

产品

普境安

研究主题

大鼠急性皮肤毒性研究——极限试验

数据要求

U.S. EPA Health Effects Test Guidelines, OPPTS 870.1200 (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

16448

无数据保密声明

对于本研究中所载的任何资料，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 | 1/26/04 ¹ , 2/1/05 | 1/26/04 , 2/1/05 |
| 进程检验： 每 22 小时监测一次进程 | 12/2/04 | 2/1/05 |
| 原始数据审计 | 2/1/05 | 2/1/05 |
| 报告草案审查 | 2/1/05 | 2/1/05 |
| 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

¹ 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

| | |
|-------------------------------|-----------|
| 无数据保密声明 | 2 |
| 良好的实验室实践合规声明 | 3 |
| 质量保证声明 | 4 |
| 目录 | 5 |
| 大鼠急性皮肤毒性研究——极限试验 | 6 |
| 1. 目的 | 6 |
| 2. 概述 | 6 |
| 3. 材料 | 7 |
| 4. 方法 | 8 |
| 5. 过程 | 8 |
| 6. 试验实施 | 9 |
| 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 | 10 |
| 签名 | 11 |
| 表 1：独立体重和剂量 | 12 |
| 表 2：独立笼外观察 | 13 |
| 表 3：独立尸体剖检观察 | 14 |

大鼠急性皮肤毒性研究——极限试验

| | |
|-----------|--|
| 协议编号： | P322 |
| 代理人： | EPA (FIFRA) |
| 研究编号： | 16448 |
| 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 1-5 日 |
| 笔记编号： | 04-94：208-225 页 |

1. 目的

探究普境安短期暴露于皮肤下可能引起的健康危险的信息。

2. 概述

对大鼠进行急性皮肤毒性试验，以确定普境安在单一局部应用产生潜在的毒性。在本研究的条件下，试验物质单剂量急性真皮在雌雄大鼠体内的半致死量均大于 5000 mg/kg 体重。

将每公斤体重 5000mg 的试验物质用蒸馏水沾湿，接触在 10 只健康大鼠的皮肤上维持 24 小时。观察所有动物的死亡率，明显的中毒迹象，以及 14 天内每天至少一次的行为变化。记录应用前、第 7 天和第 14 天（结束）的体重。所有动物试验结束后将进行尸体解剖。

所有的动物都存活下来，体重增加，在研究过程中表现得积极健康。没有明显的中毒迹象、皮肤过敏、不良的药理作用，或异常行为。在为期 14 天的观察期结束时，所有动物均未出现明显异常。

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。试验品为干粉，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）。PSL 进行的初步溶解性检测表明，悬浊液超过 60%（即：70-90%）的粘液太干燥，不能保证足够的皮肤接触。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：未提供

pH：3.5（作为 1% w/w 溶液）¹

溶解度：微溶于水

稳定性：检测物质在检测期间预计会稳定

到期时间：不适用

B. 动物

3.B.1 动物数量：10

3.B.2 性别：5 只雌性、5 只雄性，雌性为未生育过的和没有怀孕的

3.B.3 物种/应变：大鼠/Sprague-Dawley 派生，白化

3.B.4 年龄/体重：青年（10-11 周）/ 试验开始时，雄性 344-360g、雌性 212-224 g

3.B.5 资料来源：2004 年 11 月 9 日来源于 Ace Animals, Inc., Boyertown, PA

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

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：19-23°C

4.A.3 光照周期：12 小时光照/黑夜循环

4.A.4 适应时间：22 天

4.A.5 食物：其它啮齿动物食物 #5012

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实验室的文件中。

B. 身份识别

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：给每个大鼠的卡片和不锈钢的耳朵标签分配一个数字，上面有和这只大鼠有关的数字。这个数字，加上分配给研究编号 16448 的顺序动物号码，构成了唯一的标识。

5. 过程

A. 动物的准备和选择

在应用的前一天，修剪（Oster model #A5-small）每只鼠的背部区域和侧翼的皮毛做准备。在修剪之后和应用之前，检查了动物健康情况、体重（初始）和皮肤以检查任何异常。选择 10 只健康大鼠（5 只雄鼠和 5 只雌鼠）进行检测。

B. 剂量计算

独立剂量是根据初始体重计算的，考虑到检测混合物的浓度。

C. 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。体重的 5000mg/kg 的试验物质应用于 2 英寸×3 英寸大小的 4 层纱布垫，放置在约 2 英寸×3 英寸（约为人体表面的 10%）的剂量范围内。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，减少检测物质的损失。然后将大鼠送回指定的笼子。应用日为研究的第 0 天。

在接触检测物质 24 小时后，将这些垫子移走，温和地清除测试点残留的检测物质。

D. 体重

记录应用检测物质（初始）、第 7 天和第 14 天（结束）动物独立体重。

E. 笼外观察

观察这些动物的死亡率、毒性，以及在应用检测物质后的最初几个小时内的行为变化，应用后的 14 天内至少每天一次。观察包括对皮肤和皮毛、眼睛和粘膜、呼吸、循环、自主和中枢神经系统、躯体运动和行为模式的评价。特别注意观察颤抖、抽搐、唾液分泌、腹泻和昏迷现象。

F. 尸体剖检

在 14 天的观察期结束时，所有的大鼠都通过吸入二氧化碳进行了安乐死。对所有动物都进行了剖检。检查胸腔和腹腔的组织和器官。

6. 试验实施

这项研究是在 2394 Highway 130, Dayton, New Jersey 08816 的 Product Safety Laboratories 进行的。这项研究的主要技术人员是 Jacek Ochalski 兽医学博士。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 870.1200（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

独立体重和剂量如表 1 所示。表 2 和表 3 中分别为独立笼外和尸体剖检观察。

所有的动物都存活下来，体重增加，在研究过程中表现得很活跃和健康。没有明显的毒性、皮肤过敏、不良的药理作用或异常行为的迹象。在为期 14 天的观察期结束时，所有动物均未出现严重异常。

11. 结论

在本研究的条件下，单剂量急性皮肤普境安在雄雌性大鼠中的半致死量为每公斤体重大于 5000mg。

签名

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：独立体重和剂量

| 动物 编号 | 性别 | 体重 (g) | | | 剂量 ¹ |
|----------|----|----------|-------|--------|-----------------|
| | | 初始 | 第 7 天 | 第 14 天 | ml |
| 8895 | 雄性 | 360 | 386 | 436 | 3.0 |
| 8896 | 雄性 | 355 | 380 | 428 | 3.0 |
| 8897 | 雄性 | 347 | 374 | 414 | 2.9 |
| 8898 | 雄性 | 350 | 377 | 424 | 2.9 |
| 8899 | 雄性 | 344 | 369 | 400 | 2.9 |
| 8900 | 雌性 | 220 | 233 | 253 | 1.8 |
| 8901 | 雌性 | 217 | 229 | 248 | 1.8 |
| 8902 | 雌性 | 215 | 226 | 250 | 1.8 |
| 8903 | 雌性 | 224 | 234 | 258 | 1.9 |
| 8904 | 雌性 | 212 | 220 | 247 | 1.8 |

1 用作干燥膏状 (60% 在蒸馏水中 w/w 混合)。

表 2 : 独立笼外观察

| <u>动物</u> <u>编号</u> | <u>发现</u> | <u>观察</u> <u>天数</u> |
|------------------------|-----------|------------------------|
| <u>雄性</u> | | |
| 8895-8899 | 活跃、健康 | 0-14 |
| <u>雌性</u> | | |
| 8900-8904 | 活跃、健康 | 0-14 |

表 3：独立尸体剖检观察

| <u>动物</u> <u>编号</u> | <u>组织</u> | <u>发现</u> |
|------------------------|-----------|-----------|
| <u>雌性</u> | | |
| 8895-8899 | 所有的组织和器官 | 总体无异常 |
| <u>雌性</u> | | |
| 8900-8904 | 所有的组织和器官 | 总体无异常 |