



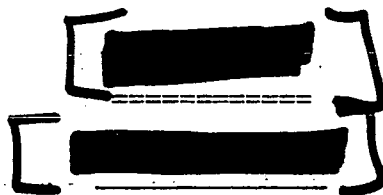
IFREB

Institut Français de Recherches et Essais Biologiques

Centre de Lyon / Les Oncins

IFREB - R
705221

EXEMPLAIRE N°3



DL 50 PAR VOIE ORALE CHEZ LE RAT

TESTS DE TOLERANCE CHEZ LE LAPIN

- INDICE D'IRRITATION OCULAIRE
- INDICE D'IRRITATION PRIMAIRE CUTANÉE

Company Sanitized. Does not contain TSCA CBI

TRM (FIRM) :



1/ TOXICITE AIGUE, PAR VOIE ORALE, CHEZ LE RAT

Les conditions expérimentales adoptées, le produit étudié peut être considéré comme DÉPOURVU DE RISQUE TOXICOLOGIQUE (DL 50 : > à 20 g/kg).

2/ TESTS DE TOLERANCE CHEZ LE LAPIN (selon Journal Officiel)

INDEX D'IRRITATION OCULAIRE SUR 6 LAPINS

Produit étudié à l'état pur SANS RINÇAGE 11,83 = IRRITANT

INDEX D'IRRITATION PRIMAIRE SUR 6 LAPINS

Produit étudié à l'état pur 0 = NON IRRITANT

TEST SUBSTANCE (PRODUIT ETUDE) :



705221

3/ ORAL ACUTE TOXICITY IN THE RAT

Under the experimental conditions obtaining in this trial the test substance showed NO TOXICOLOGICAL RISK. (LD 50 : > at 20 g/kg).

4/ TOLERANCE TESTS IN THE RABBIT (following the "Journal Officiel de la République Française")

INDEX OF OCULAR IRRITATION

Substance tested undiluted, no rinse..... 11,83 = IRRITANT

INDEX OF PRIMARY CUTANEOUS IRRITATION

Substance tested undiluted..... 0 = NON IRRITANT

Fait à SAINT-CERMAIN-SUR-ILANDRESSE, le
4 Mai 1977

[Signature]

B. COQUET
Docteur en Pharmacie
Licencié en Sciences
Expert Toxicologie-pharmacologie
(A.O. du 26 décembre 1973)

[Signature]

J.P. GUILLOT
E.U.S.N.
Responsable des essais
de tolérance locale

A la demande de la Société UGINE KUHLMANN, nous
avons réalisé sur le produit [REDACTED] les tests suivants :

- Détermination de la DL 50 par voie orale chez le Rat.
- Evaluation de l'indice d'irritation oculaire chez le Lapin.
- Evaluation de l'indice d'irritation cutanée primaire chez le Lapin.

1ère PARTIE

1 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

1 - EXPERIMENTAL PROCEDURE

11 - ESPECE ANIMALE

Rat de souche OFA (Sprague-Dawley) de qualité SPF, provenant de l'élevage IFFA CREDO (les Oncins 69210 L'ARBRESLE).

11 - TEST ANIMALS

OFA rats (Sprague-Dawley derived) of SPF quality bred by IFFA CREDO (les Oncins 69210 L'ARBRESLE) are used for this study.

12 - MAINTENANCE

Les animaux sont maintenus en cage de 5 au maximum, dans les mêmes conditions de stérilisation (cage de dimensions 43 x 30 x 18 cm, avec literie constituée par de la seture stérilisée et dépourvue) et de nourriture (aliment SOUSIFFARAT) que celles de l'élevage. Les lots sont constitués 2 jours avant le traitement. Les animaux sont soumis à une diète hydrique de 20 heures environ avant l'intubation puis reçoivent dès lors nourriture et eau à volonté.

12 - HUSBANDRY

All animals are kept in groups of 5 in cages measuring 43 x 30 x 18 cm on sterile dust free sawdust. Food (SOURIFFARAT) and water are freely available. These conditions are the same as those in the breeding centre providing the animals: 2 days before the start of the experiment the animals are placed in their respective groups. They are fasted for 15 hours before intubation with the test substance.

13 - TRAITEMENT

Les animaux ont reçu le produit tel quel par intubation gastrique.

13 - TREATMENT

The animals receive the test substance undiluted by gastric intubation.

14 - DEROULEMENT DE L'ESSAI

Un essai préliminaire a été réalisé sur 4 animaux par lot, aux doses de 1, 3 et 9 g/kg.

Après la tenue des résultats obtenus, les doses retenues pour l'essai définitif ont été de 12, 14,4, 17,3, 20,8 g/kg administrées à des lots de 10 rats (5 mâles + 5 femelles), excepté aux doses de 12 et 14,4 g/kg (2 mâles + 2 femelles).

14 - ADMINISTRATION OF TEST SUBSTANCE

A preliminary test was performed on 4 animals per group at dose levels of 1, 3 and 9 g/kg.

According to the results of the preliminary test, the following dose levels were chosen for the second trial: 12, 14,4, 17,3, 20,8 g/kg. They were administered to groups of 10 rats (5 males and 5 females per group), except at doses of 12 and 14,4 g/kg (2 males and 2 females per group).

15 - OBSERVATION DES ANIMAUX

Les animaux sont observés durant les premières heures d'intubation et pendant 14 jours.

15 - OBSERVATIONS

The animals are observed during the first hours after intubation and then for the 14 days which follow.

ESSAI PRELIMINAIRE
TOXICITÉ AIGÛE DU PRODUIT [REDACTED]

- Espèce animale : Rat
- Voie d'administration : Orale
- Produit administré : produit pur (liquide jaune)
- Véhicule utilisé : /
- Jeûne des animaux à l'administration : 22 heures
- Nombre d'animaux par cage : 2
- RESULTATS

Administration			Animaux		Mortalité cumulée							
Vol ml/kg	Conc. %	Dose g/kg	Poids g	Nbre	1 H	2	1 J	2	4	7	14	%
/	1		♂ 125	2	0	0	0	0	0	0	0	0 %
			♀ 136	2	0	0	0	0	0	0	0	
/	3		♂ 129	2	0	0	0	0	0	0	0	0 %
			♀ 131	2	0	0	0	0	0	0	0	
/	9		♂ 129	2	0	0	0	0	0	0	0	0 %
			♀ 125	2	0	0	0	0	0	0	0	

Comportement normal.

ESSAI DEFINITIF

TOXICITÉ AIGÜE DU PRODUIT [REDACTED]

- Espèce animale : Rat
- Voie d'administration : Orale
- Produit administré : Produit pur (liquide jaune)
- Véhicule utilisé : /
- Jeûne des animaux à l'administration : 16 à 18 heures
- Nombre d'animaux par cage : 2 ou 5
- RESULTATS

Administration			Animaux		Mortalité cumulée							
Vol ml/kg	Conc. %	Dose g/kg	Poids g	Nbre	1 H	2	1 J	2	4	7	14	%
	/	12	♂ 208	2	0	0	0	0	0	0	0	0 %
			♀ 151	2	0	0	0	0	0	0	0	
	/	14,4	♂ 188	2	0	0	0	0	0	0	0	0 %
			♀ 127	2	0	0	0	0	0	0	0	
	/	17,3	♂ 132	5	0	0	0	0	0	0	0	0 %
			♀ 127	5	0	0	0	0	0	0	0	
	/	20,8	♂ 126	5	0	0	0	0	0	0	0	0 %
			♀ 128	5	0	0	0	0	0	0	0	

D L 50 : 7 à 20 g/kg

SYMPTOMATOLOGIE

=====

12 g/kg

Absence de modification de comportement

14,4 g/kg

30 minutes : aucune anomalie

1 h : apathie profonde de tous les animaux

7 h : même comportement

J 1 : congestion nasale

17,3 g/kg

15 mn à 1 h : 6 animaux : démarche titubante, prostration

7 h : démarche titubante

J 1 : congestion nasale. diarrhée.

20,8 g/kg15 mn à 1 h : catalepsie. Reflexe de retournement négatif sur
5 animaux. Convulsions toniques sur 1 animal.

6 h : même état. 2 femelles avec paralysie flasque.

J 1 : catalepsie

J 2 : diarrhée. Congestion nasale.

2e PARTIE

TEST POUR LA DÉTERMINATION DE L'INDICE D'IRRITATION OCULAIRE CHEZ LE LAPIN

(selon le Journal Officiel du 21/4/1971, complété par
celui du 5/6/73)

1/ OBJECTIF

Cette méthode est utilisée pour évaluer le degré de l'irritation oculaire provoquée par une substance, lorsqu'elle est introduite dans le sinus conjonctival de l'œil du lapin.

2/ PROTOCOLE EXPERIMENTAL

2.1/ ANIMAUX UTILISES

Six lapins albinos (par test) de sexe mâle et de race néo-zélandaise, pesant environ 2,5 kg au début de l'essai, vaccinés contre la Pasteurellose et la Myxomatose et sélectionnés en éliminant les animaux présentant d'éventuelles lésions oculaires.

2.2/ STABILISATION ET ALIMENTATION

Les lapins sont maintenus dans un local climatisé, soit en cage individuelle de dimensions 600 x 540 x 315 mm, soit en boîte à contention.

La nourriture leur est fournie sous forme de granulés (Granulés Lapin "Entretien" SANDERS) à raison de 200 g par animal et par jour. L'eau est donnée ad libitum.

TEST FOR THE DETERMINATION OF OCULAR IRRITATION IN THE RABBIT

(following the recommendations of the Journal Officiel
de la République Française of 21/4/71 and 5/6/73)

1/ OBJECTIVE

The test is used to determine the degree of irritation resulting from a test substance introduced into the conjunctival sac of the eye of the rabbit.

2/ EXPERIMENTAL PROTOCOL

2.1/ ANIMALS USED

Each test requires six male albino "New Zealand white" rabbits, weighing about 2.5 kg at the start of the trial. The animals will have been vaccinated against myxomatosis. Care is taken to select only those animals which have a normal eye condition, any with ocular lesions being rejected.

2.2/ HOUSING AND FEEDING

The rabbits are kept either in individual cages measuring 600 x 540 x 315 mm, or in restraining devices. The animal house is air-conditioned. 200 g of food is provided per animal per day in the form of granules (Granulés Lapin "entretien" SANDERS).

Water is provided "ad libitum".

2.3/ DOSES ET MODE D'ADMINISTRATION DU PRODUIT

(quantité instillée dans le sinus conjonctival de l'oeil -

- Produit étudié à l'ÉTAT PUR, SANS RINÇAGE ;
- En présence de lésion importante (ex. : opacification cornéenne), le produit est de nouveau étudié à l'état pur, mais avec un rinçage 50 secondes après l'instillation et si nécessaire en dilution dans un solvant approprié (non irritant), sans rinçage puis éventuellement avec rinçage.

2.4/ MODE OPÉRAIRE

Chaque lapin est placé dans une boîte à contention afin de l'immobiliser. Le produit étudié est introduit dans le sinus conjonctival de l'oeil gauche, l'oeil droit servant de témoin. Les paupières sont maintenues closes pendant quelques secondes, en effectuant un léger massage, et on évite toute perte de produit. On laisse les animaux dans leur boîte à contention pendant 10 heures puis on les remet dans leur cage.

N.B. : En cas de rinçage(s), l'excès de liquide est épongé avec une gaze stérile.

2.5/ LECTURE DE L'IRRITATION OCULAIRE

Pour évaluer l'irritation oculaire, les animaux sont placés dans une boîte à contention. Des lectures sont effectuées par rapport à l'oeil fonctionnel, une heure après l'application du produit, puis à J1 (24 heures), J2, J3, J4, J7 et enfin, en cas d'irritation persistante, chaque semaine pendant une période maximum de 5 semaines. L'observation visuelle de l'état de la cornée est pratiquée à l'aide d'un ophtalmoscope qui permet également, par son jeu de lentilles, d'observer distinctement l'iris, la pupille et le cristallin. Un examen oculaire complémentaire peut être effectué avec une loupe à fente (Haag-Strait).

(S) Solution de rinçage (en l'absence de prescription contraire sur la nature du produit) :

Acide borique.....	1,8 g
Borure de sodium.....	1,2 g
Chlorure de sodium.....	0,7 g
Farve de rinçage ménagère.....	0,602 g
Eau distillée de pH 7,3-7,4.....	100 ml

Cette solution de rinçage est additionnée d'une suspension antibiotique de 20% et à raison de 20 ml environ, en 7 jours d'une pénétration en matière plastique.

L'oeil témoin reçoit cette solution dans les mêmes conditions que l'oeil traité.

2.3/ DOSE AND ADMINISTRATION OF TEST SUBSTANCE

(amount instilled into the conjunctival sac of the eye -

- Substance tested UNDILUTED, WITHOUT RINSING ;
- When important lesions are found (eg. corneal opacification) the test substance is re-tested in an undiluted state but with rinsing 50 seconds after instillation and, if necessary, diluted with an appropriate non irritant solvent first without rinsing and subsequently with rinsing if required.

2.4/ METHOD OF ADMINISTRATION OF TEST PRODUCT

Each animal is immobilised in a restraining box. The test substance is then introduced into the animal's left eye, the animal's right eye serves as a control. The eye lids are held closed for several seconds. Giving a slight massage and avoiding loss of the substance. The animals are kept restrained for 10 hours and then placed in their cages.

N.B. When rinsing(s) takes place, excess liquid is wiped away with a sterile gauze.

2.5/ READING THE SITE OF OCULAR IRRITATION

To make a reading of the site of irritation, the animals are placed in restraining boxes. Evaluations are made by comparison with the control eye. The readings are made one hour after the administration of the test substance, then at 24 hours after administration, 2 days, 3 days, 4 days and 7 days after administration. When the irritation is persistent, readings are made each week over a maximum period of 5 weeks. Observations of the condition of the cornea are made with the naked eye and also with the aid of an ophthalmoscope. The ophthalmoscope may also be used to observe the iris, pupil and lens. A supplementary examination may be performed with a slit lamp (Haag-Strait).

(S) Rinsing solution : when the details of the nature of the test substance are not known, the following solution is used as a rinsing agent : DILUTION (70/30) SUBSTANCE - French

Boric acid.....	1,8 g
Sodium borate.....	1,2 g
Sodium chloride.....	0,7 g
Domest. cleaning product.....	0,602 g
Distilled water pH 7,3-7,4.....	100 ml

20 ml of the solution is administered at 25°C, using a jet at moderate pressure.

The control eye receives this solution under the same conditions as the treated eye.

3/ EVALUATION DE L'IRRITATION OCULAIRE

3.1/ LESIONS CONJONCTIVALES ET LARMOIEMENT

Une altération de la conjonctive palpébrale ou bulbeaire ne représente qu'une atteinte mineure par rapport à une opacification cornéenne ou à une lésion de l'iris et de la pupille.

Les anomalies constatées au niveau de la conjonctive sont évaluées selon l'échelle numérique suivante :

CHEMOSIS (oedème) - A -	
- Pas de gonflement.....	0
- Gonflement léger, y compris la membrane nictitante....	1
- Gonflement prononcé, avec éversion de la paupière.....	2
- Gonflement avec paupière à demi-fermée.....	3
- Gonflement avec paupière fermée plus qu'à moitié ou complètement.....	4

LARMOIEMENT - B -

- Absence de larmoiement.....	0
- Larmoiement léger (sans tenir compte des légères sécrétions existant normalement dans l'angle interne)	1
- Larmoiement avec humidification des paupières et des poils sur de larges surfaces autour de l'œil.....	2
- Larmoiement avec humidification des paupières et des poils sur de larges surfaces autour de l'œil.....	3

Nota : l'évaluation du gonflement et du larmoiement est effectuée avant d'ouvrir les paupières de l'animal.

ENANTHEME CONJONCTIVAL (éventuellement après ouverture forcée des paupières) - C -

- Vaisseaux normaux.....	0
- Vaisseaux nettement plus injectés que la normale.....	1
- Couleur rouge vive, plus diffuse, vaisseaux difficiles à distinguer individuellement.....	2
- Couleur rouge sang diffus.....	3

Nota : les notes sont additionnées et multipliées par 2 : $(A + B + C) \times 2$ (total maximum : 20)

3/ EVALUATION OF OCULAR IRRITATION

3.1/ CONJUNCTIVAL LESIONS AND DISCHARGE

An alteration of the palpebral conjunctiva is minor compared with corneal opacification or a lesion of the iris and pupil.

The anomalies found in the conjunctive are scored according to the following scale :

CHEMOSIS (oedema) - A -	
- No swelling.....	0
- Any swelling above normal (including nictitating membrane).....	1
- Obvious swelling with partial eversion of lids.....	2
- Swelling with lids up to half closed.....	3
- Swelling with lids more than half closed.....	4

DISCHARGE - B -

- Absence of discharge.....	0
- Discharge slight (does not include the small amount normally found in inner canthus).....	1
- Discharge with moistening of lids and hairs adjacent to lids.....	2
- Discharge with moistening of lids and a considerable area around the eye.....	3

Nota : The evaluation of discharge and swelling should be conducted before opening the lids of the animals.

CONJUNCTIVAL ENANTHEMA (visible by pulling open the eye lids) - C -

- Vessels normal.....	0
- Vessels definitely injected above normal.....	1
- Pure diffuse, deeper crimson red, individual vessels not discernable.....	2
- Diffuse beefy red.....	3

Nota : For the total score, the three values are added and multiplied by 2 : $(A+B+C) \times 2$ (maximum score : 20)

3.2/ LESIONS PUPILLAIRES ET IRIENNES

PUPILLE

On observe ses dimensions, sa forme, sa position en procédant chaque fois par comparaison avec l'oeil symétrique et on apprécie son REFLEXE PHOTOGRAPHIQUE DIRECT, en soumettant l'oeil à un éclairage brutal et en observant la contraction réflexe de la pupille (myosis).

IRIS

Pour cet examen, on procède par éclairage direct, puis latéral, pour observer sa coloration, son uniformité et sa texture. Les altérations au niveau de la pupille et de l'iris sont évaluées quantitativement selon l'échelle numérique suivante :

- Aucune anomalie..... 0
- Iris nettement plus plissé que la normale, congestion, gonflements, injections circumcornéales (une ou plusieurs de ces caractéristiques) ; iris réagissant à la lumière avec contraction réflexe de la pupille (une réaction lente est une réaction positive)..... 1
- Pas de réaction à la lumière, hémorragie, destruction importante (une ou plusieurs ou toutes ces caractéristiques)..... 2

Nota : la note obtenue est multipliée par 5 (total maximum : 10).

3.3/ LESIONS CORNÉENNES

Normalement, la cornée est lisse, transparente et dépourvue de tout vaisseau sanguin visible.

La DEGREE D'OPACITE et le surface atteinte sont évalués quantitativement (§).

(§) Pour vérifier la présence ou l'absence d'opacification cornéenne et afin d'évaluer la surface atteinte, on utilise des bandelettes de papier adhésif imprégné de fluorescéine (FLUOR-I-STRIPS des Lab. ALLERGIC INTERNATIONAL INC., NEW YORK) que l'on introduit dans le sinus conjonctival par l'angle de l'oeil, sur une longueur suffisante pour que le colorant puisse remonter jusqu'à la face antérieure du globe oculaire ; l'excès de fluorescéine étant rincé ensuite à l'aide de BACRIFOSOLU.

Sur la zone blanchâtre des bandelettes, on les maintient (qui nécessitent un rinçage) à l'aide par exemple d'un tampon de gaze stérile, et on procède à la lecture effectuée une heure après l'application du produit.

3.2/ PUPILLARY AND IRIAL LESIONS

PUPIL

The dimension, form and position of the pupil is compared with the control eye. The pupillary direct photomotor reflex (contraction of iris to reduce pupil size) is observed by shining a bright light into the eye.

IRIS

The iris is examined with direct lighting and then lighting from the side. The colour, uniformity and texture are observed.

Alterations in pupil or iris are scored using the following scale :

- No anomaly..... 0
- Iris clearly more folded than normal, congestion, swelling, circumcorneal injection (any one or all of these), iris still reacting to light (sluggish reaction is positive)..... 1
- No reaction to light, hemorrhage ; gross destruction (any one or all of these)..... 2

Note : the total score is multiplied by 5 (maximum possible : 10)

3.3/ CORNEAL LESIONS

The cornea is normally glossy, transparent and without visible blood vessels.

Quantitative evaluations of the DEGREE AND EXTENT OF OPACITY of the cornea are scored according to the following system.

(§) To determine the presence or absence of corneal opacification and to evaluate the extent of surface attack strips of sterile paper impregnated with fluorescein are used (FLUOR-I-STRIP from ALLERGIC INTERNATIONAL INC. N.Y.). A strip is introduced into the inferior conjunctival sac, so that the colorant can reach the anterior surface of the eye. Excess fluorescein is rinsed away with a jet of rinsing solution (BACRIFOSOL - Chibret).

So that the results are not affected, this method, which requires a rinse, is not conducted until after the reading made 1 hour after the instillation of the test substance.

- Degré d'opacité (A)
(seule la zone présentant le degré le plus élevé d'opacification cor-
néenne est choisie pour cette lecture)
- . Aucune opacité (ni perte de brillance ou de poli)..... 0
 - . Présence d'une zone d'opacification d'aspect diffus ou disséminé ; détails de l'iris claire-
ment visibles..... 1
 - . Présence d'une zone translucide facilement identi-
fiable ; détails de l'iris légèrement masqués..... 2
 - . Présence d'une zone opalescente ; aucun détail de
l'iris visible ; contour de la pupille à peine
observable..... 3
 - . Présence d'une opacification cornéenne totale,
rendant l'iris invisible..... 4
- Surface d'opacité (B)
- . Un quart (ou moins) mais surface non nulle..... 1
 - . Entre le quart et la moitié..... 2
 - . Entre la moitié et les trois quarts..... 3
 - . Des trois quarts à toute la surface..... 4
- Note : la note totale est obtenue en faisant le produit
des notes multipliées par 5 :
A X B X 5 (maximum : 80)

- Pour déterminer le degré d'agressivité du produit, on évalue qualita-
tivement la présence d'ULCERATION ou de GRANULATION au niveau de la
cornée :
- Ulcération (perte de substance avec ou sans oedème de la cornée)
 - . Pas d'ulcération..... 0
 - . Présence d'une ulcération..... U

- Degré d'opacité (A)
(the region which is most dense is chosen for the reading)
- . No opacity. Neither loss in brilliance nor
gloss..... 0
 - . Opacity scattered or diffuse, details of iris
clearly visible..... 1
 - . Translucent zone easily discernable, details of
iris slightly obscured..... 2
 - . Opalescent zone, no details of iris visible, size
of pupil barely discernable..... 3
 - . Cornea completely opaque, iris invisible..... 4
- Area of cornea affected (B)
- . One quarter (or less) but not zero..... 1
 - . Greater than one quarter, less than one half..... 2
 - . Greater than one half, less than three quarters..... 3
 - . Greater than three quarters, up to whole area..... 4
- Note : the total score is obtained by applying the formula :
A X B X 5 (maximum total : 80)

- A qualitative evaluation of any ULCERATION or GRANULATION of the cornea
is conducted to determine the irritative capacity of the test substance :
- Ulceration (loss of substance with or without swelling of the eye)
 - . No ulceration..... 0
 - . Presence of ulceration..... U

- Surface atteinte par l'ulcération

- . Un quart (ou moins), mais surface non nulle a
- . Entre le quart et la moitié b
- . Entre la moitié et les trois quarts c
- . Des trois quarts à toute la surface d

Note : cette lésion est mise en évidence par l'épreuve à la fluorescéine, écrite précédemment pour l'évaluation de l'opacification cornéenne.

- Dystrophie granuleuse (boursoufflures multiples et disséminées de l'épithélium cornéen)

- . Pas de granulation 0
- . Présence de granulation G

- Surface atteinte par la granulation

- . Un quart (ou moins), mais surface non nulle a
- . Entre le quart et la moitié b
- . Entre la moitié et les trois quarts c
- . Des trois quarts à toute la surface d

- Area affected

- . One quarter (or less) but not zero a
- . Greater than one quarter, less than one half b
- . Greater than one half, less than three quarters c
- . From three quarters to total area d

Note : the best method for demonstrating the nature and degree of this lesion is the Fluorescein test.

- Granulous distrophy (multiple blisters spread over the corneal epithelium)

- . No granulation 0
- . Presence of granulation G

- Area affected

- . One quarter (or less) but not zero a
- . Greater than one quarter, less than one half b
- . Greater than one half, less than three quarters c
- . From three quarters to total area d

4/ INTERPRETATION OF RESULTS

4/ INTERPRETATION DES RESULTATS

La somme des atteintes concernant la conjonctive, l'iris et la cornée de chaque animal permet d'obtenir un indice d'Irritation Oculaire Individuel (I.O.I.), correspondant aux différentes périodes d'observation (1 heure puis 1 - 2 - 3 - 4 et 7 jours et en cas d'irritation persistante chaque semaine pendant 5 semaines).

Un Score Moyen par zone (conjonctive, iris et cornée) est également calculé pour l'ensemble des 6 animaux traités à 1 heure. J 1 - J 2 - J 3 - J 4 et J 7... etc.

The total number of eye lesions found in the conjunctiva, iris and cornea of each animal allows the calculation of the Individual Index of Ocular Irritation (I.O.I.) at each of the different observation times (1 hour) and 1, 2, 3, 4 & 7 days after the instillation of the test substance and, when irritation persists, each week for 5 weeks.

A mean score per zone (conjunctiva, iris and cornea) is also calculated for the ensemble of treated animals at 1 hour and 1, 2, 3, 4 & 7 days... etc.

Le moyennes obtenues à chaque temps d'observation, des indices d'Irritation Oculaire Individuelle (I.O.I.) des 6 lapins traités permet d'évaluer l'indice d'Irritation Oculaire Moyen (I.O.M.) et de calculer l'Ecart-type afin de mesurer la dispersion des valeurs à l'intérieur de chaque lot considéré aux différents temps de lecture.

L'indice d'Irritation Oculaire Moyen (I.O.M.) le plus élevé, obtenu au cours de ces lectures, correspond à l'indice d'Irritation Oculaire Moyen (I.O.A.).

Cet indice (I.O.A.) permet un pré-classement du produit entre la qualification de "NON IRRITANT" et celle d'"EXTREMEMENT IRRITANT", ce classement pouvant être modifié si la réversibilité de l'atteinte est insuffisante. La réversibilité des lésions observées est évaluée par la chute plus ou moins rapide et importante de l'IOM ; les divers IOI peuvent interférer dans cette évaluation.

The mean of the individual index of ocular irritation (I.I.O.I.) obtained at each observation time for the 6 rabbits treated allows the calculation of the "Mean Index of Ocular Irritation" (M.I.O.I.) and standard deviation and also to see the dispersion of the values within each group at different times.

The greatest index of ocular irritation obtained from these readings is the "Index of Acute Ocular Irritation" (I.A.O.I.).

The index of acute ocular irritation (I.A.O.I.) enables the test substance to be sub-classified between the limits of "NON IRRITANT" and "EXTREMELY IRRITANT".

This classification can be modified if the recovery from the attack is insufficient. Recovery is evaluated by the fall in the M.I.O.I.

L'interprétation des résultats est effectuée à partir de ces 3 indices selon le barème suivant, inspiré de celui de KAY et CALANDRA (a).

Valeurs des différents indices			Conclusion le produit est considéré comme
IDA	IOI (XX)	IOI (XX)	
0 à 5	= 0 après 48 heures	.	non irritant
5 à 10	= 0 après 48 heures		légèrement irritant
10 à 30	= 0 après 4 jours		irritant
30 à 60	≤ 20 après 7 jours ≤ 30 et ≤ 10 chez au moins 60 % des lapins	après 7 jours : ≤ 30 et ≤ 10 chez au moins 60 % des lapins	très irritant
60 à 80	≤ 40 après 7 jours	après 7 jours : ≤ 60 et ≤ 30 chez au moins 60 % des lapins	sévérement irritant
80 à 110			extrêmement irritant

Si la condition prescrite pour cet indice n'est pas remplie, la conclusion est celle de l'échelon immédiatement supérieur.

KAY (J.H.) et CALANDRA (J.C.), J. Soc. Cosmet. Chem. 13 281 (1962) :
Interpretation of eye - irritation tests"

Company Sanitized. Does not contain TSCA CBI

The various individual indices of ocular irritation (I.I.O.I.) can effect this evaluation.

Values of indices			Conclusion The test substance is :
A.I.O.I.	M.I.O.I. (XX)	I.I.O.I. (XX)	
0 to 5	= 0 after 48 hours		non irritant
5 to 10	= 0 after 48 hours		slightly irritant
10 to 30	= 0 after 4 days		irritant
30 to 60	≤ 20 after 7 days	after 7 days ≤ 30 and ≤ 10 in at least 60 % of rabbits	very irritant
60 to 80	≤ 40 after 7 days	after 7 days ≤ 60 and ≤ 30 in at least 60 % of rabbits	severely irritant
80 to 110			extremely irritant

(XX) If the requirements for the value of an index are not met, the conclusion from the line above is chosen.

KAY (J.H.) and CALANDRA (J.C.), J. Soc. Cosmet. Chem. 13 281 (1962) : "Interpretation of eye - irritation tests".

B I B L I O G R A P H I E

- DEYS (J.), DUFAUX (J.), PROHOROFF (F.), MILLET (M.)
Contrôle toxicologique des cosmétiques
J. Pharm. Belg. 1975 30 (3) 195-222
- ZUEHLER (E.), NEWMANN (E.A.)
A comparison of eye irritation in monkeys and rabbits
Tox. and Appl. pharmacol. 1964 6 701-710
- Bulletin Officiel du Ministère de l'Agriculture. Service de la répression
des fraudes
Commission générale d'unification des méthodes d'analyses
42bis, rue de Bourgogne 75007 PARIS
- Cahiers des Oncins numéro spécial Cosmétologie
Mars 1973 ITRB
- COQUEL (B.), ROUAUD (J.L.)
Aperçu sur les essais biologiques des produits cosmétiques
Parf. Cosm. Sav. de France 1971 1 (4) 211-215
- DAVIES (R.E.), KYNOC (S.R.), LIGGETT (M.P.)
Eye irritation test ou assessment of the maximum delay time for remedial
irrigation
Soc. of Cosm. Chem. CR of the VIII International Congress
Cosmetics Quality and Safety 28/8/74
- DRAIZE (J.H.)
Dermal toxicity
Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics
1959 46-59
- GUILLOT (J.P.), SABOYA (C.)
Les tests de tolérance du J.O. appliqués aux cosmétiques : description sommaire, modifications proposées et résultats obtenus sur plus de 500 produits.
Communication présentée à la 11e semaine internationale de Dermocosmétologie (du 18 au 21 janvier 1977 à Lyon) et à la réunion de la Société Française de Cosmétologie du 24 février 1977 à Grasse
A paraître dans "Parfums, Cosmétiques, Arômes"
- GUILLOT (J.P.), MARTINI (M.C.), CIAUFFRET (J.Y.)
Etude de tolérances oculaire et cutanée chez le lapin de 26 matières premières utilisées en cosmétique et provenant de fabrications diverses
Communication présentée à la 11e semaine internationale de Dermocosmétologie (Lyon 1977) et à la réunion de la Société Française de Cosmétologie du 24 février 1977 à Grasse
A paraître dans "Journal of the Society of Cosmetic Chemists"
- Journal Officiel de la République Française du 21/4/71
Arrêté du 5/4/71 relatif aux méthodes officielles d'analyses des cosmétiques et produits de beauté
Annexe II : détermination de l'indice d'irritation oculaire
- Journal Officiel de la République Française du 5/6/73
Arrêté du 16/4/73 relatif aux méthodes officielles d'analyses des cosmétiques et produits de beauté
Annexe II : détermination de l'indice d'irritation oculaire
- KAY (J.H.), CALENDRA (J.C.)
Interpretation of eye irritation tests
J. Soc. Cosmet. Chem. 1962 6 281-289
- LE MOULT (C.), COTTE (J.), MARTINI (M.C.)
Etude critique des tests d'innocuité applicables aux produits cosmétiques
1ère partie : mise en évidence des réactions toxiques générales et locales
Parf. Cosm. Arômes 1976 7 55-71

Company Sanitized. Does not contain TSCA CB1

- LOUX (J.J.), YANKELL (S.L.)
Evaluation of ocular decongestants in rabbits
J. Soc. Cosmet. Chem. 1975 26 397-409
- MARCY (R.)
Méthodes d'études de la tolérance des préparations cosmétiques
Parf. Cosm. Arômes 1975 3 37-49
- MARZULLI (F.N.) et al.
Evaluation of a new test for eye area cosmetics
Cosm. Jour. 1971 3 (3) 42-45
- MARZULLI (F.N.), RUGGLES (D.I.)
Rabbit eye irritation test : Collaborative study
Journal of the AOAC 1973 56 n° 4 905-914
Cosmetics and Perfumery 1975 90 65-67
- Mc DONALD (T.O.), BALDWIN (H.A.), BEASLEY (CH.)
Slit lamp examination of experimental animal eyes
1. Techniques of illumination and the normal animal eye
J. Soc. Cosmet. Chem. 1973 24 163-180
- SHANAHAN (R.W.), WARD (CH.)
An animal model for estimating the relative sting potential of shampoos
J. Soc. Cosmet. Chem. 1975 26 581-592
- VAN ARBE (N.J.)
Eye irritation : studies relating to responses in man and laboratory animals
J. Soc. Cosmet. Chem. 1973 24 685-692

705221

TEST D'IRRITATION OCULAIRE CHEZ LE LAPIN - RÉSULTATS

(OCULAR IRRITATION TEST IN THE RABBIT - RESULTS)

PRODUIT (test substance)

Mode d'application (method of instillation) : 0,1 ml/animal de produit à l'état pur (sans rinçage)

ÉVALUATION DE L'ATTEINTE A : (EVALUATION OF EFFECTS)		I H						J 1						J 2					
N° des lapins : No of rabbits		871	872	873	874	875	876	871	872	873	874	875	876	871	872	873	874	875	876
CONJONCTIVE CONJUNCTIVA	A/ Chemosis (Chasmosis) 0 - 4	2	1	2	2	1	2	2	1	2	1	1	1	1	0	1	0	0	1
	B/ Larmoiement (Discharge) 0 - 3	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	C/ Enanthème conjonctival (Enanthema) 0 - 3	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
	(A + B + C) × 2 (max. = 20)	8	8	10	8	4	8	8	4	6	6	4	4	4	2	4	2	0	2

RÉFLEXE PHOTOMOTEUR DIRECT DE LA PUPILLE (S) DIRECT PHOTOMOTOR REFLEX OF PUPIL		N ^x	N ^x	N ^x	N ^x	N	N ^x	N	N	N ^x	N _u	N	N	N	N	N	N	N	N
Degré de congestion (Congestion) 0 - 2		1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
× 5 (max. = 10)		5	5	5	5	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(S) N = Normal (normal) / R = Ralenti (reduced) / Nul (no reflex)

CORNÉE CORNEA	A/ Degré d'OPACITÉ (Opacity) 0 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B/ Surface atteinte (area affected) 1 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A × B × 5 (max. = 80)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ULCÉRATION (Ulceration)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Surface atteinte (area affected) a - d	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	GRANULATION (Granulation)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Surface atteinte (area affected) a - d	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Indice d'irritation oculaire Individuel IOI Individual ocular irritation score (max. : 110)	13	13	15	13	4	13	8	4	6	6	4	4	4	2	4	2	0	2
--	----	----	----	----	---	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

OBSERVATIONS - injections circumcornéales
 . injections circumcornéales + congestion de l'iris
 x myosis permanent avec conservation du réflexe photomoteur direct.

SCORE MOYEN PAR ZONE MEAN SCORE PER ZONE		Conj. + Iris + Corn.	Conj. + Iris + Corn.	Conj. + Iris + Corn.						
		7,67	4,17	0,00	5,33	0,00	0,00	2,33	0,00	0,00
INDICE D'IRRITATION OCULAIRE MOYEN		IOM	11,83		5,33		2,33			

705221

018

TEST D'IRRITATION OCULAIRE CHEZ LE LAPIN - RÉSULTATS

(OCULAR IRRITATION TEST IN THE RABBIT - RESULTS)

PRODUIT (test substance) [REDACTED]

Mode d'application (method of instillation) : 0,1 ml/animal de produit à l'état pur (sans rinçage).

ÉVALUATION DE L'ATTEINTE A : (EVALUATION OF EFFECTS)		J 3						J 4						J 7					
N° des lapins : N° of rabbits		871	872	873	874	875	876	871	872	873	874	875	876	871	872	873	874	875	876
CONJUNCTIVE CONJUNCTIVA	A/ Chemosis (Chemosis) 0 - 4	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B/ Larmoiement (Discharge) 0 - 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	C/ Enanthème conjonctival (Enanthema) 0 - 3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(A + B + C) × 2 (max. = 20)	2	0	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

RÉFLEXE PHOTOMOTEUR DIRECT DE LA PUPILLE (S) DIRECT PHOTOMOTOR REFLEX OF PUPIL		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Degré de congestion (Congestion) 0 - 2		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
× 5 (max. = 10)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(S) N = Normal (normal) / R = Ralentí (reduced) / Nil (no reflex)

CORNEE CORNEA	A/ Degré d'OPACITÉ (Opacity) 0 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B/ Surface atteinte (area affected) 1 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A × B × 5 (max. = 80)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ULCÉRATION (Ulceration)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Surface atteinte (area affected) a - d	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	GRANULATION (Granulation)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Surface atteinte (area affected) a - d	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Indice d'irritation oculaire Individuel IOI Individual ocular irritation score (max. : 110)	2	0	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

OBSERVATIONS

Aucune autre anomalie n'a été relevée.

SCORE MOYEN PAR ZONE MEAN SCORE PER ZONE		Conj. + Iris + Corn.	Conj. + Iris + Corn.	Conj. + Iris + Corn.	Conj. + Iris + Corn.
		1,33	0,00	0,00	0,00
INDICE D'IRRITATION OCULAIRE MOYEN		1,33		0,00	

Company Sanitized. Does not contain TSCA CBI

5/ CONCLUSION

=====

D'après les résultats obtenus dans les conditions expérimentales adoptées, on peut classer arbitrairement le produit référencé :

[REDACTED] selon le barème précité (Kay et Calandra).

RECAPITULATION DES DIVERS IOM

=====

	TEMPS APRES L'INSTILLATION					
	1 heure	J. 1	J. 2	J. 3	J. 4	J. 7
PRODUIT A L'ETAT PUR (sans rinçage)	11,83 (IOA)	5,33	2,33	1,33	0,00	0,00

Indice d'irritation oculaire aigue (IOA) = 11,83

Indice d'irritation oculaire moyen (IOM) après 4 jours = 0

APPLICATION IRRITANTE

Les anomalies qui ont été observées 1 heure après l'instillation sont bénignes, réversibles dans l'ensemble après 24 heures de contact, et fréquemment relevées avec ce type de produit. En particulier aucune opacification cornéenne ou présence d'ulcération n'a été constatée.

Ainsi, si l'on tient compte des conditions d'utilisation dans la pratique courante et du risque accidentel encouru, par rapport au protocole expérimental retenu, on peut conclure que ce produit ne provoque pas de lésion oculaire pathologique significative.

3e PARTIE

TEST POUR LA DÉTERMINATION DE L'INDICE D'IRRITATION
CUTANÉE PRIMAIRE CHEZ LE LAPIN

(selon le Journal Officiel du 21/4/71, complété par
celui du 5/6/73)

1/ OBJECTIF
=====

Cette méthode est utilisée pour déterminer la capacité d'irritation primaire d'une substance. On désigne par "Irritant Primaire" (Primary irritant), toute substance provoquant, après une application unique, une réaction cutanée orthoergique apparaissant dans les 24 heures, localisée au point de contact et d'origine inflammatoire.

L'irritation obtenue dépend de la nature de la substance étudiée, de sa concentration et du temps pendant lequel elle est mise en contact avec la peau.

2/ PROTOCOLE EXPERIMENTAL
=====2.1/ ANIMAUX UTILISES

6 lapins albinos (par test) de sexe mâle et de race néo-zélandaise, pesant de 2,5 à 3,5 kg au début de l'essai, vaccinés contre la Pasteurellose et la Myxomatose et sélectionnés après élimination des animaux présentant d'éventuelles lésions cutanées.

2.2/ STAGULATION ET ALIMENTATION

Les lapins sont maintenus dans un local climatisé, soit en cage individuelle de dimensions : 600 X 540 X 315 mm, soit en boîte à contention dans une cage de 1200 X 540 X 315 mm.

TEST FOR THE DETERMINATION OF THE INDEX
OF PRIMARY CUTANEOUS IRRITATION IN THE RABBIT

(following the Journal Officiel de la République Française
of 21/4/71 and 5/6/73)

1/ OBJECTIVE
=====

This method is used to determine the primary irritation resulting from the application of a test substance. Primary irritants are those substances which, with a single application, cause an inflammatory cutaneous orthoergic reaction. The reaction is localised at the point of contact and appears within 24 hours of application.

The irritation depends upon the test substance, its concentration and the length of time it remains in contact with the skin.

2/ EXPERIMENTAL PROTOCOL
=====2.1/ EXPERIMENTAL ANIMALS

6 male albino New Zealand white rabbits are used for each trial. They weigh between 2.5 kg and 3.5 kg at the start of the test, and they will have been vaccinated against myxomatosis and pasteurellosis. Only healthy animals without signs of skin lesions are selected for use.

2.2/ MAINTENANCE OF ANIMALS

The rabbits are kept in individual cages measuring 600 X 540 X 315 mm or in restraining devices which allow the back of the animal to be treated. The animal house is air-conditioned.

La nourriture leur est fournie sous forme de granulés (granulés Lapin Entretien SANDERS) à raison de 200 g par lapin et par jour. L'eau est donnée ad libitum.

2.3/ MODE OPERATOIRE

2.31/ PREPARATION DE LA PEAU

Les 6 lapins sont tondus sur une surface d'environ 14 cm X 14 cm, avec une tondeuse électrique (AESCLAP - Type V 42 947) munie d'un peigne très fin (dents espacées de 1 mm les unes des autres), de manière à obtenir une coupe précise, sans irritation mécanique. Seuls sont retenus les animaux présentant une peau totalement saine, après repos de 24 heures.

Sur le flanc droit, on effectue sur l'axe vertébral et à l'aide d'un vectrostyle stérile, trois incisions parallèles de 2 cm de long et espacées de 0.5 cm environ. L'incision est pratiquée de façon à atteindre l'épiderme sans atteindre le derme (en cas de saignement, la scarification est refaite sur un animal neuf).

2.32/ APPLICATION DE LA SUBSTANCE

La substance à contrôler⁽¹⁾ est déposée sur deux carrés de 2 cm de côté de gaze hydrophile stérile à quatre épaisseurs (et, plus précisément sur la face qui se trouvera en contact avec la peau), à raison de 0.5 g (cumul) sur chaque carré. Ceux-ci sont appliqués, d'une part, sur le flanc droit préalablement scarifié et, d'autre part, sur le flanc gauche non scarifié.

Les carrés de gaze imprégnés de la substance à étudier sont maintenus en contact avec la peau à l'aide d'un "patch" (NEODERMOTEST ROC) adhésif et hypoallergénique, composé d'une pastille occlusive⁽²⁾ de 22 mm de diamètre, maintenus assujettie à la peau au moyen d'une couronne adhésive, micro poreuse, de 10 mm de large.

(1) Produit étudié à l'état pur

(2) Le contact du produit avec la peau se fait sous pansement occlusif, pour augmenter le taux d'hydratation de la peau, ainsi que la perméabilité du stratum corneum.

2.3/ TEST METHOD

2.31/ PREPARATION OF THE SKIN

The rabbits are clipped with an electric clipper (AESCLAP - Type V 42 947) to bare a skin surface of 14 cm X 14 cm. The teeth of the clipper are fine and placed 1 mm from each other, thus a precise cut can be achieved without irritating the skin mechanically. The animals are left to rest for 24 hours and then only those with perfectly healthy skin are chosen for the test.

The right flank is scarified with a sterile lancet, making three parallel superficial incisions 2 cm long and 0.5 cm apart. The incisions are epidermal and do not damage the dermis (should bleeding occur, a fresh animal is utilised).

2.32/ APPLICATION OF THE TEST SUBSTANCE

(1)

The test substance is placed on two squares of sterile absorbent gauze measuring 2 cm X 2 cm; each square is composed of four thicknesses of gauze. 0.5 g of the test product (0.5 ml if in liquid form) is applied to the surface to be in contact with the skin. One square is placed on the right flank which has been scarified, and the other on the non scarified left flank.

The gauze squares impregnated with the test material are held in place next to the skin with a patch (NEODERMOTEST ROC) which is adhesive and non allergic. This occlusive⁽²⁾ patch is 22 mm in diameter with an adhesive porous border 10 mm wide.

(1) Substance tested undiluted

(2) Occlusive patches are used to keep the product in contact with the skin since they increase the hydration of the skin and the permeability of the stratum corneum.

La fixation de ces "patches" est consolidée, en entourant le tronc de l'animal (sans gêner les mouvements respiratoires et abdominaux) avec une bande de sparadrap de 6 cm de large que l'on applique sur une compresse de gaze hydrophile recouvrant toute la surface tondue (pour éviter d'éventuelles réactions orthoergiques). Les lapins sont placés ensuite pendant 24 heures dans des boîtes à contention.

2.4/ EVALUATION DE L'IRRITATION PRIMAIRE CUTANEE

Après 23 heures de contact, l'indice d'irritation primaire est évalué une heure après l'enlèvement des "patches" (les animaux étant alors replacés dans leur cage individuelle) puis de nouveau 48 heures plus tard, pour apprécier la réversibilité d'une atteinte cutanée éventuelle (soit respectivement 24 et 72 heures après l'application du produit étudié).

Cette évaluation est faite sur la zone préalablement scarifiée et sur la zone normale, selon l'échelle numérique proposée par le Journal Officiel :

Lésions érythémateuses (et escharotiques)

- Pas d'érythème..... 0
- Léger érythème (à peine visible)..... 1
- Erythème bien visible..... 2
- Erythème modéré à important..... 3
- Erythème grave (rouge pourpre) avec formation de légères escharres (lésions profondes)..... 4

Lésions oedémateuses

- Pas d'oedème..... 0
- Très léger oedème (à peine visible)..... 1
- Léger oedème (contours bien définis, gonflement apparent)..... 2
- Oedème moyen (épaisseur d'environ 1 mm)..... 3
- Oedème grave (épaisseur supérieure à 1 mm et surface supérieure à la zone d'application)..... 4

Finally, an adhesive tape 6 cm wide is wound around the animal to complete the fixing of the patches. Care is taken so that the respiratory and abdominal movements of the animal are not restricted.

The rabbits are then placed for 24 hours in restraining devices.

2.4/ EVALUATION OF PRIMARY CUTANEOUS IRRITATION

After 23 hours of contact with the skin, the patches are removed. One hour later, the primary irritation index is evaluated and the animals are then put back into their individual cages. 48 hours later, a second reading is made to determine the extent of any recovery (the two readings are performed respectively 24 and 72 hours after the application of the substance).

The readings are made on both the scarified and non scarified zones. following the scale of scores proposed by the "Journal Officiel", as shown below :

Erythematous (and escharotic) lesions

- No erythema..... 0
- Very slight erythema (barely perceptible)..... 1
- Well defined erythema..... 2
- Moderate to severe erythema..... 3
- Severe erythema, crimson red, with slight eschar formation (injuries in depth)..... 4

Oedematous lesions

- No oedema..... 0
- Very slight oedema (barely perceptible)..... 1
- Slight oedema (edges of area well defined by definite raising)..... 2
- Moderate oedema (area raised approximately 1 mm)..... 3
- Severe oedema (raised more than 1 mm and extending beyond area of application)..... 4

2.5/ NOTATION

Pour chacun des animaux en expérimentation, les notes obtenues pour l'érythème et pour l'œdème, après 24 heures et 72 heures, sont additionnées, d'une part, pour la zone préalablement scarifiée et, d'autre part, pour la zone correspondant à la surface non incisée.

Le total des chiffres obtenus pour les lectures à 24 et 72 heures de tous les animaux (surfaces scarifiées et non scarifiées) est divisé par le nombre total de ces lectures.

La moyenne obtenue (toujours inférieure ou égale à 8) est désignée comme étant l'INDICE D'IRRITATION PRIMAIRE CUTANÉE. Cet indice permet de classer arbitrairement le produit testé, comme suit :

Indice d'irritation primaire	Classification du produit
< 0.5	NON IRRITANT
0.5 à 2	LEGEREMENT IRRITANT
2 à 5	MOYENNEMENT IRRITANT
5 à 8	SEVEREMENT IRRITANT.

2.5/ SCORING

For each of the experimental animals, the scores after 24 hours and 72 hours are added together (scarified and non scarified zones).

The scores are combined and divided by the number of readings (i.e. 24) to give a combined mean.

The mean obtained (never greater than 8) is termed the index of primary cutaneous irritation and, may be used to classify the test substance as follows :

Index of primary irritation	Classification of the test material
< 0.5	NON IRRITANT
0.5 to 2	SLIGHTLY IRRITANT
2 to 5	MODERATELY IRRITANT
5 to 8	SEVERELY IRRITANT.

N.B. TEST D'ORTHOERGIE

Les réactions cutanées orthoergiques collectives, par opposition aux réactions allergiques qui mettent en cause des facteurs individuels (sensibilisation de la peau résultant de la formation d'anti-corps), peuvent être classées de la manière suivante :

- Effet irritant

Réaction collective d'origine inflammatoire, apparaissant dans les 24 heures, et localisée au point de contact.

- Effet savon

Réaction caractérisée en 48 heures par une peau desséchée, ridée et brillante, avec érythème rosé limité au point de contact.

- Effet shampooing

Réaction érythémato-oedémateuse.

- Effet croton

Réaction aboutissant à la formation d'une croûte brulée, voire d'escarre et de bulles vauistiques.

- Effet corrosif

Réaction provoquant une destruction cellulaire et une altération irréversible des tissus (en 24 heures ou moins) au point de contact.

- Effet vésiculaire

Réaction caractérisée par l'apparition de vésicules d'origine orthoergique ou allergique. Dans ce cas, une évaluation du pouvoir sensibilisant chez le cobaye doit être réalisée pour déterminer l'origine de ce phénomène.

N.B. ORTHOERGY TEST

Orthoergic cutaneous reactions contrast with allergic reactions since the later are caused by individual factors (sensitisation of the skin resulting from anti-body formation). Orthoergic reactions can be classified as follows :

- Irritant effect

Mass reaction of inflammatory origin appearing in 24 hours and localised at the area of contact.

- Soap effect

Reaction characterised by a skin which, after 48 hours, is dry, wrinkled and shiny with a pink erythema restricted to the area of contact.

- Shampoo effect

Erythema and oedema formation.

- "Croton" effect

Reaction resulting in the formation of a brownish crust, eschar and blisters.

- Corrosive effect

Reaction provoking cellular destruction (in 24 hours or less) with irreversible alteration of the tissues at the point of contact.

- Vesicular effect

Reaction characterised by the appearance of vesicles of orthoergic or allergic origin. In this case, a sensitisation trial in the guinea pig may be carried out to determine the origin of the phenomenon.

B I B L I O G R A P H I E

BOURXINET (P.), ZODDE (D.)
Vérification de la tolérance locale de quelques conservateurs et bactéricides
Labo Pharma 1975 Problèmes et techniques 240 121-124

DRAIZE (J.H.), WOODARD (G.), CALVERY (H.O.)
Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied
topically to the skin and mucous membranes
Pharmacol. 1948 93 377-390

DUPRAT (P.), GRADISKI (D.)
Agressivité de l'eau de javel et de l'acide peracétique
I.N.S.S. Note n° 899 - 75 - 74 (35) C.D.U. n° 546 - 13.02
Cahiers de notes documentaires 1974 75 235-251

EDWARDS (G.C.)
Hazardous substances. Proposed revision of test for primary skin irritants
Fed. Reg. 1972 37 (27) 635-637

FINKESTEIN (J.D.), LADEN (K.), MIECHOWSKI (W.)
Nouvelles méthodes d'évaluation du pouvoir irritant des Cosmétiques
J. Invest. Derm. 1963 40 11

GUILLOT (J.P.), SABOYA (C.)
Les tests de tolérances du J.O. appliqués aux cosmétiques : description sommaire,
modifications proposées et résultats obtenus sur plus de 500 produits.
Communication présentée à la 11e semaine internationale de Dermocosmétologie
(du 18 au 21 janvier 1977 à Lyon) et à la réunion de la Société Française de
Cosmétologie du 24 février 1977 à Grasse
A paraître dans "Parfums, Cosmétiques, Arômes"

GUILLOT (J.P.), MARTINI (M.C.), GLAUFFRET (J.Y.)
Etude de tolérance oculaire et cutanée chez le lapin de 26 matières premières
utilisées en cosmétique et provenant de fabrications diverses
Communication présentée à la 11e semaine internationale de Dermocosmétologie
(Lyon 1977) et à la réunion de la S.F.C. du 24 février 1977 à Grasse
A paraître dans "Journal of the Society of Cosmetic Chemists"

INGRAM (A.J.), GRASSO (P.)
Patch testing in the rabbit using a modified human patch test method :
application of histological and visual assessment
Brit. Journ. of Dermatol. 1975 92 131-142

Journal Officiel de la République Française du 21/4/1971
Ed. Lois et décrets
Arrêté du 5/4/71 relatif aux méthodes officielles d'analyses des cosmétiques
et produit de beauté
Annexe I : détermination de l'indice d'irritation primaire

Journal Officiel de la République Française du 5/6/1973
Arrêté du 16/4/73 relatif aux méthodes officielles d'analyses des cosmétiques
et produit de beauté
Annexe I : détermination de l'indice d'irritation primaire

KLIGMAN (A.M.), WOODING (W.M.)
Méthode de détermination et d'évaluation des irritants sur la peau humaine
Journal Investigation Dermatology 1967 49 (1) 78-94

LANMAN (E.M.)
Primary Irritancy Technique
JOINT Conference on Cosmetic Sciences 1968

LANSDOWN (A.B.C.)

An appraisal of methods for detecting primary skin irritants
J. Soc. Cosmet. Chem. 1972 23 739-772

LE MOULTE (C.), COTTE (J.), MARTINI (M.C.)

Etude critique des tests d'innocuité applicables aux produits cosmétiques
Ière partie : mise en évidence des réactions toxiques générales et locales
Parf. cosm. arômes 1976 7 55-71

MARCY (R.)

Méthodes d'études de la tolérance des préparations cosmétiques
Parf. cosm. arômes 1975 2 37-49

NIXON (G.A.), TYSON (G.A.), WERTZ (W.C.)

Interspecies comparisons of skin irritancy
Toxicol. and appl. Pharm. 1975 31 481-490

POWERS (H.B.)

Primary skin irritation in rabbits

Technical Report Contract F.A. 71-266, Harleton Laboratories, submitted to
food and Drug Administration, Bureau of product safety, Washington, D.C. 1972

PROTTEY (C.), FERGUSON (T.)

Factors which determine the skin irritation potential of soaps and detergents
J. Soc. Cosmet. Chem. 1975 26 29-46

QUINNO (R.A.)

Evaluating of the safety of cosmetics by human patch-test method
Symposium : "Peau et environnement"

J. Soc. Cosmet. Chem. Avril 1972 Oxford

ROUARD (J.L.)

Vérifications d'innocuité. Les tests biologiques
Labo-Pharma Problèmes et Techniques 1973 218 47-52

ROUDABUSH (R.), TERHAAR (C.), FASSETT (D.), DZIUBA (S.)

Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and
guinea pig

Toxicol. Appl. Pharmacol. 1965 7 559-565

SCHWARTZ (L.), PECK (S.M.)

The patch test in contact dermatitis
Public Health Report 1944 59 (2)

SHELANSKI (H.A.)

A new technique of human patch test. Proceedings of Scientific Section
The Toilet Good Association 1953 n° 19

UTTLEY (M.), VAN ABBE (N.J.)

Primary irritation of the skin : mouse ear test and human patch test procedures
J. Soc. Cosmet. Chem. 1973 24 217-227

Company Sanitized, Does not contain TSCA CBI

TEST D'IRRITATION CUTANÉE PRIMAIRE CHEZ LE LAPIN - RÉSULTATS

(PRIMARY CUTANEOUS IRRITATION TEST IN THE RABBIT - RESULTS)

PRODUIT (Test substance) [REDACTED]

Application : de 0,5 ml/animal de produit à l'état pur, sur 6 lapins
Néo-Zélandais.

ÉVALUATION DE L'IRRITATION (EVALUATION OF IRRITATION)						
LAPIN N° (RABBIT N°)	ZONE	24 HEURES (HOURS)		72 HEURES (HOURS)		TOTAL
		Erythème Erythema	Œdème Edema	Erythème Erythema	Œdème Edema	Er. + Œd.
676	Normale (normal)	0	0	0	0	0
	Scarifiée (scarified)	0	0	0	0	0
677	Normale (normal)	0	0	0	0	0
	Scarifiée (scarified)	0	0	0	0	0
678	Normale (normal)	0	0	0	0	0
	Scarifiée (scarified)	0	0	0	0	0
679	Normale (normal)	0	0	0	0	0
	Scarifiée (scarified)	0	0	0	0	0
680	Normale (normal)	0	0	0	0	0
	Scarifiée (scarified)	0	0	0	0	0
681	Normale (normal)	0	0	0	0	0
	Scarifiée (scarified)	0	0	0	0	0

OBSERVATIONS :

TOTAL

0

Indice d'irritation cutanée primaire (1/24)
(Primary cutaneous irritation score)

Non Irritant (non irritant) : < 0.5

Légèrement irritant (slightly irritant) : 0.5 -- 2

Company Sanitized. Does not contain TSCA CBI