

SUPLEMENTO ESPECÍFICO DE RELATÓRIO FINAL
"IRRITAÇÃO/CORROSÃO CUTÂNEA PRIMÁRIA EM COELHOS"
F34 – 035143.M

Patrocinador do Estudo: MILI S. A.
Endereço: RODOVIA SC 303, KM 5,5 N° 5500 - S. CRISTOVÃO
89490-000 TRÊS BARRAS - SC
Protocolo Ecolyzer: 035143.M
Início do Processo: 21/03/2016
Recebimento da Subst. Teste: 21/03/2016
Início do Experimento: 04/04/2016
Término do Experimento: 08/04/2016
Emissão do Relatório Final: 0/06/2016
Substância Teste: PAPEL TOALHA INTERFOLHA 100% CELULOSE
Composição Química Declarada (unidade): Não declarado..
Quantidade (mL ou g): 690,00
Lote/Val./Fab. Declarada: Não declarado.
Nome Químico declarado da Subst. Teste
(IUPAC ou CAS do princípio ativo): Não declarado.
Pureza declarada (princípio ativo): Não declarado.
Homogeneidade: Solido Homogeneo Opaco Branco

Diretor de Estudo: André Luiz Figueiredo Júnior
Biólogo
Rua Romão Puiggari, 898 – Vila das Mercês
São Paulo – SP CEP: 04164-001

NÍVEIS DE DOSE E CONCENTRAÇÃO DA SUBSTÂNCIA TESTE

A substância teste originalmente na forma sólida que foi utilizada pura. A quantidade total aplicada na pele de cada animal foi de 0,5 g.

DADOS DO SISTEMA TESTE

Foram utilizados coelhos albinos (*Oryctolagus cuniculus*), da raça Nova Zelândia Branco, adultos, possuindo de 2402 a 2436 gramas de peso vivo. A quantidade utilizada foi de 3 fêmeas nulíparas e não prenhes.

RESULTADO

Análise dos Resultados

Cada animal foi avaliado separadamente tendo seus resultados registrados individualmente e relatados na Tabela 1.

A graduação da intensidade da reação cutânea foi baseada no método de Draize, como descrito a seguir:

"Este Suplemento Específico de Relatório Final é parte integrante do Relatório Final Padronizado – F34"
Página 1 de 4

DB-GIT 30.01

Suplemento Específico de Relatório Final

Revisado em 27/01/14

SUPLEMENTO ESPECÍFICO DE RELATÓRIO FINAL
"IRRITAÇÃO/CORROSÃO CUTÂNEA PRIMÁRIA EM COELHOS"
 F34 – 035143.M

A - ERITEMA E ESCARAS:

	Valor
Ausência de eritema	0
Eritema fraco (pouco perceptível)	1
Eritema bem definido	2
Eritema moderado	3
Eritema severo (vermelhidão) à formação de escaras leves (lesões profundas)	4
Máximo possível	4

B - EDEMA:

Ausência de edema (0 e 0,24mm)	0
Edema muito leve (pouco perceptível – 0,25mm e 0,49mm)	1
Edema leve (extremidade da área do edema bem definida – 0,5mm e 0,74 mm)	2
Edema moderado (0,75mm e 1 mm)	3
Edema severo (mais que 1 mm, ultrapassa a área de exposição)	4
Máximo possível	4

Avaliação dos resultados:

A fim de estabelecer o Índice de Irritação Cutânea foi obtida média aritmética para os valores de eritema e edema nas 24 e 72 horas. A soma dessas duas médias é dividida por 2 e o índice é finalmente obtido e classificado de acordo com a Tabela 2:

Tabela 2: Classificação de substância segundo índice de irritação Dermal.

Índice de Irritação	Classificação
0,0 - 0,99	Não irritante
1,0 - 1,99	Levemente irritante
2,0 - 4,99	Moderadamente irritante
5,0 - 8,00	Severamente irritante

Índice de irritabilidade dermal:

- Animal 1: 0,0
- Animal 2: 0,0
- Animal 3: 0,0
- Média: 0,0

Classificação:

- não irritante.
- Sem irritação.

"Este Suplemento Específico de Relatório Final é parte integrante do Relatório Final Padronizado – F34"
 Página 2 de 4

DB-GIT 30.01

Suplemento Específico de Relatório Final

Revisado em 27/01/14

SUPLEMENTO ESPECÍFICO DE RELATÓRIO FINAL
"IRRITAÇÃO/CORROSÃO CUTÂNEA PRIMÁRIA EM COELHOS"
F34 – 035143.M

Tabela 1: Índices de lesões de pele nos 3 animais para a substância teste.

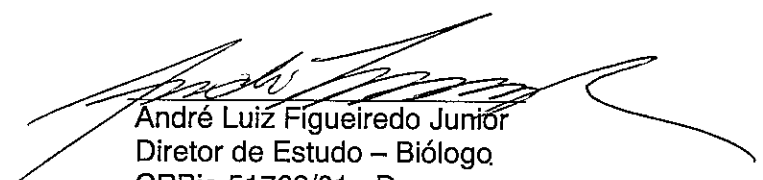
Coelho 1		Coelho 2		Coelho 3		Tempo
Eritema	Edema	Eritema	Edema	Eritema	Edema	
0	0	0	0	0	0	60 minutos
0	0	0	0	0	0	24 horas
0	0	0	0	0	0	48 horas
0	0	0	0	0	0	72 horas
Observações: Nada Digno de Nota (NDN).						

CONCLUSÃO

A substância teste originalmente na forma sólida apresentou índice de irritação dermal de 0,0, sendo considerada não irritante quando aplicada pura por via dermal em coelhos.

DECLARAÇÃO

Eu, abaixo assinado, declaro que este estudo representa um registro preciso e verdadeiro dos resultados obtidos e atende os requisitos da Norma NIT-DICLA-035 Rev.02 – Princípio das Boas Práticas de Laboratório – BPL. INMETRO, 2011 e demais documentos complementares NIT-DICLA-034 a 043.


André Luiz Figueiredo Júnior
Diretor de Estudo – Biólogo
CRBio 51762/01 - D
Laboratórios Ecolyzer Ltda

SUPLEMENTO ESPECÍFICO DE RELATÓRIO FINAL
"IRRITAÇÃO/CORROSÃO CUTÂNEA PRIMÁRIA EM COELHOS"
 F34 – 035143.M

DECLARAÇÃO

Eu, abaixo assinado, declaro que este Relatório Final foi avaliado pela Garantia da Qualidade e reflete com veracidade os Dados Brutos e o Plano de Estudo.

Declaro que foram realizadas inspeções, conforme abaixo descrito:

Programa da Garantia da Qualidade			
Inspeção de Processo	Data da realização	Data do relato ao Diretor de Estudo	Data do relato a Gerencia da Instalação de Teste
Fases críticas do estudo	25/11/2013 - 29/11/2013	13/01/2014	13/01/2014
Inspeção	Data da realização	Data do relato ao Diretor de Estudo	Data do relato a Gerencia da Instalação de Teste
Instalação de Teste	22/07/2013 - 24/07/2013	26/07/2013	26/07/2013
Inspeção Documental	Data da realização	Data do relato ao Diretor de Estudo	Data do relato a Gerencia da Instalação de Teste
Plano de Estudo	22/07/2013	23/07/2013	23/07/2013
Dados Brutos, Relatório Final	07/06/2016	07/06/2016	07/06/2016

ecolamo

Claudia C. Ramos
 Garantia da Qualidade
 CRQ – 04161558 – IV Região
 Laboratórios Ecolyzer Ltda

DECLARAÇÃO

Eu, abaixo assinado, declaro que este estudo foi realizado sob a nossa supervisão, conforme os procedimentos nele descritos.

Os resultados apresentados referem-se exclusivamente a substância teste ensaiada. A amostragem é responsabilidade do Patrocinador.

A substância teste foi analisada como recebida, isentando o laboratório de qualquer responsabilidade referente aos procedimentos e dados de amostragem, preservação e envio da substância teste.

É proibida a reprodução parcial deste Relatório. A reprodução em partes requer aprovação por escrito da Ecolyzer.

[Assinatura]
 Gláucio Pereira Machado
 Gerente da Instalação Teste
 CRMV-SP 20396
 Laboratórios Ecolyzer Ltda

=====

"Este Suplemento Específico de Relatório Final é parte integrante do Relatório Final Padronizado – F34"
 Página 4 de 4

DB-GIT 30.01

Suplemento Específico de Relatório Final

Revisado em 27/01/14

RELATÓRIO FINAL PADRONIZADO
"IRRITAÇÃO/CORROSÃO CUTÂNEA PRIMÁRIA EM COELHOS"
F34

INSTALAÇÃO DE TESTE:

Razão Social: Laboratórios Ecolyzer Ltda.
Endereço: Rua Romão Puiggari, 898 – Vila das Mercês
CEP: 04164-001 – São Paulo – SP
Fone/Fax: (0xx11) 2969-5020
E -mail: ecolyzer@ecolyzer.com.br

RESUMO

O experimento de Irritação/Corrosão Cutânea Primária em Coelhos é realizado para estudar os possíveis efeitos lesivos, reversíveis ou não, de uma substância teste sobre a pele de coelhos. A substância teste é aplicada sobre a pele dos coelhos em um volume total de 0,5 mL. Os animais são mantidos por 72 horas subsequentes à aplicação e observados quanto à presença de eritema, escaras e edema, sinais de irritação local e demais alterações sistêmicas.

INTRODUÇÃO

A irritação cutânea é a produção de alterações inflamatórias reversíveis, ao passo que a corrosão é a produção de lesões teciduais irreversíveis após a aplicação de uma substância na pele.

OBJETIVO

O experimento de Irritação Cutânea Primária em Coelhos tem como finalidade fornecer informações sobre os efeitos corrosivos ou irritantes de uma substância na pele destes animais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais e Equipamentos

- Máquina de tosa
- Vidrarias de uso comum de laboratório
- Seringa descartável
- Gaze/patch oclusivo
- Balança digital
- Medidor de espessura

"Este Relatório Final Padronizado atende ao requisito nº9 "Relato dos Resultados de Estudo" da NIT-DICLA 037 "Aplicação dos Princípios de BPL a Estudos de Curta Duração".

"Este Relatório Final Padronizado só é considerado válido como Relatório Final quando integrado ao Suplemento Específico"
F34 – 035143.M

DB-GIT 29.00

Página 1 de 3
Relatório Final Padronizado

Elaborado: 18/04/13

RELATÓRIO FINAL PADRONIZADO
"IRRITAÇÃO/CORROSÃO CUTÂNEA PRIMÁRIA EM COELHOS"
F34

Condições de teste

Os animais são aclimatados às condições do laboratório pelo menos 5 dias antes do início do experimento. São mantidos com ventilação de 10 a 15 trocas de ar por sala por hora, temperatura entre 19 e 23 °C, umidade relativa do ar entre 30 e 70 % e fotoperíodo de 12 horas no claro e 12 horas no escuro.

A dieta é constituída de ração comercial, com suplementação de água filtrada, ambos fornecidos à vontade. Os animais são mantidos individualmente em gaiolas de arame galvanizado.

Metodologia

Aproximadamente 24 horas antes do início do teste, os pêlos da região dorsal dos animais são removidos com máquina de tosa cuidadosamente sem ferir e/ou irritar a pele. A substância teste é aplicada na pequena área tosada de aproximadamente 6 cm² e então protegida por uma gaze ou patch oclusivo. As áreas adjacentes não tratadas servem como controle negativo. No final do período de exposição (4 horas), os resíduos de produto são removidos através de lavagem com algodão embebido em água.

Os animais são mantidos por 72 horas em observação, sendo avaliados clinicamente e os graus das lesões e demais alterações anotados aos 60 minutos, 24 horas, 48 horas e 72 horas posteriores a aplicação da substância teste. Essa avaliação contempla a presença de eritema, edema, formação de escaras e vesículas, bem como outras alterações locais ou sistêmicas.

MÉTODO UTILIZADO

OECD, *Guideline For Testing Of Chemicals, Acute Dermal Irritation/Corrosion*. Section 4: Health Effects, 404, 24/04/2002 – Pág. 1-13.

Referência

INCQS n° 65.3330.003. - *Ensaio de Irritação Cutânea Primária: Avaliação das leituras; Classificação*.

ANEXOS

Não aplicável.

"Este Relatório Final Padronizado atende ao requisito n°9 "Relato dos Resultados de Estudo" da NIT-DICLA 037 "Aplicação dos Princípios de BPL a Estudos de Curta Duração".

"Este Relatório Final Padronizado só é considerado válido como Relatório Final quando integrado ao Suplemento Específico"
F34 – 035143.M

DB-GIT 29.00

Página 2 de 3
Relatório Final Padronizado

Elaborado: 18/04/13

RELATÓRIO FINAL PADRONIZADO
"IRRITAÇÃO/CORROSÃO CUTÂNEA PRIMÁRIA EM COELHOS"
F34


ARQUIVO E ARMAZENAMENTO

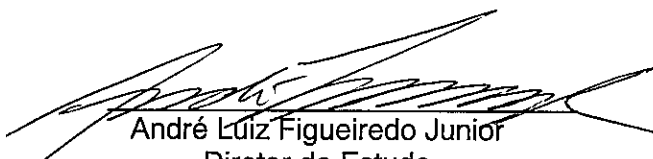
Este Relatório Final é emitido em duas vias, sendo uma enviada ao Patrocinador e a outra arquivada.

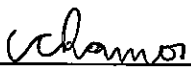
Os Dados Brutos, Plano de Estudo, Relatório Final e observações originais referentes a este estudo estão arquivados e disponíveis na empresa Arktec Guarda de Documentos, sob responsabilidade dos Laboratórios Ecolyzer Ltda, no seguinte endereço: Av. Gupe, 10565 - Barueri, SP – CEP: 06422-120. Os documentos ficam arquivados por um período de cinco anos a partir da data de entrada da Substância Teste na Instalação de Teste.

A Substância Teste permanece disponível nos Laboratórios Ecolyzer Ltda por um período de quatro meses a partir da data de emissão do Relatório Final, no seguinte endereço: Rua Romão Puiggari, 898 – São Paulo, SP - CEP: 04164-001.

RESPONSÁVEIS


Gláucio Pereira Machado
Gerente da Instalação de Teste
CRMV-SP 20396
Ecolyzer


André Luiz Figueiredo Junior
Diretor de Estudo
CRBio 51762/01 - D
Ecolyzer


Claudia C. Ramos
Garantia da Qualidade
CRQ – 04161558 – IV Região
Ecolyzer

=====

"Este Relatório Final Padronizado atende ao requisito nº9 "Relato dos Resultados de Estudo" da NIT-DICLA 037 "Aplicação dos Princípios de BPL a Estudos de Curta Duração".

"Este Relatório Final Padronizado só é considerado válido como Relatório Final quando integrado ao Suplemento Específico"
F34 – 035143.M

SUPLEMENTO ESPECÍFICO DE RELATÓRIO FINAL
SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA EM COBAIAS
MÉTODO BUEHLER
HPCC – 035143.M

Patrocinador do Estudo: MILI S. A.
Endereço: RODOVIA SC 303, KM 5,5 Nº 5500 - S. CRISTOVÃO
89490-000 TRÊS BARRAS - SC
Protocolo Ecolyzer: 035143.M
Início do Processo: 21/03/2016
Recebimento da Subst. Teste: 21/03/2016
Início do Experimento: 12/04/2016
Término do Experimento: 14/05/2016
Emissão do Relatório Final: 08/06/2016
Substância Teste: PAPEL TOALHA INTERFOLHA 100% CELULOSE
Composição Química Declarada (unidade): Não declarado.
Quantidade (mL ou g): 690,00
Lote/Val./Fab. Declarada: Não declarado.
Nome Químico declarado da Subst. Teste
(IUPAC ou CAS do princípio ativo): Não declarado.
Pureza declarada (princípio ativo): Não declarado.
Homogeneidade: Solido Homogeneo Opaco Branco

Diretor de Estudo: André Luiz Figueiredo Júnior
Biólogo
Rua Romão Puiggari, 898 – Vila das Mercês
São Paulo – SP CEP: 04164-001

NÍVEIS DE DOSE E CONCENTRAÇÃO DA SUBSTÂNCIA TESTE

Pré-teste: Foi realizado pré-teste com 2 cobaias e constatou-se que a substância teste não causou irritação dérmica quando utilizada pura.

A substância teste foi utilizada pura, para o período de Indução e para o Desafio. A quantidade total de solução aplicada na pele de cada animal foi de 0,5 g para cada aplicação.

DADOS DO SISTEMA TESTE

Foram utilizadas cobaias albinas (*Cavia porcellus*), jovens, possuindo de 321 a 416 gramas de peso vivo no início do teste.

SUPLEMENTO ESPECÍFICO DE RELATÓRIO FINAL
SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA EM COBAIAS
MÉTODO BUEHLER
HPCC – 035143.M

RESULTADO

Grau de reações dérmicas para 30 e 54 horas:

Grupo Teste:

- | | |
|--------------------|--------------------|
| - Animal 1: 0 e 0 | - Animal 11: 0 e 0 |
| - Animal 2: 0 e 0 | - Animal 12: 0 e 0 |
| - Animal 3: 0 e 0 | - Animal 13: 0 e 0 |
| - Animal 4: 0 e 0 | - Animal 14: 0 e 0 |
| - Animal 5: 0 e 0 | - Animal 15: 0 e 0 |
| - Animal 6: 0 e 0 | - Animal 16: 0 e 0 |
| - Animal 7: 0 e 0 | - Animal 17: 0 e 0 |
| - Animal 8: 0 e 0 | - Animal 18: 0 e 0 |
| - Animal 9: 0 e 0 | - Animal 19: 0 e 0 |
| - Animal 10: 0 e 0 | - Animal 20: 0 e 0 |

Grupo Controle:

- | | |
|-------------------|--------------------|
| - Animal 1: 0 e 0 | - Animal 6: 0 e 0 |
| - Animal 2: 0 e 0 | - Animal 7: 0 e 0 |
| - Animal 3: 0 e 0 | - Animal 8: 0 e 0 |
| - Animal 4: 0 e 0 | - Animal 9: 0 e 0 |
| - Animal 5: 0 e 0 | - Animal 10: 0 e 0 |

Classificação:

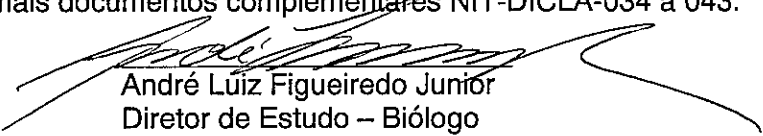
- Não sensibilizante.

CONCLUSÃO

A substância teste não causou nenhum tipo de reação dérmica ou sistêmica nas cobaias, quando aplicada pura, sendo considerada então, uma substância não sensibilizante.

DECLARAÇÃO

Eu, abaixo assinado, declaro que este estudo representa um registro preciso e verdadeiro dos resultados obtidos e atende os requisitos da Norma NIT-DICLA-035 Rev.02 – Princípio das Boas Práticas de Laboratório – BPL. INMETRO, 2011 e demais documentos complementares NIT-DICLA-034 a 043.


André Luiz Figueiredo Júnior
Diretor de Estudo – Biólogo
CRBio 51762/01 - D
Laboratórios Ecolyzer Ltda

SUPLEMENTO ESPECÍFICO DE RELATÓRIO FINAL
SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA EM COBAIAS
MÉTODO BUEHLER
HPCC – 035143.M

DECLARAÇÃO

Eu, abaixo assinado, declaro que este Relatório Final foi avaliado pela Garantia da Qualidade e reflete com veracidade os Dados Brutos e o Plano de Estudo.

Declaro que foram realizadas inspeções, conforme abaixo descrito:

Programa da Garantia da Qualidade			
Inspeção de Processo	Data da realização	Data do relato ao Diretor de Estudo	Data do relato a Gerencia da Instalação de Teste
Fases críticas do estudo	23/07/2013 - 17/08/2013	30/08/2013	30/08/2013
Inspeção	Data da realização	Data do relato ao Diretor de Estudo	Data do relato a Gerencia da Instalação de Teste
Instalação de Teste	22/07/2013 - 24/07/2013	26/07/2013	26/07/2013
Inspeção Documental	Data da realização	Data do relato ao Diretor de Estudo	Data do relato a Gerencia da Instalação de Teste
Plano de Estudo	22/07/2013	23/07/2013	23/07/2013
Dados Brutos, Relatório Final	07/06/2016	07/06/2016	07/06/2016

C. Ramos

Claudia C. Ramos
Garantia da Qualidade
CRQ – 04161558 – IV Região
Laboratórios Ecolyzer Ltda

DECLARAÇÃO

Eu, abaixo assinado, declaro que este estudo foi realizado sob a nossa supervisão, conforme os procedimentos nele descritos.

Os resultados apresentados referem-se exclusivamente a substância teste ensaiada. A amostragem é responsabilidade do Patrocinador.

A substância teste foi analisada como recebida, isentando o laboratório de qualquer responsabilidade referente aos procedimentos e dados de amostragem, preservação e envio da substância teste.

É proibida a reprodução parcial deste Relatório. A reprodução em partes requer aprovação por escrito da Ecolyzer.

Gláucio Pereira Machado
Gláucio Pereira Machado
Gerente da Instalação Teste
CRMV-SP 20396
Laboratórios Ecolyzer Ltda

=====

**RELATÓRIO FINAL PADRONIZADO
SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA EM COBAIAS
HPCC**

INSTALAÇÃO DE TESTE:

Razão Social: Laboratórios Ecolyzer Ltda.
Endereço: Rua Romão Puiggari, 898 – Vila das Mercês
CEP: 04164-001 – São Paulo – SP
Fone/Fax: (0xx11) 2969-5020
E -mail: ecolyzer@ecolyzer.com.br

RESUMO

O experimento de Sensibilização em Cobaias – Método Maximizado é realizado para estudar os possíveis efeitos sensibilizantes da substância teste sobre os animais.

Para o período de indução (1º dia), os animais do grupo teste e do grupo controle são submetidos às aplicações de três pares de injeções via intradérmica. No 5º dia, caso a substância teste seja considerada não irritante através do pré teste, é necessário a aplicação de uma solução a 10% de lauril sulfato de sódio em vaselina líquida. No 6º dia, os animais do grupo teste são submetidos a uma aplicação tópica da substância teste através de uma gaze oclusiva na área teste. Outros animais recebem o mesmo tratamento apenas com Solução fisiológica a 0,9% (controle negativo).

No 20º dia do teste (Período desafio), as cobaias recebem mais uma aplicação tópica da substância teste, de maneira tópica em um dos flancos. Os animais do grupo controle recebem o mesmo tratamento somente com Solução fisiológica a 0,9%.

Os animais são avaliados as 48 e 72 horas após o desafio para a presença de eritema e edema, bem como outras alterações locais e sistêmicas graves.

INTRODUÇÃO

O quadro de Sensibilização ocorre quando uma substância causa reações imuno-mediadas, ou seja, reações alérgicas após contato prévio do indivíduo a esta mesma substância.

OBJETIVO

O teste de Sensibilização em Cobaias tem como finalidade fornecer informações sobre o poder sensibilizante de uma substância sobre estes animais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais e Equipamentos

- Balança digital
- Máquina de tosa
- Seringa e agulha descartáveis de 1 mL
- Vidraria comum de laboratório
- ACF - Adjuvante Completo de Freund

"Este Relatório Final Padronizado atende ao requisito nº9 "Relato dos Resultados de Estudo" da NIT-DICLA 037 "Aplicação dos Princípios de BPL a Estudos de Curta Duração".

"Este Relatório Final Padronizado só é considerado válido como Relatório Final quando integrado ao Suplemento Específico"
HPCC – 035143.M

DB-GIT 29.00

Página 1 de 3
Relatório Final Padronizado

Elaborado: 18/04/13

RELATÓRIO FINAL PADRONIZADO
SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA EM COBAIAS
HPCC

Condições de teste

Os animais são aclimatados às condições do laboratório pelo menos 5 dias antes do início do experimento. São mantidos com ventilação de 10 a 15 trocas de ar por sala por hora, temperatura entre 19 e 23 °C, umidade relativa do ar entre 30 e 70 % e fotoperíodo de 12 horas no claro e 12 horas no escuro.

A dieta é constituída de ração comercial, com suplementação de água filtrada, ambos fornecidos à vontade. Os animais são mantidos separados de acordo com o tratamento e sexo em caixas de polipropileno forradas com maravalha.

Metodologia

Os animais são pesados no início e ao final do experimento. Antes do início de cada aplicação, os pêlos da região dorsal foram removidos com máquina de tosa cuidadosamente para não ferir e/ou irritar a pele.

Para verificar os efeitos sistêmicos e irritantes da substância teste e assim determinar a concentração a ser utilizada no experimento, é realizado um pré teste utilizando-se dois animais.

Teste Definitivo

Período de indução (1º dia): Os animais do grupo teste e do grupo controle são submetidos às aplicações de três pares de injeções de 0,1 mL, via intradérmica. Cada par de injeção é aplicada no flanco distanciadas pela linha média (coluna vertebral). As injeções 1 e 2 são administradas próximo a cabeça do animal, na região do ombro, enquanto a 3 é administrada mais próximo da cauda.

5º dia: Caso a substância teste seja considerada não irritante quando aplicado nos animais (pré teste), o grupo controle e o grupo teste recebem uma aplicação tópica de uma solução de 10% de lauril sulfato de sódio em vaselina líquida, em um volume de 0,5 mL na área teste.

6º dia: Os animais do grupo teste recebem uma aplicação tópica da substância teste através de uma gaze oclusiva mantida por um período de 48 horas na área teste. Nos animais do grupo controle são aplicadas as gazes oclusivas somente com Solução fisiológica a 0,9%

Período desafio (20º dia): Um dos flancos dos animais do grupo teste é tosado previamente, e então aplicada a substância teste através de uma gaze oclusiva, que é mantida por um período de 24 horas. Os animais do grupo controle recebem o mesmo tratamento somente com Solução fisiológica a 0,9%.

Aproximadamente 48 e 72 horas após a aplicação do desafio, os animais são examinados clinicamente para avaliação das reações dérmicas e anotados os graus das reações de acordo com a tabela 1.

Tabela1: Reações dérmicas e respectivas graduações segundo MAGNUNSSON E KLIGMAN.

GRADUAÇÃO	REAÇÕES DÉRMICAS
0	Nenhuma alteração visível
1	Eritema discreto e pequeno
2	Eritema moderado e confluyente
3	Eritema intenso e edema

"Este Relatório Final Padronizado atende ao requisito nº9 "Relato dos Resultados de Estudo" da NIT-DICLA 037 "Aplicação dos Princípios de BPL a Estudos de Curta Duração".

"Este Relatório Final Padronizado só é considerado válido como Relatório Final quando integrado ao Suplemento Específico"
HPCC – 035143.M

DB-GIT 29.00

Página 2 de 3
Relatório Final Padronizado

Elaborado: 18/04/13

RELATÓRIO FINAL PADRONIZADO
SENSIBILIZAÇÃO CUTÂNEA EM COBAIAS
HPCC

MÉTODO UTILIZADO

OECD *Guideline for testing of chemicals Skin Sensitisation*, Section 4: Health Effects, 406, 17/07/1992. Pág. 1-9.

ANEXOS

Não aplicável.

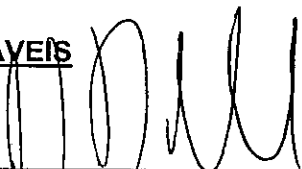
ARQUIVO E ARMAZENAMENTO

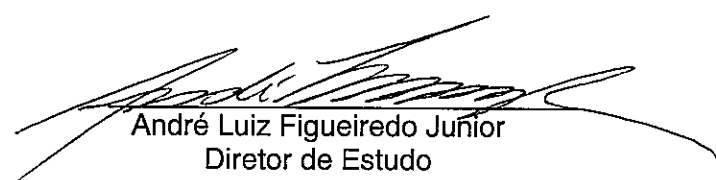
Este Relatório Final é emitido em duas vias, sendo uma enviada ao Patrocinador e a outra arquivada.


Os Dados Brutos, Plano de Estudo, Relatório Final e observações originais referentes a este estudo estão arquivados e disponíveis na empresa Arktec Guarda de Documentos, sob responsabilidade dos Laboratórios Ecolyzer Ltda, no seguinte endereço: Av. Gupe, 10565 - Barueri, SP – CEP: 06422-120. Os documentos ficam arquivados por um período de cinco anos a partir da data de entrada da Substância Teste na Instalação de Teste.

A Substância Teste permanece disponível nos Laboratórios Ecolyzer Ltda por um período de quatro meses a partir da data de emissão do Relatório Final, no seguinte endereço: Rua Romão Puiggari, 898 – São Paulo, SP - CEP: 04164-001.

RESPONSÁVEIS


Gláucio Pereira Machado
Gerente da Instalação de Teste
CRMV-SP 20396
Ecolyzer


André Luiz Figueiredo Júnior
Diretor de Estudo
CRBio 51762/01 - D
Ecolyzer


Claudia C. Ramos
Garantia da Qualidade
CRQ – 04161558 – IV Região
Ecolyzer

=====

"Este Relatório Final Padronizado atende ao requisito nº9 "Relato dos Resultados de Estudo" da NIT-DICLA 037 "Aplicação dos Princípios de BPL a Estudos de Curta Duração".

"Este Relatório Final Padronizado só é considerado válido como Relatório Final quando integrado ao Suplemento Específico"
HPCC – 035143.M

RELATÓRIO DE ENSAIO

"Irritação/Corrosão Cutânea Cumulativa em Coelhos"
F34C – 035143.M

Patrocinador do Estudo:	MILI S. A.
Endereço:	RODOVIA SC 303, KM 5,5 N° 5500 - S. CRISTOVÃO 89490-000 TRÊS BARRAS - SC
Protocolo Ecolyzer:	035143.M
Início do Processo:	21/03/2016
Recebimento da Subst. Teste:	21/03/2016
Início do Experimento:	11/04/2016
Término do Experimento:	22/04/2016
Emissão do Relatório Final:	08/06/2016
Substância Teste:	PAPEL TOALHA INTERFOLHA 100% CELULOSE
Composição Química Declarada (unidade):	Não declarado.
Quantidade (mL ou g):	690,00
Lote/Val./Fab. Declarada:	Não declarado.
Nome Químico declarado da Subst. Teste (IUPAC ou CAS do princípio ativo):	Não declarado.
Pureza declarada (princípio ativo):	Não declarado.
Homogeneidade:	Sólido Homogeneo Opaco Branco

METODOLOGIA

A irritação cutânea é a produção de alterações inflamatórias reversíveis, ao passo que a corrosão é a produção de lesões teciduais irreversíveis após a aplicação de uma substância na pele. O ensaio de Irritação/Corrosão Cutânea Cumulativa em Coelhos tem como finalidade fornecer informações sobre os efeitos corrosivos ou irritantes de uma substância na pele durante seu uso prolongado. A amostra originalmente na forma sólida que foi utilizada pura. A quantidade total de solução aplicada na pele de cada animal foi de 0,5 g. Foram utilizados coelhos albinos (*Oryctolagus cuniculus*), da raça Nova Zelândia Branco, adultos, possuindo de 2721 a 2816 gramas de peso vivo. A quantidade utilizada foi de 3 fêmeas nulpáras e não prenhes. Os animais utilizados no presente estudo foram previamente avaliados nos aspectos clínico e dermatológico e permitiram a reutilização dos mesmos, não interferindo na avaliação da substância teste e dessa forma não comprometendo a qualidade final dos resultados obtidos. Os animais foram aclimatados às condições do laboratório pelo menos 5 dias antes do início do experimento. Foram mantidos com ventilação de 10 a 15 trocas de ar por sala por hora, temperatura entre 19 e 23 °C, umidade relativa do ar entre 30 e 70 % e fotoperíodo de 12 horas no claro e 12 horas no escuro. A dieta foi constituída de ração comercial, com suplementação de água filtrada, ambos fornecidos à vontade. Os animais foram mantidos individualmente em gaiolas de arame galvanizado. Aproximadamente 24 horas antes do início do teste, os pêlos da região dorsal dos animais foram removidos com máquina de tosa cuidadosamente sem ferir e/ou irritar a pele. As soluções foram aplicadas na pequena área tosada de aproximadamente 6 cm² e então protegida por uma gaze ou patch oclusivo. As áreas adjacentes não tratadas serviram como controle negativo. No final do período de exposição (4 horas), os resíduos de produto foram removidos através de lavagem com algodão embebido em água. Após 48 horas, todo este procedimento é repetido e assim, sucessivamente, durante 10 dias totalizando 5 aplicações. Os animais foram mantidos por 72 horas em observação após a última aplicação, sendo observados clinicamente, e anotados os graus das lesões aos 60 minutos, 24 horas, 48 horas e 72 horas após a última aplicação da substância teste. Os animais foram examinados quanto a presença de eritema, edema e formação de escaras, bem como outras alterações locais ou sistêmicas. Foi observado um índice de irritação dermal de 0,0 em uma escala de 8,0. A amostra foi considerada não irritante quando aplicada por via dermal em coelhos.

RELATÓRIO DE ENSAIO

"Irritação/Corrosão Cutânea Cumulativa em Coelhos"
F34C – 035143.M

CONDIÇÕES DO ENSAIO

Ventilação: 10 a 15 trocas de ar por sala por hora
Temperatura: entre 19 e 23 °C.
Umidade relativa do ar: entre 30 e 70%.
Fotoperíodo: 12 horas no claro / 12 horas no escuro.
Intensidade Luminosa: entre 150 e 325 lux.
Ruído: entre 50 e 70 dB.

TÉCNICA ANALÍTICA

OECD, *Guideline For Testing Of Chemicals, Acute Dermal Irritation/Corrosion*. Section 4: Health Effects, 404

INCQS n° 65.3330.003. - *Ensaio de Irritação Cutânea Primária*: Avaliação das leituras; Classificação.

GAD, G. SHAYNE. *Acute Toxicology Testing*. 2ª edition. San Diego: Academic Press. 1998. Pg 40.

Portaria 15, 23/08/88. Tabela de classificação de risco toxicológico agudo

RESULTADO

Análise dos Resultados:

Cada animal foi avaliado separadamente tendo seus resultados registrados individualmente e relatados na Tabela 1.

A graduação da intensidade da reação cutânea foi baseada no método de Draize, como descrito a seguir:

A - ERITEMA E ESCARAS:

	Valor
Ausência de eritema	0
Eritema fraco (pouco perceptível)	1
Eritema bem definido	2
Eritema moderado	3
Eritema severo (vermelhidão) à formação de escaras leves (lesões profundas)	4
Máximo possível	4

B - EDEMA:

Ausência de edema (0 e 0,24mm)	0
Edema muito leve (pouco perceptível – 0,25mm e 0,49mm)	1
Edema leve (extremidade da área do edema bem definida – 0,5mm e 0,74 mm)	2
Edema moderado (0,75mm e 1 mm)	3
Edema severo (mais que 1 mm, ultrapassa a área de exposição)	4
Máximo possível	4

"Irritação/Corrosão Cutânea Cumulativa em Coelhos"
F34C – 035143.M

Avaliação dos resultados:

A fim de estabelecer o Índice de Irritação Cutânea foi obtida média aritmética para os valores de eritema e edema nas 24 e 72 horas. A soma dessas duas médias é dividida por 2 e o índice é finalmente obtido e classificado de acordo com a Tabela 2.

Tabela 2: Classificação de substância segundo índice de irritação Dermal.

Índice de Irritação	Classificação
0,0 - 0,99	Não irritante
1,0 - 1,99	Levemente irritante
2,0 - 4,99	Moderadamente irritante
5,0 - 8,00	Severamente irritante

Índice de irritabilidade dermal:

- Animal 1: 0,0
- Animal 2: 0,0
- Animal 3: 0,0
- Média: 0,0

Classificação:

- Não irritante.
- Sem irritação.

Tabela 1: Índices de lesões de pele nos 3 animais para a substância teste.

Coelho 1		Coelho 2		Coelho 3		Tempo
Eritema	Edema	Eritema	Edema	Eritema	Edema	
0	0	0	0	0	0	60 minutos
0	0	0	0	0	0	24 horas
0	0	0	0	0	0	48 horas
0	0	0	0	0	0	72 horas
Observações: Nada Digno de Nota (NDN)						


"Irritação/Corrosão Cutânea Cumulativa em Coelhos"
F34C – 035143.M

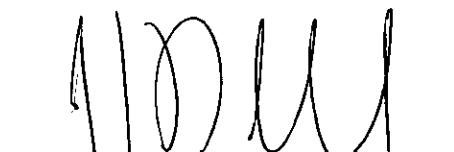
As opiniões e interpretações expressas abaixo não fazem parte do escopo da acreditação deste laboratório.

CONCLUSÃO DETALHADA

A amostra originalmente na forma sólida apresentou índice de irritação dermal de 0,0, sendo considerada não irritante quando aplicada pura por via dermal em coelhos.

- Os resultados referem-se única e exclusivamente aos itens ensaiados.
- Amostragem realizada pelo cliente.
- As amostras foram analisadas como recebidas, isentando o laboratório de qualquer responsabilidade referente aos procedimentos e dados de amostragem, preservação e envio das amostras.
- Este relatório atende os requisitos da NBR ISO/IEC 17025, o qual garante a rastreabilidade dos dados gerados no ensaio.
- É proibida a reprodução parcial deste Relatório. A reprodução em partes requer aprovação por escrito da Ecolyzer.


André Luiz Figueiredo Júnior
Analista Responsável
CRBio 51762/01 - D


Gláucio Pereira Machado
Gerente Técnico
CRMV-SP 20396

=====