

Prüfung auf Hautverträglichkeit
(Akute dermale Irritation)
mit
Polyester Folie,
beschichtet mit Titan Shield® TA2202

Bericht

Version: Endfassung

Datum: 20.12.2011

BSL BIOSERVICE Projekt Nr.: 115075

Auftraggeber:

NADICO Technologie GmbH

Haus-Gravener-Str. 155

40764 Langenfeld

Deutschland

- Auszugsweise Wiedergabe dieses Berichtes nur mit schriftlicher Genehmigung der BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH. -
- Die Prüfergebnisse beziehen sich ausschließlich auf die Prüfgegenstände. -

BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH

Behringstrasse 6/8 · 82152 Planegg, Germany
Telefon +49(0)89-899 65 00 · Fax +49(0)89-899 65 011

e-mail: info@bioservice.com · www.bioservice.com

Geschäftsführer: Dr. Wolfram Riedel

Amtsgericht München, HRB 109 770

Erfüllung und Gerichtsstand München

NORD/LB Norddeutsche Girozentrale, BLZ 250 500 00, Kto. 151 328 523, Swift-BIC: NOLADE2HXXX, IBAN: DE76 2505 0000 0151 3285 23

Deutsche Bank München, BLZ 700 700 24, Kto. 9 407 750, Swift-BIC: DEUTDE33HAN, IBAN: DE52 7007 0024 0940 7750 00



Akkreditiert durch
Zentralstelle der Länder
für Gesundheitsschutz
bei Arzneimitteln
und Medizinprodukten
ZLG-P-986.96.01

1. Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Inhaltsverzeichnis	2
2. Tabellenverzeichnis	3
3. Überblick	4
3.1. Abkürzungen	4
3.2. Allgemeines	6
3.3. Zeitlicher Ablauf	6
4. Unterschriften	7
5. Qualitätssicherung	8
5.1. Prüfrichtlinien	8
5.2. Archivierung	8
6. Zusammenfassung	9
6.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	9
6.2. Schlussfolgerung	9
7. Einleitung	10
7.1. Begründung für die Wahl des Prüfsystems	10
7.2. Begründung für die Wahl der Prüfmethode	10
8. Material und Methoden	11
8.1. Beschreibung des Prüfmusters	11
8.2. Vorbereitung des Prüfmaterials	11
8.3. Prüfsystem	11
8.3.1. Haltungsbedingungen	12
8.4. Vorbereitung der Tiere	12
8.5. Durchführung der Prüfung	12
8.6. Beobachtungszeitraum	13
8.7. Klinische Beobachtung	13
8.8. Auswertung der Ergebnisse	14
9. Ergebnisse	16
9.1. Auswertung	16
9.2. Gewichtsentwicklung	17
10. Schlussfolgerung	18
11. Verteiler	19
12. Referenzen	20
12.1. Interne BSL BIOSERVICE SOPs	20
12.2. Literatur und Richtlinien	20

2. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Bewertungssystem für auftretende Hautreaktionen	13
Tabelle 2: Kategorien zur Einstufung der Hautreaktion	15
Tabelle 3: Einzelergebnisse - Erythem	16
Tabelle 4: Einzelergebnisse - Ödem	17
Tabelle 5: Primärer Irritationsindex	17
Tabelle 6: Körpergewicht in kg	17

3. Überblick

3.1. Abkürzungen

ABS	Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymerisat
Art.	Artikel
BGBI.	Bundesgesetzblatt
C	Kontrolle
CC	kontrollkorrigiert
DIN	Deutsches Institut für Normung
Dipl.-Biol.	Diplom Biologe
EN	Europäische Norm
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
GLP	Good Laboratory Practice (gute Laborpraxis)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GV-SOLAS	Gesellschaft für Versuchstierkunde
IEC	International Electrotechnical Commission (Internationale Elektrotechnische Kommission)
ISO	International Organisation for Standardisation (Internationale Organisation für Normung)
n	Anzahl der Applikationsflächen
No.	number (Nummer)
Nr.	Nummer
NZW	New Zealand White (rabbit) (Weißer Neuseeländer)
OECD	Organisation of Economic Cooperation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
PII	Primary Irritation Index (primärer Irritationsindex)
PIS	Primary Irritation Score (primärer Irritationswert)
PIS _C	Primary Irritation Score (control) (primärer Irritationswert für Kontrolle)

PIS _{CC}	Primary Irritation Score (control corrected) <i>(kontrollkorrigierter primärer Irritationswert)</i>
PIS _T	Primary Irritation Score (test item) <i>(primärer Irritationswert für Prüfmuster)</i>
QS	Qualitätssicherung
S	Summe
SOP	Standard Operating Procedures <i>(Standardarbeitsanweisungen)</i>
SPF	spezifisch pathogen frei
T	test item
TVT	Tierärztliche Vereinigung für Tierschutz

3.2. Allgemeines

Sponsor:	NADICO Technologie GmbH Haus-Gravener-Str. 155 40764 Langenfeld Deutschland
Study Monitor:	Herr Lutz Gradewald
Prüfeinrichtung:	BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH Behringstraße 6/8 82152 Planegg Deutschland
BSL BIOSERVICE Projekt Nr.:	115075
Prüfmuster:	Polyester Folie, beschichtet mit Titan Shield® TA2202
Titel:	Prüfung auf Hautverträglichkeit (Akute dermale Irritation) mit Polyester Folie, beschichtet mit Titan Shield® TA2202
Prüfleiterin:	Dr. Daniela Stelter
Geschäftsleitung:	Dr. Wolfram Riedel Dr. Angela Lutterbach
Leiter der Qualitätssicherungseinheit:	Dipl.-Biol. Uwe Hamann

3.3. Zeitlicher Ablauf

Eingang des Prüfmusters:	13.10.2011
Beginn der experimentellen Phase:	13.11.2011
Ende der experimentellen Phase:	17.11.2011
Datum des Berichtes:	20.12.2011
Datum des englischen Berichtes:	20.12.2011

4. Unterschriften

Prüfleiterin

Dr. Daniela Stelter

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Daniela Stelter', written over a horizontal dotted line.

Datum: 20.12.2011

5. Qualitätssicherung

Diese Studie wurde in Anlehnung an die GLP-Grundsätze durchgeführt, übereinstimmend mit internen Qualitätssicherungsvorschriften.

Die Prüfeinrichtung BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH ist GLP-zertifiziert und nach 93/42/EWG, 90/385/EWG und DIN EN ISO/IEC 17025:2005 akkreditiert.

5.1. Prüfrichtlinien

Die Durchführung dieser Prüfung entsprach den internen BSL BIOSERVICE SOPs und den folgenden international anerkannten Richtlinien und Empfehlungen:

Biologische Beurteilung von Medizinprodukten

ISO 10993-1: 2009 "Evaluation and testing within a risk management process" [6]

ISO 10993-10: 2010 "Tests for irritation and skin sensitization" [7]

ISO 10993-12: 2007 "Sample preparation and reference materials" [8]

5.2. Archivierung

Folgende Aufzeichnungen werden im Archiv der BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH bis zum Ablauf von 12 Jahren nach Freigabe des Endberichts archiviert:

Kopie des Endberichts und Protokolle zu allen während der Studie erhobenen Rohdaten (alle Dokumentationsformulare und sonstigen Aufzeichnungen von Rohdaten, Ausdrücke von Geräten und Computern), sowie die den Auftrag betreffende Korrespondenz mit dem Auftraggeber.

6. Zusammenfassung

6.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Aufgrund der nachfolgenden Ergebnisse und gemäß ISO 10993-10 [7] wird das Prüfmuster in folgende Kategorie eingestuft: **Unwesentlich**

Gattung/Stamm:	NZW Kaninchen Crl: KBL (NZW)
Anzahl der Tiere:	3
Kontaktzeit:	4 Stunden
Dosierung:	direkte Applikation auf die Haut (Fläche: 2,5 cm x 2,5 cm)
Kontrolle:	Kompresse
Verband:	okklusiv [] halbokklusiv [X]
Zeitpunkt der zuerst beobachteten Reaktionen:	Es wurden keine Reaktionen beobachtet.
Zeitpunkt der zuletzt beobachteten Reaktionen:	Es wurden keine Reaktionen beobachtet.
Reversibilität der beobachteten Reaktionen:	Es wurden keine Reaktionen beobachtet.

Eine Stunde und 24, 48 und 72 Stunden nach Entfernen der Kompressen wurden alle Befunde aufgezeichnet und mit den Reaktionen an den Applikationsflächen, auf welchen die Kontrolle aufgebracht wurde, verglichen.

Der mittlere primäre Irritationsindex betrug 0.

Es wurden keine klinischen Zeichen von Toxizität beobachtet.

6.2. Schlussfolgerung

Anhand der Bedingungen der vorliegenden Prüfung kann die Aussage getroffen werden, dass das Prüfmuster Polyester Folie, beschichtet mit Titan Shield® TA2202 keine Hautreizung oder Hautkorrosion verursacht und daher in die niedrigste Reaktionskategorie eingestuft wird.

7. Einleitung

7.1. *Begründung für die Wahl des Prüfsystems*

Die Prüfung auf dermale Verträglichkeit erfolgt am Albinokaninchen, das sich bezüglich der Empfindlichkeit als bestgeeignetes Testmodell für diese Fragestellung erwiesen hat.

Durch einmalige Exposition kann abgeschätzt werden, welches irritierende Potential das Prüfmaterial aufweist.

7.2. *Begründung für die Wahl der Prüfmethode*

Zur Prüfung auf dermale Verträglichkeit gibt es derzeit kein validiertes *in vitro* Modell

8. Material und Methoden

8.1. Beschreibung des Prüfmusters

Das Prüfmuster und die betreffenden Angaben wurden vom Auftraggeber zur Verfügung gestellt. Alle Angaben zum Prüfmuster liegen in der Verantwortung des Auftraggebers und wurden von der Prüfeinrichtung nicht auf ihre Richtigkeit überprüft.

Name:	Polyester Folie, beschichtet mit Titan Shield® TA2202
Batch Nr.:	Lgr365
Sterilität:	unsteril
Lagerung:	bei Raumtemperatur
Materialtyp:	Synthetik Polymer (Polyester)
Verfallsdatum:	vom Auftraggeber nicht angegeben
Sicherheitsvorkehrungen:	Hygienische Routinemaßnahmen sind ausreichend, um die Gesundheit und die Sicherheit des Personals zu gewährleisten.

8.2. Vorbereitung des Prüfmaterials

Das Prüfmuster wurde auf die nötige Größe zugeschnitten und direkt auf die Haut appliziert.

8.3. Prüfsystem

Tierart/Stamm:	Gesunde New Zealand White Kaninchen Crl: KBL (NZW)
Züchter:	Charles River Deutschland, 97633 Sulzfeld, Deutschland
Geschlecht:	weiblich
Tieralter zu Beginn der Prüfung:	8 -9 Wochen
Tiergewicht zu Beginn der Prüfung:	> 2 kg
Anzahl der Tiere:	3

Die Tiere entstammen einer kontrollierten Zucht mit Vollbarrierehaltung (SPF) und wurden gem. § 9 (2) Nr. 7 TSchG [9] speziell für Versuchszwecke gezüchtet.

8.3.1. *Haltungsbedingungen*

- Teilbarrierehaltung in einem klimatisierten Raum
- Temperatur: 18 ± 3 °C
- Relative Luftfeuchtigkeit: $55 \pm 10\%$
- Kunstlicht, Hell-Dunkel-Rhythmus 12 : 12 Stunden
- Luftwechsel: mindestens 10 x / Stunde
- Fütterung ad libitum mit Altromin 2123 Alleinfutter für Kaninchen (Charge Nr. 0700) und autoklaviertem Heu
- Tränkung ad libitum mit Leitungswasser (Trinkwasserqualität, kommunale Rückstandsuntersuchung, regelmäßige mikrobiologische Kontrollen)
- Haltung in Kaninchenkäfigen aus ABS-Kunststoff, Bodenfläche 4200 cm²
- Zertifikate zu Futter, Wasser und Einstreu sind bei BSL BIOSERVICE archiviert.
- Angemessene Akklimatisierungsperiode (mindestens 5 Tage)

8.4. *Vorbereitung der Tiere*

Etwa 22 Stunden vor Testbeginn wurden die Tiere mit einer Tierschermaschine im Rückenbereich beidseits der Wirbelsäule geschoren. Mechanische Irritationen oder Verletzungen wurden dabei vermieden. In den Test kamen nur Tiere mit gesunder, intakter Haut.

8.5. *Durchführung der Prüfung*

Das Prüfmuster wurde bei drei weiblichen NZW Kaninchen auf einer Fläche von 2,5 x 2,5 cm auf beiden Seiten der Wirbelsäule direkt auf die Haut aufgebracht und jeweils mit einer Kompresse abgedeckt. Zur Fixierung der Kompressen wurde hypoallergenes Klebepflaster verwendet (3M™ Blenderm™ Medizinisches Pflaster 1525-2, 3M Health Care).

Analog der Applikation des Prüfmusters wurden zur intraspezifischen Kontrolle zwei Kompressen aufgebracht und ebenfalls mit hypoallergenem Klebepflaster fixiert.

Auf einer Seite des Tieres wurde das Prüfmuster kranial und die Kontrolle kaudal aufgebracht. Auf der anderen Seite des Tieres wurde genau gegenteilig verfahren, das Prüfmuster wurde kaudal und die Kontrolle kranial aufgebracht.

Die Applikationsflächen wurden mit einer elastischen Klebebinde abgedeckt (Acrylastic, Beiersdorf).

Die Kontaktzeit betrug 4 Stunden.

Am Ende der Kontaktzeit wurde die elastische Klebebinde entfernt und die Applikationsflächen wurden mit Permanentmarkern markiert.

Auftretende Hautreaktionen wurden anhand des in Tabelle 1 dargestellten Bewertungssystems eingestuft.

8.6. Beobachtungszeitraum

Die Tiere wurden nach Entfernen der Kompressen über einen Zeitraum von 72 Stunden beobachtet.

8.7. Klinische Beobachtung

Alle Tiere wurden auf Hautreaktionen (Erythem und Ödem) untersucht.

Auftretende Hautreaktionen wurden aufgezeichnet und anhand des in nachfolgender Tabelle dargestellten Bewertungssystems eingestuft.

Außerdem wurden alle Tiere während des Beobachtungszeitraums mindestens einmal täglich auf Anzeichen von Toxizität untersucht.

Tabelle 1: Bewertungssystem für auftretende Hautreaktionen

Erythem- und Schorfbildung	
Kein Erythem	0
Sehr leichtes Erythem (kaum wahrnehmbar)	1
Gut ausgeprägtes Erythem	2
Mittelgradiges bis schweres Erythem	3
Schweres Erythem (fleischrot) bis hin zu leichter Schorfbildung, die die Beurteilung des Erythems verhindert	4
Ödembildung	
Kein Ödem	0
Sehr leichtes Ödem (kaum wahrnehmbar)	1
Leichtes Ödem (gut ausgeprägte Ränder durch deutliche Erhebung)	2
Mäßiges Ödem (etwa 1 mm erhöht)	3
Schweres Ödem (mehr als 1 mm erhöht und über die Expositionsfläche hinausgehend)	4
Höchstmöglicher Irritations-Gesamtwert	8

8.8. Auswertung der Ergebnisse

Die Einzelbewertung für jedes Tier erfolgte gemäß obigem Bewertungssystem.

Gemäß ISO 10993-10 [7] gingen nur die 24-, 48- und 72-Stunden-Bewertung in die Berechnung ein.

Nach der 72-Stunden-Bewertung wurden alle Erythem- und Ödemwerte pro Prüfmuster wie auch pro Kontrolle addiert.

Um für jedes Tier den Einzelwert je Prüfmuster und die entsprechende Kontrolle zu berechnen (PIS), wurde jeder dieser Gesamtwerte durch 6 dividiert (3 Bewertungszeitpunkte x 2 Applikationsflächen Prüfmuster bzw. Kontrolle).

$$\text{PIS} = \frac{(\text{S } 24 + 48 + 72)}{n}$$

S = Summe der Irritationswerte 24, 48 und 72 Stunden nach Entfernen der Kompressen

n = Summe der Applikationsflächen

Für die Berechnung des primären Irritationsindex (PII) wurden zuerst die kontrollkorrigierten primären Irritationswerte (PIS_{CC}) jedes Tieres addiert. Danach wurde der so berechnete Gesamtwert durch die Anzahl der Tiere dividiert.

$$\text{PIS}_{\text{CC}} = \text{PIS}_{\text{T}} - \text{PIS}_{\text{C}}$$

CC = kontrollkorrigiert

T = Prüfmuster

C = Kontrolle

Das Prüfmuster wurde anhand der in Tabelle 2 aufgeführten Reaktionskategorien zur Einstufung der primären Irritation klassifiziert.

Tabelle 2: Kategorien zur Einstufung der Hautreaktion

Mittelwert (PID)	Reaktionskategorie
0,0 bis 0,4	unwesentlich
0,5 bis 1,9	leicht
2,0 bis 4,9	mäßig
5,0 bis 8,0	schwer

9. Ergebnisse

Nach einer Kontaktdauer von 4 Stunden verursachte das Prüfmuster auf der intakten Haut von drei NZW Kaninchen weder eine Hautreizung noch Hautkorrosion.

9.1. Auswertung

Einzelergebnisse siehe Tabellen 3 und 4.

Die Einzelwerte für jedes Tier wurden anhand des oben beschriebenen Bewertungssystems aufgezeichnet.

Der mittlere primäre Irritationsindex (PII) betrug **0** (siehe Tabelle 5).

Einstufung gemäß ISO 10993-10 [7]: **Unwesentlich**

Tabelle 3: Einzelergebnisse - Erythem

Irritation - Erythem											
Tier- nr.	Applikations- stelle	Stunden nach Entfernen der Kompresse								PIS	PIS cc
		1 h		24 h		48 h		72 h			
		r	l	r	l	r	l	r	l		
1	Prüfmuster	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	Prüfmuster	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	Prüfmuster	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

h = Stunde(n); r= rechts; l= links; PIS = primärer Irritationswert; cc = kontrollkorrigiert

Tabelle 4: Einzelergebnisse - Ödem

Irritation - Ödem											
Tier-nr.	Applikations-stelle	Stunden nach Entfernen der Kompresse								PIS	PIS cc
		1 h		24 h		48 h		72 h			
		r	l	r	l	r	l	r	l		
1	Prüfmuster	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	Prüfmuster	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	Prüfmuster	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Kontrolle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

h = Stunde(n); r = rechts; l = links; PIS = primärer Irritationswert; cc = kontrollkorrigiert

Tabelle 5: Primärer Irritationsindex

Kontrollkorrigierter primärer Irritationswert (24 – 72 Stunden)			
Tier-nummer	Erythem	Ödem	Gesamtwert Erythem/ Ödem
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
Primärer Irritationsindex:			0

Es wurden keine sonstigen Hautveränderungen an den Applikationsflächen beobachtet.

Es wurden keine Zeichen von Toxizität beobachtet.

9.2. Gewichtsentwicklung

Alle Tiere zeigten während des Beobachtungszeitraums die erwartete Körpergewichtsentwicklung (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Körpergewicht in kg

	Tier Nr. 1	Tier Nr. 2	Tier Nr. 3
Studienbeginn (Gewicht in kg)	2,4	2,4	2,5
Studienende (Gewicht in kg)	2,6	2,5	2,5

10. Schlussfolgerung

Anhand der Bedingungen der vorliegenden Prüfung kann die Aussage getroffen werden, dass das Prüfmuster Polyester Folie, beschichtet mit Titan Shield® TA2202 keine Hautreizung oder Hautkorrosion verursacht und daher in die niedrigste Reaktionskategorie eingestuft wird.

11. Verteiler

1 Original auf Deutsch (Papier):	Auftraggeber
1 Original auf Englisch (Papier):	Auftraggeber
1 Kopie auf Deutsch (Papier):	BSL BIOSERVICE
1 Kopie auf Englisch (Papier):	BSL BIOSERVICE

12. Referenzen

12.1. Interne BSL BIOSERVICE SOPs

Standard Operating Procedures (SOP) No. 11-2-1

12.2. Literatur und Richtlinien

- [1] Chemikaliengesetz ("Chemicals Act") of the Federal Republic of Germany, Appendix 1 to § 19a as amended and promulgated on 20 June 2002 (BGBl. I Nr. 40 S. 2090), revised 31 October 2006 (BGBl. I Nr. 50 S. 2407).
- [2] OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997); OECD Environmental Health and Safety Publications; Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring - Number 1. Environment Directorate, Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris 1998
- [3] Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte, Amtsblatt Nr. L 189 vom 20/07/1990 S. 0017 - 0036
- [4] Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte, Amtsblatt Nr. L 169 vom 12/07/199,3 S. 0001 - 0043
- [5] DIN EN ISO/IEC 17025: 2005: Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien, DIN Deutsches Institut für Normung e.V., Berlin, August 2005
- [6] ISO 10993-1: 2009 "Evaluation and testing within a risk management process" DIN EN ISO 10993-10: 2007 (ISO 10993-10: 2002 + Amendment 1: 2006) "Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity"
- [7] ISO 10993-10: 2010 "Tests for irritation and skin sensitization"
- [8] ISO 10993-12: 2007 "Sample preparation and reference materials"
- [9] German Animal Welfare Act, Art. 9.2, No. 7 (Deutsches Tierschutzgesetz, 24. Juli 1972 (BGBl. I S. 1277), Inkrafttreten der letzten Änderung: 22. Juli 2009, (Art. 2 ÄndG vom 15. Juli 2009)
- [10] OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, Acute Dermal Irritation/Corrosion, (2002), Organisation for Economic Co-Operation and Development, Paris
- [11] TVT Tierärztliche Vereinigung für Tierschutz, Merkblatt 127 zur Tiergerechten Haltung von Versuchskaninchen, 2010
- [12] Planung, Struktur von Versuchstierbereichen tierexperimentell tätiger Institutionen; Veröffentlichung GV-SOLAS (Gesellschaft für Versuchstierkunde, Society for Laboratory Animal Science), Mai 1988