

## **产品**

普境安

## **研究主题**

兔子原发性皮肤刺激研究

## **数据要求**

U.S. EPA Health Effects Test Guidelines, OPPTS 870.2500 (1998)

## **作者**

Daniel J. Merkel, B.S.

## **研究完成于**

2005年3月10日

## **执行实验室**

Product Safety Laboratories

2394 Highway 130

Dayton, New Jersey 08810

## **实验室研究编号**

16451

## 无数据保密声明

对于本研究所载的任何资料，本研究基于其在 FIFRA 10(d)(1)(A)、(B)或(C)范围内的任何信息，均未提出保密要求。

公司：**ARCH ANGEL LLC**

公司代理人：

\_\_\_\_\_  
姓名

\_\_\_\_\_  
职称

\_\_\_\_\_  
签名

\_\_\_\_\_  
日期

(备注：此文件为中文翻译文件，签名请参考英文原文件)

## 良好的实验室实践合规声明

普境安

本研究满足美国联邦法案第 40 篇 160 部分要求：美国环境保护署(FIFRA)有以下例外：所接收和检测的检测物质浓度的稳定性、特性、身份和验证相关的具体信息是研究发起者的责任（见检测物质部分）

**研究执行者：**

\_\_\_\_\_

Daniel J Merkel, B.S.

Product Safety Laboratories

\_\_\_\_\_

Date

**提交者：**

\_\_\_\_\_

签名

\_\_\_\_\_

日期

**委托方：**

\_\_\_\_\_

签名

\_\_\_\_\_

日期

（备注：此文件为中文翻译文件，签名请参考英文原文件）

## 质量保证声明

产品安全实验室的质量保证小组审查了这项研究，以遵守产品安全实验室的标准操作程序、研究协议，以及所有适用的 GLP 标准。最终报告是对工作记录的准确表达，并保存在文件上。下面的摘要提供了在最终报告部分中对质量保证审计所作的陈述的核查。

本研究的质量保证：

质量保证	进程日期	向研究执行者和管理人员汇报结果的日期
协议审查	5/19/04 <sup>1</sup> , 2/11/05	5/19/04, 2/14/05
进程检验： 每 24 小时监测一次进程	12/22/04	2/14/05
原始数据审计	2/11/05	2/14/05
报告草案审查	2/11/05	2/14/05
最终报告审查	3/10/05	3/10/05

---

Lourse N. Caruso, B.S.  
质量保证审计  
Product Safety Laboratories

---

<sup>1</sup> 本研究使用的 PSL 的“通用”协议在这个日期被质量保证小组审查

(备注：此文件为中文翻译文件，签名请参考英文原文件)

## 目录

<b>无数据保密声明</b> .....	<b>2</b>
<b>良好的实验室实践合规声明</b> .....	<b>3</b>
<b>质量保证声明</b> .....	<b>4</b>
<b>目录</b> .....	<b>5</b>
<b>兔子原发性皮肤刺激研究</b> .....	<b>6</b>
1. 目的 .....	6
2. 概述 .....	6
3. 材料 .....	7
4. 方法 .....	8
5. 过程 .....	9
6. 试验实施 .....	10
7. 质量保证 .....	10
8. 终版草案的偏差 .....	10
9. 终版报告和记录的保存.....	10
10. 结果 .....	10
11. 结论 .....	11
<b>签名</b> .....	<b>12</b>
<b>表 1：皮肤刺激的独立得分</b> .....	<b>13</b>
<b>表 2：原发性皮肤刺激评分总结</b> .....	<b>14</b>
<b>表 3：原发性皮肤刺激评分系统</b> .....	<b>15</b>

## 兔子原发性皮肤刺激研究

协议编号：	P326
代理人：	EPA (FIFRA)
研究编号：	16451
委托方：	ARCH ANGEL LLC 636 Hampshire, Suite 208 Quincy, IL 62301
检测物质识别：	普境安 编号#1 批号 63
检测物质描述：	浅粉色粉末
接受日期：	2004 年 11 月 8 日
PSL 参考编号：	041108-3D
研究开始日期：	2004 年 11 月 15 日
检测日期：	2004 年 12 月 21-24 日
笔记编号：	04-94：274-279 页

### 1. 目的

提供普境安局部暴露于皮肤可能引起的皮肤刺激的信息。

### 2. 概述

通过单一局部应用普境安的方式，对兔子进行原发性皮肤刺激试验，以确定普境安的潜在刺激。在这项研究的条件下，检测物质被归类为对皮肤无刺激。

将 1/2 的检测物质用蒸馏水沾湿，并将其敷在三只健康兔子的皮肤上 4 小时。暴露后，用 Draize 等人的方法<sup>1</sup>对皮肤刺激进行了评估。（见表 3）

---

<sup>1</sup> 本研究中采用 Draize, J.H., Woodward, G. 和 Calvery, H.O. 的对皮肤和黏膜上的物质进行刺激和毒性研究的方法。J. Pharmacol. Exp. Ther. 1944; 82:377-390.

所有的动物都表现活跃和健康的状态。无明显毒性、皮肤刺激、不良药理作用或异常行为。

刺激的发病率和严重程度如下所述：

贴片移除 后时间	刺激发病率	
	红斑	水肿
1 小时	0/3	3/3
24 小时	0/3	0/3
48 小时	0/3	0/3
72 小时	0/3	0/3

贴片移除后时间	刺激严重程度——平均分数
1 小时	0
24 小时	0
48 小时	0
72 小时	0

### 3. 材料

#### A. 检测物质

该检测物质被鉴定为普境安，编号# 1 批次 63，于 2004 年 11 月 8 日收到，并进一步确认 PSL 参考编号为 041108-3D。检测物质为粉色粉末，常温保存。为了确保与皮肤有足够的接触，将样品用作干粉（60% w/w 在蒸馏水中混合）。在丹麦保留了对检测物质的合成、制作或衍生方法的记录。

除另有说明外，委托方还提供了以下与检测物质描述有关的信息：

剂量：不提供

pH：3.5（作为 1% w/w 溶液）<sup>1</sup>

溶解度：微溶于水

<sup>1</sup> 由 Product Safety Laboratories（来自 PSL 研究编号 16446 和 16445 分别用于活性成分和 pH）决定。

稳定性：检测物质在检测期间应该保持稳定

到期时间：不适用

## B. 动物

3.B.1 动物数量：3

3.B.2 性别：2 只雌性、1 只雄性，雌性为未生育过的和没有怀孕的

3.B.3 物种/应变：兔子/新西兰白化

3.B.4 年龄：青年

3.B.5 资料来源：2004 年 12 月 15 日来源于 Robinson Services, Inc.  
Clemmons, NC

## 4. 方法

### A. 管理

4.A.1 饲养环境：这些动物单独居住在悬挂的不锈钢笼子中，其网格地板符合最新的《护理和使用实验室动物 DHEW(NIH)指南》的建议尺寸。在笼子下放置垃圾纸，每周至少更换三次。

4.A.2 动物的房间温度范围：20-22°C

4.A.3 光照周期：12 小时光照/黑夜循环

4.A.4 适应时间：6 天

4.A.5 食物：普瑞纳颗粒状兔粮 #5326

4.A.6 水：采用自动配水系统对自来水进行过滤

4.A.7 污染物：在食物或水中没有发现任何将会干扰这项研究的结果的已知污染物。对食品和分析至少每年进行一次，并且记录保存在产品安全试验室的文件中

### B. 识别

4.B.1 笼子：每个笼子都有一个笼子卡片，上面至少标明了该动物的研究编号、身份和性别。

4.B.2 动物：给每只兔子的卡片和不锈钢的耳朵标签分配一个数字。这个数字，加上分配给研究编号 16451 的顺序动物号码，构成了唯一的标识。



## 5. 步骤

### A. 动物的选择和准备

在应用的前一天，修剪（Oster model #A5-small）一组动物的背部区域和侧翼的皮毛做准备。应用之前，检查了动物健康情况和皮肤以检查任何异常。选择 3 只健康的、之前未存在皮肤过敏的兔子进行检测。

### B. 应用检测物质

在应用之前，试验物质用蒸馏水沾湿，以达到干燥糊状，以准备 60% w/w 的混合物。将 1/2g 检测物质（0.83g 检测混合物）应用于 1 英寸×1 英寸大小的 4 层纱布垫，适用于每只动物的 6cm<sup>2</sup> 完整剂量部位。纱布垫和每只动物的整个躯干都用 3 英寸长的硬纸胶带包裹，以避免脱位。为每只兔子带上 Elizabethan 项圈，然后将其送回指定的笼子。

### C. 测试部位评估

根据 Draize 等人的评分系统<sup>1</sup>（见表 3），在移除贴片 1、24、48 和 72 小时后对独立应用部位进行评分。

在 1、24、48 和 72 小时的评分间隔中加入平均红斑和水肿分数，并除以评估间隔的次数（4），获得了对刺激性的分类。

原发性皮肤刺激指数（PDII）结果分为以下几类：

<u>PDII</u>	<u>分类</u>
0	无刺激
> 0-2.0	轻微刺激
2.1-5.0	中度刺激
> 5.0	重度刺激

<sup>1</sup> 本研究中采用 Draize, J.H., Woodward, G. 和 Calvery, H.O. 的对皮肤和黏膜上的物质进行刺激和毒性研究的方法。J. Pharmacol. Exp. Ther. 1944; 82:377-390.

#### **D. 笼侧观察**

在试验期间，这些动物每天至少有一次出现明显的中毒和行为变化的迹象。观察包括皮肤和皮毛、眼睛和粘膜、呼吸系统、循环系统、自主神经系统和中枢神经系统、体细胞活动和行为模式的总体评价。特别注意观察颤抖、抽搐、流涎、腹泻和昏迷。

### **6. 试验实施**

这项研究是在 2394 Highway 130, Dayton, New Jersey 08810 的 Product Safety Laboratories 进行的。这项研究的主要技术人员是 Anselmo Villagran, B.S.。这项研究是遵守 GLP 的以下规定：

- 40 CFR 160：美国 EPA GLP 标准：农药项目（FIFRA）

并按照：

- 美国环保署健康影响测试指南，OPPTS 870. 2500（1998）

### **7. 质量保证**

最终报告经审核，与原始数据记录一致，符合协议、产品安全实验室标准操作程序和适当良好实验室的实践标准。在研究期间进行的检查和审核的日期，以及对研究主任和设施管理的检查和审计结果的报告日期，记载于质量保证声明中。

### **8. 终版草案的偏差**

无偏差

### **9. 终版报告和记录的保存**

签署的最终报告原件将被转发给委托方。本已签署的报告副本，连同议定书和在产品安全实验室生成的所有原始数据保存在产品安全实验室档案中。产品安全实验室将维持这些记录至少 5 年。在此之后，委托方将有机会获得该记录，或者将收取由产品安全实验室继续收费存档。

### **10. 结果**

皮肤刺激独立得分见表 1。原发性皮肤刺激指数计算出的原发性皮肤刺激评分总结结果如表 2 所示。Draize 原发性皮肤刺激评分系统见表 3。

所有的动物都表现出活跃和健康的状态。没有其他明显的中毒、不良药理作用或异常行为的迹象。

普境安的原发性皮肤刺激指数为 0。

## 11. 结论

在这项研究的条件下，普境安被归类为对皮肤无刺激。

**签名**

普境安

我们，以下署名人，声明本报告中所记载的方法、结果和数据忠实地反映了在研究过程中所用进程和原始数据。

---

Daniel J Merkel, B.S.

研究主任

Product Safety Laboratories

---

日期

---

Gary Wnorowski, B.A., M.B.A

董事长

Product Safety Laboratories

---

日期

(备注：此文件为中文翻译文件，签名请参考英文原文件)

**表 1：皮肤刺激的独立得分**

动物 数量	性别	贴片移除后时间			
		1	24	48	72
13356	雄性	0/0	0/0	0/0	0/0
13357	雌性	0/0	0/0	0/0	0/0
13358	雄性	0/0	0/0	0/0	0/0
<b>总计</b>		0/0	0/0	0/0	0/0
<b>平均</b>		0.0/0.0	0.0/0.0	0.0/0.0	0.0/0.0

**表 2：原发性皮肤刺激评分总结<sup>1</sup>**

	小时			
	1	24	48	72
红斑	0	0	0	0
水肿	0	0	0	0
总计 (PDI) <sup>2</sup>	0	0	0	0

原发性皮肤刺激指数 (PDII) :  $\frac{1、24、48、72 \text{ 小时 PDI}}{4} = 0$

分类：无刺激

评分系统<sup>3</sup>

<u>PDII</u>	<u>分类</u>
0	无刺激
> 0-2.0	轻微刺激
2.1-5.0	中度刺激
> 5.0	重度刺激

<sup>1</sup> 3 只兔子的平均值

<sup>2</sup> PDI = 平均红斑 + 平均水肿

<sup>3</sup> 美国环保署附录 3 关于农药评估准则的数据报告；皮肤刺激，1988 年 1 月。

### 表 3：原发性皮肤刺激评分系统

<u>皮肤反应评估</u>	<u>价值</u>
红斑和焦痂形成：	
无红斑 .....	0
非常轻微的红斑（几乎察觉不到的） .....	1
明显的红斑 .....	2
中度到重度的红斑 .....	3
重度红斑（甜菜红）到轻微的焦痂形成（深度损伤） .....	4
水肿形成：	
无水肿 .....	0
非常轻微的水肿（几乎察觉不到的） .....	1
轻微水肿（明显区域边缘肿大） .....	2
中度水肿（肿大约 1mm） .....	3
重度水肿（肿大超过 1mm 并延伸到暴露区域以外） .....	4