

Study Sponsor:	ATOCHEM
Issue Date:	30-May-84
Document Reference No.:	510 TAL

[REDACTED]
Dermal Irritation
Author(s): A. Kaysen

English Translation of Report Summary for
DuPont Chemical Solutions Enterprise
27-Jan-03

GENERAL CONCLUSIONS

The primary skin irritation induced by the product [REDACTED] was determined by topical application on the skin of New Zealand rabbits.

Skin reactions were noted in all the animals : they involved a slight erythema noted 1 hour after removing the bandage. 24 hours after application, only one animal still presented a slight erythema.

No edematous reaction was observed.

Under our experimental conditions, the product is considered as being a non-irritant.

10212
ETUDE N° 510 TAL

CONFIDENTIEL

[REDACTED]
EVALUATION DE L'IRRITATION
ET/OU DE LA CORROSION CUTANÉES
CHEZ LE LAPIN

Destinataire

Monsieur R. MILLISCHER

ICHEM

I.D.I./Service de Toxicologie

Box 22

91 PARIS LA DEFENSE

Le : 30.05.84

Auteur

A. KAYSEN

Company Sanitized. Does not contain TSCA CB

Cette étude a été réalisée en conformité avec le protocole établi avec la Société ATOCHEM et selon les règles de Bonne Pratique de Laboratoire (Good Laboratory Practice Regulations - Food and Drug Administration - USA - 1978-1980).

Les résultats mentionnés dans le rapport sont à considérer comme exacts, à l'exception d'éventuels détails mineurs ne pouvant être retenus comme ayant un impact sur la valeur des données originales ou sur l'interprétation des résultats.

Cette étude a été effectuée au Centre International de Toxicologie à Miserey, 27005 Evreux, France.

A. Kayser

A. KAYSEN Date : 30.05.84

Docteur en Pharmacie
Directeur de l'étude

**UNITE D'ASSURANCE DE QUALITE
COMPTE-RENDU**

Le protocole, la conduite de l'étude et le rapport ont été inspectés par l'Unité d'Assurance de Qualité du C.I.T. aux dates suivantes :

DATE	INSPECTION	DATE DU RAPPORT D'INSPECTION
09.03.84	Protocole	09.03.84
21.03.84	Etude	21.03.84
24.04.84	Rapport (1ère frappe)	24.04.84
30.05.84	Rapport (final)	30.05.84

Les inspections ont été effectuées en accord avec les procédures du C.I.T. et les Bonnes Pratiques de Laboratoire (Good Laboratory Practice Regulations - Food and Drug Administration - USA - 1978-1980).

LE RESPONSABLE DE L'UNITE D'ASSURANCE
DE QUALITE



H. RAULT

Date : 30.05.84

SCIENTIFIQUES PARTICIPANT A CETTE ETUDE

Pharmacie

M. H. Read

M.H. READ Date : 30.05.84
Pharmacien Biologiste

Tolérance locale

A. Kayser

A. KAYSEN Date : 30.05.84
Docteur en Pharmacie

SOMMAIRE

<u>CONCLUSION GENERALE</u>	1
<u>INTRODUCTION</u>	2
<u>PROCEDURES EXPERIMENTALES</u>	3
I. <u>ANIMAUX ET LEUR ENVIRONNEMENT</u>	3
1. Animaux	3
2. Hébergement	4
3. Alimentation et boisson	4
II. <u>PRODUIT</u>	6
III. <u>TRAITEMENT</u>	6
1. Préparation des animaux	6
2. Modalités de traitement	6
3. Début du traitement	7
IV. <u>DESCRIPTION DES REACTIONS OCULAIRES ET EVALUATION DE L'IRRITATION ET/OU DE LA CORROSION CUTANÉES</u>	8
V. <u>EVALUATION ET INTERPRETATION DES RESULTATS</u>	8
<u>ARCHIVES</u>	9
<u>RESULTATS</u>	10
<u>Evaluation de l'irritation primaire cutanée</u>	11
<u>ANNEXE</u>	12
<u>Protocole et avenants</u>	13

CONCLUSION GENERALE

L'irritation primaire cutanée induite par le produit [REDACTED] a été déterminée après application topique sur la peau du lapin Néo-Zélandais.

Des réactions cutanées sont notées chez tous les animaux : elles se sont traduites par un léger érythème noté 1 heure après avoir enlevé le pansement. 24 heures après l'application, seul un animal présente encore un léger érythème.

Aucune réaction oedémateuse n'est observée.

Dans nos conditions expérimentales, le produit est considéré comme **non irritant**.

INTRODUCTION

A la demande de la Société ATOCHEM, nous avons procédé à l'évaluation de l'irritation et/ou de la corrosion cutanées chez le lapin du produit dénommé [REDACTED]

La méthodologie suivie dans le protocole tient compte de la recommandation parue pour le contrôle des produits chimiques publiée le 12 mai 1981 par l'OCDE, ligne directrice n° 404, et aux bonnes Pratiques de Laboratoire, (OCDE/Paris 1981).

PROCEDURES EXPERIMENTALES

Les modalités expérimentales décrites ci-après ne sont que des extraits des procédures standards en vigueur au Centre au moment de l'étude.

I. ANIMAUX ET LEUR ENVIRONNEMENT

1. Animaux

Six lapins mâles Néo-Zélandais, souche Hy/Cr, reçus du Centre d'Elevage Charles River France (76410 Saint Aubin les Elbeuf, France) sont utilisés pour cette étude.

A leur arrivée au Centre International de Toxicologie, les animaux sont acclimatés dans les locaux expérimentaux pendant une période de 8 jours, durant laquelle ils sont observés tous les jours.

Un traitement prophylactique systématique est entrepris afin d'éviter tout risque de multiplication coccidienne éventuelle qui pourrait être occasionnée lors d'un stress (transfert, changement de lieu d'hébergement, etc.). Les quatre premiers jours, on additionne à l'eau de boisson, une solution de Mucoxid à la dose de 140 mg/kg de poids corporel par jour (Vêda-Cogla, 45140 Saint Jean de la Ruelle, France), préparée extemporanément.

En début d'étude, les animaux ont un poids moyen de 2,36 kg $\pm$ 0,99 kg.

Ils sont identifiés individuellement au moyen d'une médaille métallique (Chevillot, 75003 Paris, France) sertie dans le pavillon de l'oreille.

.../...

2. Hébergement

L'étude est effectuée dans une animalerie de type conventionnel, climatisée. Les conditions de maintenance sont les suivantes :

- . Température : $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$
- . Hygrométrie : $50 \% \pm 20 \%$ d'humidité relative
- . Nyctémère : lumière/obscurité : 12 h/12 h

La température et l'hygrométrie sont enregistrées au niveau de l'animalerie. L'air non recyclé est filtré par des filtres de type absolu retenant les particules de taille supérieure à 0,3 micron.

Les animaux sont hébergés individuellement en cage en polystyrène (Iffa-Crédo, 69210 Saint Germain sur l'Arbresle, France) aux dimensions suivantes : 0,32 x 0,35 x 0,55 m.

Les cages sont équipées d'une mangeoire et d'un biberon. Elles sont nettoyées trois fois par semaine. Les biberons sont changés tous les matins.

3. Alimentation et boisson

Les animaux ont à leur disposition un aliment présenté sous forme de granulés Rabbit Diet SQC (Special Diets Services Ltd, Witham, Essex, England).

Il est fourni ad libitum pendant toute la durée de l'étude.

L'analyse des principaux contaminants de l'alimentation (pesticides, métaux lourds, mycotoxines et autres) est donnée par le fournisseur.

L'eau est filtrée sur membrane Millipore 0,22 micron (Millipore, 67120 Molsheim, France) et fournie ad libitum pendant l'étude. Elle est distribuée dans des biberons en polypropylène munis d'un bouchon en caoutchouc et d'un embout en acier inoxydable.

L'analyse bactériologique de l'eau de boisson est effectuée régulièrement (laboratoire d'analyses, rue Victor Hugo, 27000 Evreux, France), ainsi que l'analyse chimique et des principaux contaminants (laboratoire municipal, 76000 Rouen, France).

II. PRODUIT

Le produit dénommé [REDACTED]

[REDACTED] Il a été reçu au C.I.T., le 15.02.1984, un flacon en matière plastique de 500 ml environ, sous le [REDACTED]

III. TRAITEMENT

1. Préparation des animaux

La veille du traitement, les flancs de chaque animal sont tondus sur une surface de peau suffisante avec une tondeuse électrique (Oster, peigne 40 - Laboratoire Méré, 45000 Orléans, France). Seuls sont retenus pour l'étude les animaux présentant une peau parfaitement exempte de toute trace macroscopique d'irritation au moment de l'application, et parfaitement glabre afin que le produit soit toujours en contact avec la peau.

2. Modalités de traitement

0,5 ml de produit est appliqué sur une surface de 6 cm² du flanc droit de chaque animal à l'aide d'une seringue en matière plastique de 1 ml graduée en 0,01 ml (Térumo, Polylabo, 67023 Strasbourg, France) et d'un carré de gaze hydrophile Codex afin d'éviter toute perte de substance. Le produit et le carré de gaze sont maintenus en contact avec la peau au moyen d'un pansement semi-occlusif : ruban adhésif (laboratoire de Pansements et d'hygiène, 21300 Chenove, France) appliqué sur une bande de gaze (Tubegaze, Scholl France, 95205 Sarcelles, France).

Le flanc gauche sert de témoin.

Le produit est laissé en contact avec la peau pendant 4 heures.

Ensuite les pansements sont enlevés et le surplus de produit n'ayant pas pénétré est enlevé au moyen d'une compresse de gaze imbibée d'eau distillée, stérile et apyrogène pour préparations injectables, lot n° 1134 (Biosédra, 92240 Malakoff, France). Les animaux sont ensuite replacés dans leur cage individuelle. Ils portent chacun un collier en matière plastique afin d'éviter le lècheage du produit (pendant le traitement et jusqu'à la fin de l'étude).

3. Début du traitement

21.03.1984 (J 0)

Une administration unique est effectuée le matin à 10 h 30. Elle est suivie d'une période d'observation des animaux de 3 jours.

IV. DESCRIPTION DES REACTIONS CUTANÉES ET EVALUATION DE L'IRRITATION PRIMAIRE ET/OU DE LA CORROSION CUTANÉES

Les lésions érythémateuses et oedémateuses sont évaluées 1 heure après enlèvement du pansement semi-occlusif, puis 24, 48, et 72 heures plus tard au moyen de l'échelle numérique suivante :

Erythème et formation d'escarres :

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

Formation d'oedème :

- . Pas d'oedème 0
- . Très léger oedème (à peine visible) 1
- . Léger oedème (contours bien définis, gonflements apparents) . 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

V. EVALUATION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Les résultats obtenus sont évalués en fonction de la nature et de la réversibilité des réponses observées en tenant compte de l'ensemble des réactions individuelles des animaux traités.

A R C H I V E S

- . le protocole et ses avenants éventuels,
- . toutes les données originales,
- . la correspondance,
- . le rapport d'étude (final) et avenants éventuels,

sont conservés dans les archives du Centre International de Toxicologie à Miserey, 27005 Evreux (France) pendant 10 ans après la fin de l'étude in vivo. Au terme de cette période, les archives de l'étude sont, au choix du laboratoire mandant, soit transférées en ses locaux, soit détruites.

R E S U L T A T S

L'application du produit [REDACTED] entraîne sur le flanc des animaux des réactions cutanées érythémateuses.

Une heure après avoir enlevé le pansement, les six animaux présentent un érythème à peine visible.

Ces lésions sont réversibles, un seul animal sur 6 présente encore, au temps 24 heures, un léger érythème.

Aucune réaction oedémateuse n'est observée.

EVALUATION DE L'IRRITATION PRIMAIRE CUTANEE

	Numéros des lapins	Temps J 0 (1 heure)	Temps J 1 (24 heures)	Temps J 2 (48 heures)	Temps J 3 (72 heures)
Erythème	01	1	1	0	0
	02	1	0	0	0
	03	1	0	0	0
	04	1	0	0	0
	05	1	0	0	0
	06	1	0	0	0
Oedème	01	0	0	0	0
	02	0	0	0	0
	03	0	0	0	0
	04	0	0	0	0
	05	0	0	0	0
	06	0	0	0	0

ANNEXE

Company Sanitized. Does not contain TSCA CBI

PROTOCOLE ET AVENANTS

CIT

centre international de toxicologie

MISEREY BP 563 27005 EVREUX CEDEX FRANCE TEL (32) 37.00.94 TELEX 172046 F

Etude n° : 510 TAL

2.

I. INTRODUCTION

Le présent protocole est conforme aux normes OCDE concernant l'évaluation de l'irritation et/ou de la corrosion cutanées, d'un produit chimique, publiées le 12 mai 1981 (OCDE Guideline for testing chemicals, n° 404 : acute dermal irritation/corrosion), et aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (normes OCDE for Good Laboratory Practice), Paris, 1981.

II. PRINCIPLE

Le produit à tester est appliqué en une seule dose sur la peau de quelques lapins, chaque lapin étant son propre témoin.
Le degré d'irritation est lu et chiffré à l'intervalle de temps défini.

Miserey, le 22 février 1984

PROTOCOLE D'ETUDE NON CLINIQUE

ETUDE N° : 510 TAL

Produit

[REDACTED]

Objet de l'étude

: Evaluation de l'irritation et/ou la corrosion cutanées chez le lapin (selon la norme O.C.D.E. n° 404).

Laboratoire

: ATOCHEM

Adresse

: Cédex 22
92091 PARIS LA DEFENSE

Moniteur de l'étude : Monsieur R. MILLISCHER

Directeur de l'étude : Agnès KAYSEN (Docteur en Pharmacie)

IFM Recherche

CHIMIE ORGANIQUE ET ANALYSE ORGANIQUE
CHIMIE ORGANIQUE ET ANALYSE ORGANIQUE
CHIMIE ORGANIQUE ET ANALYSE ORGANIQUE

III. PRODUIT

1. Substance

a. Dénomination

nom chimique

dénomination commune

; tensioactif fluoré amphotère

b. Date de réception à C.I.I. : 15.02.84

c. N° de lot

d. Certificat d'analyse (date et qualité du signataire) : —

e. Apparence

f. Stabilité et conditions de stockage :

à conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité

g. Caractéristiques physiques :

Solubilité :

Densité :

Pureté :

Point d'ébullition

h. Présentation d'échantillon

habituels à la manipulation de tout produit

chimique

J'atteste en cas de contamination

- peu à l'usage abondant à l'eau et au savon
- yeux + lavage immédiat, abondant et prolongé à l'eau

Etude n° : 510 TAL

4.

IV. ANIMAUX

• Espèce, race, souche, sexe
Lapins albinos mâles, Néo-Zélandais, Hy/CR

• Raison de ce choix

Espèce recommandée par les différentes législations en vigueur pour type d'étude

• Poids des animaux en début d'expérimentation
2,5 kg environ

• Période d'acclimatation

7 jours minimum

• Origine

Charles River France (76410 Saint Aubin les Elbeuf, France)

• Nombre total et identification dans l'étude

6 animaux numérotés de 01 à 06, individuellement identifiés au moyen d'une médaille métallique sertie à l'oreille.

V. CONDITIONS DE STABILISATION DES ANIMAUX

1. Unités animales

• Température : $20^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$

• Hygrométrie relative : $50\% \pm 20\%$

• Nyctémère éclaircissement/obscurité : 12 h/12 h

2. Cages et nombre d'animaux par cage

Cages en polystyrène ou acier inoxydable.

1 / cage

3. Aliment (ad libitum)

Rabbit Diet SQC (Special Diets Services Limited, Witham, Essex, U.K.)

4. Boisson (ad libitum)

Eau potable filtrée sur membrane millipore 0,22 micron et distribuée dans des flacons en polypropylène avec pipette en acier inoxydable et bouchon caoutchouc.

Analyse microbiologique de l'eau effectuée par le laboratoire d'analyses médicales (rue Victor Hugo, 27000 Evreux, France).

Analyse chimique effectuée par le laboratoire municipal (76000 Rouen, France).

VI. MODALITES EXPERIMENTALES

1. Durée de l'étude

La durée de l'étude doit être suffisante pour pouvoir observer des effets de réversibilité ou d'irréversibilité. Elle ne doit pas, normalement, excéder 14 jours après l'application du produit.

2. Préparation des animaux

La veille de l'application du produit, les flancs des animaux sont tondus sur une surface de peau suffisante avec une tondeuse électrique. Seuls sont retenus les animaux présentant une peau parfaitement saine exempte de toute trace macroscopique d'irritation au moment du traitement et parfaitement glabre afin que le produit à étudier soit toujours en contact avec la peau.

3. Dose et préparation du produit

0,5 ml pour un produit liquide, appliqué tel que

Les acides d'un pH inférieur à 2 et les bases d'un pH supérieur à 11,5 ne doivent pas être testés.

Pour les produits dont on connaît les effets toxiques par voie dérmique, il n'est pas nécessaire de faire l'étude.

4. Application du produit

Le produit est appliqué sur le flanc droit sur une surface de peau de 6 cm² environ, que l'on recouvre ensuite d'un carré de gaze hydrophile Codex.

Le flanc gauche sert de témoin.

Pour les produits liquides et pâteux, il peut être préférable d'appliquer le produit sur la gaze hydrophile que l'on applique ensuite sur la peau.

Le produit et le carré de gaze sont maintenus en contact avec la peau, au moyen d'un pansement semi-occlusif : sparadrap médical hypoallergique aéré appliqué sur une bande de gaze.

Le produit est laissé en contact avec la peau pendant 4 heures, les animaux étant placés, pendant ce temps, dans des boîtes à contention. Après ces 4 heures de contact, les pansements sont enlevés. Si nécessaire, le surplus de produit n'ayant pas pénétré est enlevé avec une compresse de gaze imbibée d'eau distillée ou du solvant approprié en prenant soin de ne pas altérer la peau et de ne pas modifier la réponse cutanée si elle existe. Les animaux sont ensuite replacés dans leur cage individuelle.

5. Examens cutanés macroscopiques

L'irritation primaire cutanée est évaluée 1 heure après enlèvement du pansement semi-occlusif et des carrés de gaze hydrophile, puis 24, 48 et 72 heures plus tard.

Si aucun signe d'irritation cutanée ne persiste après 72 heures, l'étude est terminée.

Sinon, prolonger la période d'observation pour déterminer s'il y a réversibilité ou irréversibilité des lésions cutanées.

Tout comportement anormal de l'animal doit être décrit.

VII. DESCRIPTION DES REACTIONS CUTANÉES ET EVALUATION DE L'IRRITATION PRIMAIRE CUTANÉE ET/OU DE LA CORROSION

L'évaluation de l'irritation primaire cutanée est effectuée pour chaque animal au moyen de l'échelle numérique suivante :

Erythème et formation d'escarres :

• Pas d'érythème	0
• Très léger érythème (à peine visible)	1
• Erythème bien visible	2
• Erythème moyen à grave	3
• Erythème grave (rouge pourpre) avec formation de légères escarres (lésions profondes)	4

Formation d'œdème :

• Pas d'œdème	0
• Très léger œdème (à peine visible)	1
• Léger œdème (contours bien définis, gonflements apparents)	2
• Oedème moyen (épaisseur d'environ 1 mm)	3
• Oedème grave (épaisseur supérieure à 1 mm et surface supérieure à zone d'application)	4

VIII. EVALUATION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

La valeur des résultats obtenus est évaluée en fonction de la nature et de la réversibilité (ou irréversibilité) des réponses observées en tenant compte de l'ensemble des réactions individuelles des animaux traités.

IX. AVENANTS AU PROTOCOLE

Les modifications au protocole seront faites sous forme d'avenants après information et discussion entre le Directeur de l'étude et le Moniteur de l'étude du laboratoire demandeur.

Protocole et avenants seront inclus dans le rapport final de l'étude.

X. ASSURANCE DE QUALITE

Pendant le déroulement de l'étude, des inspections périodiques sont réalisées en accord avec les recommandations des bonnes pratiques de laboratoire (Good Laboratory Practice Regulations - Food and Drug Administration, U.S.A., 1978-1980). Le rapport d'étude est audité par l'Unité d'Assurance de Qualité au C.I.T. selon les procédures standards de celle-ci.

XI. ARCHIVES

Les documents :

- le protocole et ses avenants éventuels,
- toutes les données originales,
- la correspondance,
- le rapport d'étude (final) et avenants éventuels,

sont conservés dans les archives du Centre International de Toxicologie à Miserey, 27005 Evreux (France) pendant 10 ans après la fin de l'étude in vivo. Au terme de cette période, les archives de l'étude sont, au choix du laboratoire mandant, soit transférées en ses locaux, soit détruites.

XII. QUANTITE TOTALE DE PRODUIT NECESSAIRE

50 ml ou 50 g.

XIII. RAPPORT

- Le rapport est prévu dans le mois qui suit l'autopsie des animaux.
- Nombre d'exemplaires souhaité : 4

XIV. PLANIFICATION

- Date de début d'étude : 1er trimestre 1984
- Sous réserve de la réception de ce protocole approuvé et signé, ainsi que la quantité de produit nécessaire à la réalisation de la totalité de l'étude.

Pour C.I.T. / Le Directeur
approuvé, date : 24/9/84

Le Mandant
approuvé, date : 1-3-8

R. GLOMOT

Le Directeur du Département
Toxicologie
approuvé, date :

B. HUNTER

Le Directeur de l'étude
approuvé, date : 23 janvier 1984

A. KAYSEN

L'Assurance de Qualité*
approuvé, date : 09.03.84

H. RAULT QAR 84-204

*Approbation après réception du protocole complété

CIT

AVENANT AU PROTOCOLE

ETUDE : 510 TAL

LABORATOIRE : ATOCHEM

PRODUIT : [REDACTED]

REFERENCE DE L'AVENANT : 01

III. PRODUIT

- d. Certificat d'analyse (date et qualité du signataire) :
Le Sponsor n'a pas pu nous fournir de certificat d'analyse.

AVENANT AU PROTOCOLE

ETUDE : 510 TAL

LABORATOIRE : ATOCHEM

PRODUIT : [REDACTED]

REFERENCE DE L'AVENANT : 02

VI. MODALITES EXPERIMENTALES

4. Application du produit

Afin d'éviter que les animaux ne se cassent les reins, ils n'ont pas été placés en boîte à contention : ils portent chacun un collier en matière plastique.

Directeur
R. GLOMOT

date : 13 04 84

signature : [Signature]

Unité d'Assurance de Qualité
H. RAULT

date : 11 04 84

signature : [Signature]

Directeur
R. GLOMOT

date : 11/15/84

signature : [Signature]

Unité d'Assurance de Qualité
H. RAULT

date : 05 05 84

signature : [Signature]