garantia de Qualidade do Safepharm

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

DATE: .....05/01/93.....

PROJETO NÚMERO: 28/5

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

Eu, abaixo assinado, declaro que os objetivos estabelecidos no protocolo foram atingidos e que nenhum evento afetou adversamente a qualidade ou integridade do estudo. Considero que os dados gerados são válidos. Este relatório reflete com precisão os procedimentos utilizados e os dados gerados no estudo, que foi realizado em conformidade com os princípios de Boas Práticas de Laboratório.

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

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

P. Tomlinson ..... DATE: 5.1.93

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

PROJETO NÚMERO: 28/5

CONTEÚDO

RESUMO **PÁGINAS**

1. INTRODUÇÃO.....5

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 (Husbandry).....7

4. PROCEDIMENTO.....7

5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS.....9

6. ARQUIVOS.....11

7. RESULTADOS.....12

8. CONCLUSÃO.....12

TABELAS

TABELA 1 Reações Individuais da Pele.....13

TABELA 2 Pontuações Individuais Diárias e Médias para Irritação Dérmica Após Exposição de 4 Horas Necessárias para Regulamentos de Rotulagem EEC.....14

APÊNDICE

APÊNDICE I Declaração de Conformidade GLP.....15

PROJETO NÚMERO: 28/5

SUMÁRIO

PATROCINADOR DO ESTUDO: Centrilab

NÚMERO DO PROJETO: 28/5

MATERIAL TESTADO: Código 329179 (50 ppm)

1. Um estudo foi realizado para avaliar o potencial irritante de uma diluição do material de teste na pele do coelho branco da Nova Zelândia. O método utilizado seguiu o descrito nas Diretrizes da OECD para Testes de Produtos Químicos (1981) No. 404 "Irritação/Corrosão Dérmica Aguda", referenciado como Método B4 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 aplicação semi-oclusiva de 4 horas do material de teste diluído na pele intacta de três coelhos não produziu reações cutâneas.

3. O material de teste diluído produziu um índice de irritação primária de 0,0 e foi classificado como não irritante para a pele de coelhos, de acordo com o esquema de classificação de Draize. Nenhum efeito corrosivo foi observado.

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

PROJETO NÚMERO: 28/5

NÚMERO DO CÓDIGO: 329179 (50 ppm):

IRRITAÇÃO DÉRMICA AGUDA

TESTE NO COELHO

1. INTRODUÇÃO

O estudo foi realizado para avaliar o potencial irritante de uma diluição do material de teste, após uma única aplicação semi-oclusiva de 4 horas na pele intacta de coelho (Método Padrão Safepharm Número OECD 4). O método utilizado seguiu as recomendações das Diretrizes da OECD para Testes de Produtos Químicos (1981) No. 404 "Irritação/Corrosão Dérmica Aguda", referenciado como Método B4 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 esse tipo de estudo e é recomendado no método de teste. Acredita-se que os resultados do estudo sejam valiosos para prever o potencial irritante à pele 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 16 de dezembro de 1992 e 19 de dezembro de 1992.

2. MATERIAL DE TESTE

2.1 Descrição, Identificação e 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

2. 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 2,74 e 3,07 kg e tinham entre doze e 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 no rótulo da gaiola.

3.2 Criação/Manutenção

Os animais foram alojados individualmente em gaiolas de metal suspensas. Tiveram acesso livre à água potável da rede e à alimentação (RABMA Rabbit Diet, Special Diet Services Ltd., Witham, Essex, Reino Unido) durante todo o estudo.

A sala dos animais foi mantida a uma temperatura de 17 - 19°C e com uma umidade relativa de 43 - 61%. A taxa de troca de ar foi de aproximadamente 15 mudanças por hora, e a iluminação foi controlada por um interruptor de tempo para fornecer 12 horas contínuas de luz e 12 horas de escuridão.

4. PROCEDIMENTO

No dia anterior ao teste, cada um de um grupo de três coelhos teve a área dorsal do flanco raspada para remover os pelos, utilizando cortadores veterinários. Apenas animais com uma epiderme saudável e intacta, por observação visual, foram selecionados para o estudo.

4. PROCEDIMENTO (cont.)
No dia do teste, um local de teste adequado foi selecionado nas costas de cada coelho. Uma quantidade de 0,5 ml do material de teste diluído foi colocada sob um curativo de gaze de 2,5 cm x 2,5 cm e aplicada sobre a pele raspada. O curativo foi fixado com uma fita adesiva cirúrgica (BLENDERM: tamanho aproximado de 2,5 cm x 4,0 cm). Para evitar que os animais interferissem com os curativos, o tronco de cada coelho foi envolto em um espartilho elástico (TUBIGRIP), e os animais foram devolvidos às suas gaiolas durante o período de exposição.

Quatro horas após a aplicação, o espartilho e os curativos foram removidos de cada animal e qualquer resíduo do material de teste foi retirado com leves movimentos, utilizando algodão embebido em água destilada.

Aproximadamente uma hora após a remoção dos curativos, e 24, 48 e 72 horas depois, os locais de teste foram examinados para verificar evidências de irritação primária e classificados de acordo com a seguinte escala de Draize J.H. (1959) Association of Food and Drug Officials of the United States, Austin, Texas, "The Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics":

AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES CUTÂNEAS

Eritema e Formação de Escara
Sem eritema 0
Eritema muito leve (apenas perceptível) 1
Eritema bem definido 2
Eritema moderado a grave 3
Eritema grave (vermelhidão intensa) a formação leve de escara (lesões em profundidade) 4

Formação de Edema
Sem edema 0
Edema muito leve (apenas perceptível) 1
Edema leve (bordas da área bem definidas por elevação nítida) 2
Edema moderado (elevação de aproximadamente 1 mm) 3
Edema grave (elevação superior a 1 milímetro e estendendo-se além da área de exposição) 4

Quaisquer outras reações cutâneas presentes também foram registradas.

5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

As pontuações para eritema e edema nas leituras de 24 e 72 horas foram somadas para os três coelhos de teste (12 valores) e esse total foi dividido por 6 para obter o índice de irritação primária do material de teste. O material de teste foi classificado de acordo com o seguinte esquema:

Índice de Irritação Primária	Classificação da Irritabilidade
0	Não irritante
> 0 — 2	Irritante leve
> 2 — 5	Irritante moderado
> 5 — 8	Irritante severo

Se for observada uma alteração irreversível no tecido dérmico de qualquer coelho, conforme julgado pelo Diretor do Estudo, que pode incluir ulceração, necrose evidente ou sinais de cicatrização, o material de teste será classificado como corrosivo para a pele de coelhos. A classificação de Draize, portanto, pode não ser aplicável.

Os resultados foram interpretados de acordo com a Diretiva da Comissão EEC 91/325/EEC, que adapta a Diretiva do Conselho 67/548/EEC sobre os regulamentos relativos à classificação, embalagem e rotulagem de substâncias perigosas, conforme segue:

i) Interpretação de acordo com o Anexo VI Parte II (B)

O material de teste será classificado como irritante ou corrosivo para a pele de acordo com os seguintes critérios:

a) Corrosão

O material de teste será considerado corrosivo e exigirá o símbolo "C" apropriado se produzir destruição total do tecido cutâneo em pelo menos um animal. Se este critério não for atendido, o material de teste será classificado como não corrosivo.

5. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS (cont.)

i) Interpretação de acordo com o Anexo VI Parte II (B) (cont.)

b) Irritação

O material de teste será considerado irritante e exigirá o símbolo "Xi" apropriado se causar inflamação da pele que persista por pelo menos 24 horas e se for observada a formação de eritema/escara ou formação de edema equivalente a um valor médio de dois ou mais, calculado separadamente para cada animal, em dois ou mais animais. 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.

ii) Interpretação de acordo com o Anexo VI, Parte II(D)

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

Corrosivo

R 35 "PROVOCA GRAVES QUEIMADURAS"

Se, quando aplicado na pele intacta de animais saudáveis, ocorrer destruição total do tecido cutâneo como resultado de até três minutos de exposição.

R 34 "PROVOCA QUEIMADURAS"

Se, quando aplicado na pele intacta de animais saudáveis, ocorrer destruição total do tecido cutâneo como resultado de até quatro horas de exposição.

Irritante

R 38 "IRRITANTE PARA A PELE"

Se, quando aplicado na pele intacta por até quatro horas, causar inflamação significativa que esteja presente 24 horas ou mais após o término do período de exposição. A inflamação é considerada significativa se a pontuação média para a formação de eritema/escara ou formação de edema, observada em dois ou mais animais, for equivalente a um valor de dois ou mais. As leituras de 24, 48 e 72 horas para cada animal serão usadas para calcular as pontuações médias.

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 para eritema/escara e edema estão apresentadas na Tabela 1. Os valores médios exigidos pelos regulamentos de rotulagem da EEC estão apresentados na Tabela 2.

Nenhuma reação cutânea foi observada durante o estudo.

8. CONCLUSÃO

Uma diluição de 50 ppm do material de teste, NÚMERO DO CÓDIGO: 329179, produziu um índice de irritação primária de 0,0 e foi classificada como NÃO IRRITANTE para a pele de coelhos, de acordo com o esquema de classificação de Draize. Nenhum efeito corrosivo foi observado.

O material de teste diluído não produziu critérios positivos em nenhum coelho, de acordo com os regulamentos de rotulagem da EEC, sendo classificado como NÃO IRRITANTE para a pele de coelhos. Portanto, nenhum símbolo ou frase de risco é necessário.

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

TABLE 1 INDIVIDUAL SKIN REACTIONS

Skin Reaction	Observation Time (Hours)	Individual Scores - Rabbit Number and Sex (Bodyweight Kg) 32 FEMALE (3.07)	81 MALE (2.74)	83 FEMALE (2.87)	Total
Erythema/Eschar Formation	1	0	0	0	(0)
	24	0	0	0	0
	48	0	0	0	(0)
	72	0	0	0	0
Oedema Formation	1	0	0	0	(0)
	24	0	0	0	0
	48	0	0	0	(0)
	72	0	0	0	0
Sum of 24 and 72-Hour Readings (S)	:	0			
Primary Irritation Index (S/6)	:	0/6 = 0.0			
Classification	:	NON-IRRITANT			

( ) = Total values not used for calculation of primary irritation index

PROJETO NÚMERO: 28/5

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

TABLE 2 INDIVIDUAL DAILY AND INDIVIDUAL MEAN SCORES

FOR DERMAL IRRITATION FOLLOWING 4-HOUR EXPOSURE REQUIRED FOR EEC LABELLING REGULATIONS

Skin Reaction	Reading (Hours)	Individual Scores - Rabbit Number and Sex (Bodyweight Kg)		
		32 FEMALE (3.07)	81 MALE (2.74)	83 FEMALE (2.87)
Erythema/Eschar Formation	24	0	0	0
	48	0	0	0
	72	0	0	0
Total		0	0	0
Mean Score		0.0	0.0	0.0
Oedema Formation	24	0	0	0
	48	0	0	0
	72	0	0	0
Total		0	0	0
Mean Score		0.0	0.0	0.0

PROJETO NÚMERO: 28/5

APÊNDICE I

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