

# NEUROKAL

## ABSCHLUSSBERICHT

### **Akute Hautreizbarkeit an Kaninchen (OECD Nr. 404)**

Eine von 4 Kopien

Identifikationsnummer: 152/27/99-L

Beginn der Studie: 30.04.1999

Ende der Studie: 30.06.1999

**Inhalt:**

	Seite
Erklärung	3
1. Einführung	4
2. Material und Methode	5
2.1. Zeitplan der Studie	5
2.2. Allgemeine Angaben über das getestete Präparat	5
2.3. Testsystem	6
2.4. Durchführung des Experiments	6
3. Ergebnisse	7
4. Zusammenfassung	8
5. Archivierung	8
6. Verteiler	8

**Erklärung**

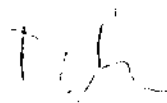
**Das getestete Präparat: Neurokal**

**Studienart: Akute Hautreizbarkeit an Kaninchen**

**Beginn der Studie: 30.04.1999**

Hiermit erklärt der Unterzeichnende, daß alle in diesem Bericht genannten Arbeiten unter seiner Aufsicht als Studienleiter nach gültigen Standards und im Einklang mit einem genehmigten Arbeitsplan durchgeführt wurden. Der Bericht bringt richtige und genaue Angaben über die gewonnenen Ergebnisse.

30.06.1999

  
Dr. rer. nat. Aleš Brejcha, CSc.  
Studienleiter

## **1. Einführung**

Die akute Hautreizbarkeit des getesteten Präparats Neurokal wurde nach Standardmethoden unter Berücksichtigung der OECD Richtlinien Nr. 404 (Guidelines for Testing of Chemicals vom 17.07.1992) an 3 Kaninchen getestet.

Testanlage:	<b>VÚFB, a. s. Pardubice Výzkumná 421</b>
Leiter der Testanlage:	<b>Dr. rer. nat. Jiří Marhan, CSc. *</b>
Studienleiter:	<b>Dr. rer. nat. Aleš Brejcha, CSc. *</b>
Teilversuchsleiter:	<b>Dipl. - Ing. Lukáš Jebavý, CSc. VÚFB,a.s. Konárovice</b>
Auftraggeber:	<b>Karl-Heinz Förster KALDES BIOPHARM GmbH Schillerstrasse 10 95703 Plößberg</b>
Testname:	<b>Akute Hautreizbarkeit an Kaninchen</b>
Getestetes Präparat:	<b>Neurokal</b>
Testsystem:	<b>Kaninchen</b>
GLP - Inspektor:	<b>Dr. rer. nat. Dana Gandalovičová, CSc. *</b>
Veterinäraufsicht:	<b>Dr. vet. Viktor Struhár VÚFB, a.s., Konárovice</b>
Archivierung:	<b>Zentralarchiv, VÚFB, a.s. Pardubice, Výzkumná 421 mindestens 10 Jahre</b>

\* VÚFB, a.s., Pardubice, Výzkumná 421

## **2. Material und Methode**

### **2.1. Zeitplan der Studie**

Beginn der Studie: 30.04.1999  
Beginn der experimentellen Versuche: 03.05.1999  
Ende der experimentellen Versuche: 07.05.1999  
Ende der Studie: 30.06.1999

### **2.2. Allgemeine Angaben über das getestete Präparat**

Name: Neurokal

Beschreibung: weiße Salbe

Identifikation: PZN 0503190

Reinheit: 99,8 %

Stabilität des getesteten Präparats: 24 Monate

Stabilität der getesteten Medikamentform: 24 Monate

Hinweise zur Aufbewahrung des getesteten Wirkstoffs:  
aufbewahren bei 10 - 24 °C

Hinweise zur Aufbewahrung der getesteten Medikamentform:  
aufbewahren bei 10 - 24 °C

Sicherheitsmaßnahmen: keine besonderen Maßnahmen erforderlich

Kontrollstoff: Vaselinum album, Nr. 30506-1998,  
Lachema a.s., Neratovice

### 2.3. Testsystem

Testsystem:	Kaninchen, weiß, Neuseelandrasse
Lieferant:	Zucht VÚFB, a.s., Konárovice
Qualität:	konventionell
Anzahl der Tiere:	4 Weibchen und 2 Männchen
Alter der Tiere bei der Lieferung:	3 - 5 Monate
Alter der Tiere am Anfang des Experiments:	3 - 5 Monate
Gewicht der Tiere am Anfang des Experiments:	3000 - 4310 g
Identifikation:	individuelle Tätowierung, individuelle Käfignummer
Akklimatisation:	14 Tage
Haltung:	individuelle Metallkäfige
Lufttemperatur:	22 +/- 2 °C
Relative Luftfeuchtigkeit:	50 - 70 %
Lichtabwechslung:	12/12
Diät:	Standardfuttermischung mit der Bezeichnung KKK/O, ad libitum
Lieferant:	J. Ondra, Krakovany
Wasser:	Trinkwasser ad libitum

### 2.4. Durchführung des Experiments

Das Präparat wurde ein einziges Mal auf die Haut von 6 Versuchskaninchen auf einer Fläche von zirka 6 cm<sup>2</sup>, seitlich, links von der Wirbelsäule, appliziert. Auf der rechten Seite wurde Vaselinum album zur Kontrolle angewandt. Die Applikationsstellen wurden 72 Stunden vor Versuchsbeginn rasiert. Die Hautveränderungen wurden 96 Stunden lang beobachtet. Die Hautreizung wurde ausgewertet und in die Tabelle 1 eingetragen.

Tab. Nr. 1: Auswertung des Hautreaktion

<u>Intensität des Rötung</u>	Grad
Kein Erythem	0
Sehr schwaches Erythem	1
Gut sichtbares Erythem	2
Starkes Erythem	3
Sehr starkes Erythem mit Krusten oder Nekrosen	4
Maximalwert - 4	
 <u>Ödembildung</u>	
Kein Ödem	0
Sehr schwaches Ödem	1
Leichtes Ödem (die Fläche nach der Applikation deutlich vergrößert)	2
Gut sichtbares Ödem (die Applikationsfläche schwillt ungefähr 1 mm an)	3
Starkes Ödem (die Applikationsfläche schwillt mehr als 1 mm an oder das Ödem tritt über die Applikationsfläche hinaus)	4
Maximalwert - 4	

### 3. Ergebnisse

Die ermittelten Werte sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt. Nach der Applikation des Präparats wurde bei allen Tieren nach einer Stunde eine schwache Rötung der Haut festgestellt, die nach und nach zurückging. Es gab eine Ausnahme beim Tier F54, bei dem noch 24 Stunden nach der Applikation ein gut sichtbares Erythem beobachtet werden konnte. 72 Stunden nach der Applikation war ein schwaches Erythem nur noch bei zwei Tieren sichtbar, das jedoch nach 96 Stunden verschwand. Bei keinem der Kaninchen wurde ein Ödem verzeichnet.

Tab. Nr. 2 Neurokal – Intensität der Rötung (Grad 0 - 4)

Kaninchen Nr.	Gewicht (in Gramm)	Geschlecht M=Männchen F=Weibchen	Stunden				
			1	24	48	72	96
50	3510	M	1	1	1	1	0
52	3370	F	1	0	0	0	0
54	3000	F	1	2	1	1	0
55	3810	F	1	0	0	0	0
56 <sup>1</sup>	4090	M	1	1	0	0	0
57	4310	F	1	0	0	0	0

Tab. Nr. 3 Neurokal – Ödembildung (Grad 0 - 4)

Kaninchen Nr.	Gewicht (in Gramm)	Geschlecht M=Männchen F=Weibchen	Stunden				
			1	24	48	72	96
50	3510	M	0	0	0	0	0
52	3370	F	0	0	0	0	0
54	3000	F	0	0	0	0	0
55	3810	F	0	0	0	0	0
56	4090	M	0	0	0	0	0
57	4310	F	0	0	0	0	0

#### **4. Zusammenfassung**

Die Applikation des getestetes Präparats auf die Haut hat ein schwaches Erythem hervorgerufen, das nach und nach zurückging und innerhalb von 96 Stunden ganz verschwand. Nach der Applikation des getestetes Präparats wurde kein Hautödem beobachtet.

#### **5. Archivierung**

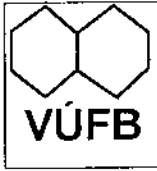
Der Studienplan, der Schlußbericht, die Originaldokumentation und weitere schriftliche Unterlagen in Bezug auf das getestete Präparat werden im Archiv A aufbewahrt, die Dokumentation auf Computermedien in Archiv B, die Referenzprobe des getesteten Materials im Archiv D. Die genannten Archive sind Bestandteile des Zentralarchivs GLP bei VÚFB, a.s. in Pardubice.

#### **6. Verteiler**

Der Abschlussbericht in tschechischer und deutscher Sprache (beide Versionen je 4 Kopien) wird wie folgt verteilt:

Auftraggeber	2 Exemplare
Leiter des Testanlage	1 Exemplar
Zentralarchiv GLP, VÚFB, a.s. Pardubice	1 Exemplar





**VÚFB, a.s.**

Výzkumná 241  
33 51 Pardubice  
Czech Republic

---

## STATEMENT OF QUALITY ASSURANCE UNIT

**Study : Skin Irritation in Rabbits**

Identification No. : 152/27/99-L

Study director : Dr. A. Brejcha

Date of the final report : 30.06.1999

Quality of testing was inspected by D. Gandalovičová, M.Sc.,Ph.D.

Type of inspections	Dates ( day/month/year )	
	of inspections	of reporting
In-process phase	4.05.1999	5.05.1999
Reporting phase	29.06.1999	29.06.1999

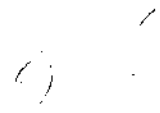
---

The present study was conducted in compliance with the following Good Laboratory Practice regulations :

- US Food and Drug Administration, Good Laboratory Practice Regulations 21 CFR Part 58, December 22, 1978
- OECD Principles of Good Laboratory Practice, C(97) 186 ( Final )

The Quality Assurance Unit of VÚFB certified that a quality control process was applied during the study and on the present report. This report constitutes a true and faithful record of the procedures undertaken and the results obtained in the performance of the study.

Date : 30.06.1999

  
Dana Gandalovičová, M.Sc.,Ph.D.

Quality Assurance Unit

# STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 PRAHA 10

tel. (+420 2) 673 11 275, fax (+420 2) 7173 2377, e-mail: sukl@sukl.cz

## CERTIFIKÁT SPRÁVNÉ LABORATORNÍ PRAXE CERTIFICATE OF GOOD LABORATORY PRACTICE

Tímto je potvrzeno, že v testovacím zařízení

It is hereby certified that the test facility

VÚFB a.s., pobočka Pardubice  
Výzkumná ul. 421  
533 51 Pardubice

IČO: 60193115

dne 10.-12. 11. 1998

byla provedena inspekce Státního ústavu  
pro kontrolu léčiv kontrola podmínek dodržování  
Zásad správné laboratorní praxe podle  
OECD [C(97)186/Final].

Tímto je potvrzeno, že laboratorní studie na tomto  
pracovišti jsou prováděny podle Zásad správné  
laboratorní praxe.

on 10.-12.11. 1998

was (were) inspected by inspectors of State  
Institute for Drug Control regarding compliance  
with the OECD Principles of Good Laboratory  
Practice [C(97)186/Final].

It is hereby certified that studies in this test  
facility are conducted in compliance with the  
Good Laboratory Practice.

Poř. č. C/SLP/54

Rozsah činnosti:

Scope of activities:

Krátkodobé, dlouhodobé a genetické toxikologické studie; Autoradiografické studie; Studie biodistribuce u zvířat za použití radionuklidů

Short term, long term and genetic toxicological studies; Autoradiographic studies; Biodistribution studies using radionuclides

Certifikát vydán dne: 30.12.1998

Date of issue: 30.12. 1998

Doc. RNDr. Martin Valchář, CSc.  
Chief of the Inspection Division

MUDr. Milan Šmíd, CSc.  
Director of the Institute