

SINÓPSE DE ESTUDO

Título do Estudo: Análise de irritação cumulativa de 21 dias seguida por um procedimento de submissão.

Responsável: GOJO Industries, Inc.
Endereço: One GOJO Plaza, Suíte 500
Akron, OH 44311
Representante: Dr. Mojee Cline

Organização de Pesquisa de Contrato (CRO): Gerente de Desenvolvimento de Formulação
Número de Estudo de RCT: 2303

Local de Estudo: RCTS, Inc.
Endereço: 800 W. Airport Freeway, Suíte 110
Irving, TX 75062

Data do Estudo: 25 de outubro de 2007 a novembro de 2007

Tipo de Estudo: Análise de Irritação Cumulativa de 21 dias seguidos de um procedimento de submissão.

Objetivos do Estudo: O objetivo deste estudo foi determinar o potencial de irritação dérmica relativo de dez produtos de teste mais o controle positivo [Lauril Sulfato de Sódio a 0.2%, v/v em água DL] e o controle negativo [Johnson's[®] Baby Oil] seguindo aplicações repetidas na pele de voluntários humanos saudáveis. Adicionalmente, um procedimento de submissão foi conduzido para determinar o potencial dos produtos de teste para induzir sensibilização de contato.

Projeto de Estudo: Este foi um simples centro, site de teste ao acaso, tentativa clínica projetada para avaliar o potencial de irritação cumulativa relativa de dez diferentes produtos de testes quando comparado ao controle negativo e positivo seguindo 18 aplicações na pele de voluntários humanos saudáveis normais. Resultados registrados nas visitas de segunda-feira foram "levados de volta" e usados para resultados de Domingo. Além disso, um procedimento de submissão foi conduzido para determinar o potencial dos dez produtos para induzir sensibilização de contato. Ataduras oclusivas dos produtos de teste: Johnson's[®] Baby Oil e 0.2% SLS (v/v em água DI) foram aplicados à esquerda da linha medial da coluna vertebral. Sites de testes de atadura foram randomizados com relação a sua posição nas costas dos pacientes para eliminar influência de site de testes. Ataduras foram aplicadas nos mesmos lugares todos os dias (exceto aos domingos) por três (3) semanas consecutivas para um total de 18 aplicações. Locais de teste de atadura foram avaliados e registrados diariamente. Resultados registrados nas visitas de segunda-feira foram "levados de volta" e usados para resultados de domingo formando a coleção de 21 dias de dados de irritação. Se uma reação dermal de 3 níveis ou maior ocorresse com qualquer dos produtos de teste em qualquer momento durante o estudo, um teste de atadura posterior naquele paciente no local de teste envolvido era terminado e o resultado observado designado para aquele local para todos os dias de teste remanescentes marcados (isto é, resultado levado adiante). Se um local de teste foi descontinuado por razões que não seja de reação dermal de 3 níveis ou maior (devido a erosão, cascas, etc.), um resultado de eritema de 3 e qualquer outro caráter alfa associado com o resultado foi atribuído e designado para aquele local para todos os dias de teste marcados remanescentes. Se um paciente de

teste exibiu um grau significativo de irritação ao adesivo por onde a reaplicação da atadura não era possível, o paciente do teste foi descontinuado do estudo e os resultados para este paciente não foram usados para determinar os totais de irritação cumulativa. Os resultados dos produtos de teste individual foram calculados via soma dos resultados para cada dia.

Após completar a Fase de Irritação Cumulativa de 17 dias os pacientes tiveram um período de descanso de 10 a 17 dias no qual não foram aplicadas ataduras. Depois de 10 a 17 dias de período de descanso os pacientes voltaram ao local do teste onde todas as ataduras consistindo dos mesmos produtos de testes como administrados durante a Fase de Irritação Cumulativa foram aplicados à direita da linha mediana da coluna vertebral (isto é, locais ingênuos). Ataduras foram removidas após 48 horas de uso e os locais de teste avaliados aproximadamente 10 minutos após a remoção da atadura e novamente 48 horas mais tarde (96 horas depois da aplicação da atadura).

População de Estudo: Pacientes saudáveis entre 18 e 70 anos, preenchendo toda a inclusão, e nenhuma exclusão, os critérios foram merecedores para a participação no estudo. O objetivo era completar 25 pacientes avaliados. O número de registrados foi de 40 pacientes, dos quais 29 completaram o estudo.

Produtos de Investigação: Produtos de Teste: Ref. N.º 517-7 Lote Piloto: 0097306A, **Ref. 517-26B: Purell[®] Mosturizing Alcohol Hand Foam (9870-522)** Lote Piloto: 0097306D, Ref. N.º 498-95B Lote Piloto: N/A, Ref. N.º 00493-82 Lote Piloto: 922-75, Ref. N.º 498-46F Lote Piloto: 975-21, 8200-500- C7446 Lote: 9288G, Ref. N.º 908-53 Lote 516-28B, Ref. N.º 00483GP-43E Lote Piloto: 975-35, Ref. N.º 509-92C Lote Piloto: Lote 52047A, Ref. N.º 509-94^a Lote Piloto: Lote 52047B foram fornecidos pela GOJO Industries, Inc.

Produtos de Controle: Os controles negativos e positivos (Johnson's[®] Baby Oil e 0.2% SLS - v/v em água DI) foram fornecidos pelo local em que os testes foram realizados.

Dosagem e Frequência: Aproximadamente 0.2 mL dos produtos de teste foram aplicados para refrescar ataduras todas as segundas-feiras até sábado até que 18 aplicações tinham sido feitas durante a Fase de Aplicação e uma aplicação tinha sido feita durante a Fase de Submissão.

Eventos Adversos: Nenhum evento adverso foi registrado durante o período do estudo.

Avaliação de irritação cumulativa: Resultados totais de irritação cumulativa foram determinados para cada produto de teste somando-se aos resultados de eritema diário para cada paciente. O potencial de irritação cumulativa de cada produto de teste foi classificado de acordo com a escala de Berger & Bowman¹.

Avaliação de Sensibilização de contato: Um procedimento de submissão de material foi conduzido para determinar o potencial de cada produto teste para induzir sensibilização de contato.

Conclusões: A seguinte tabela mostra os resultados de irritação cumulativa (CIT) categorizando do mais baixo resultado de irritação cumulativa (menos irritativo) ao mais alto resultado de irritação cumulativa (mais irritativo) para cada produto:

Códigos do produto de Teste do Responsável	Códigos produto de Teste de RCTS'	Resultado CIT	Classificação Berger & Bowman
Ref. N.º 517 – 7A Lote: 0097306A^	2303.1548	113.0	Material leve
Johnson's^r Baby Oil (Controle Negativo)	2303.1547	124,5	Material leve
Ref. N.º 517-26B: Purell[®] Mosturizing Alcohol Hand Foam (9870-522) Lote: 0097306D^	2303.1549	136.5	Material leve
8200-500-C7446 Lote: 9288G**	2303.1555	139.0	Material leve
Ref. N.º 498-95B Lote: N/A^	2303.1550	147.0	Provavelmente Leve no Uso
Ref. N.º 498-46F Lote Piloto: 975-21^	2303.1553	147.0	Provavelmente Leve no Uso
Ref. N.º 509-94A Lote Piloto: Lot 52047B	2303.1561	168.5	Provavelmente Leve no Uso
Ref. N.º 00483GP-43E Lote: 975-35**	2303.1559	172.0	Provavelmente Leve no Uso
Ref. N.º 00493-82 Lote: 922-75**	2303.1552	177.0	Provavelmente Leve no Uso
Ref. N.º 908-53 Lot 516-28B**	2303.1557	209.0	Provavelmente Leve no Uso
Ref. N.º 509-92C Lote Piloto: Lote 52047A	2303.1560	231.5	Provavelmente Leve no Uso
0.2% Lauril Sulfato de Sódio (Controle Positivo)	2303.1563	1356.5	Irritante Cumulativo Experimental

^Produto de Teste foi permitido volatilizar-se 20-90 minutos antes da mancha de aplicação.

*Produto de Teste foi testado com uma diluição aquosa a 0.2% (v/v em água deionizada).

**Produto de Teste foi testado com uma diluição aquosa 1% (v/v em água deionizada).

Referência: Berger, RS and Bowman, JP. A Reappraisal of the 21-Day Cumulative Irritation Test in Man. *J. Toxicol. Cutan. & Ocula Toxicology*. Vol 1 (2), 109-115 (1982).

9 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES GERAIS

A Tabela seguinte mostra os resultados totais de irritações cumulativas (CIT) (categorizada do resultado mais baixo de irritação cumulativa (menos irritativo) ao mais alto resultado de irritação cumulativa (mais irritativo) para cada produto teste.

Códigos do produto de Teste do Responsável	Códigos produto de Teste de RCTS'	Resultado CIT	Classificação Berger & Bowman
Ref# 517 – 7A Teste: 0097306A^	2303.1548	113.0	Material leve
Johnson's^r Baby Oil (Controle negativo)	2303.1547	124,5	Material leve
Ref# 517-26B : Purell[®] Mosturizing Alcohol Hand Foam (9870-522) Teste: 0097306D^	2303.1549	136.5	Material leve
8200-500-C7446 Teste: 9288G**	2303.1555	139.0	Material leve
Ref# 498-95B Teste: N/A^	2303.1550	147.0	Provavelmente Leve no Uso
Ref# 498-46F Teste Piloto: 975-21^	2303.1553	147.0	Provavelmente Leve no Uso
Ref# 509-94A Pilot Teste: Lot 52047B	2303.1561	168.5	Provavelmente Leve no Uso
Ref#00483GP-43E Teste: 975-35**	2303.1559	172.0	Provavelmente Leve no Uso
Ref# 00493-82 Teste: 922-75**	2303.1552	177.0	Provavelmente Leve no Uso
Ref# 908-53 Lot 516-28B**	2303.1557	209.0	Provavelmente Leve no Uso
Ref# 509-92C Teste Piloto: Lot 52047A	2303.1560	231.5	Provavelmente Leve no Uso
0.2% Lauril Sulfato de Sódio (Controle Positivo)	2303.1563	1356.5	Irritante Cumulativo Experimental

^ Produto de Teste foi permitido volatilizar 20-90 minutos antes da aplicação da atadura.

* Produto de Teste foi testado como uma diluição aquosa a 0.2% (v/v em água deionizada).

** Produto de Teste foi testado como uma diluição aquosa a 1% (v/v em água deionizada)

Classificação de Berger and Bowman:

Faixa	Descrição
0-140	Material Leve
141-562	Provavelmente Leve no Uso
563-1265	Possivelmente Leve no Uso
1266-1632	Irritante Cumulativo Experimental
1633-1764	Irritante Primário Experimental

De acordo com a classificação de Berger e Bowman, os dados da fase de estudo de irritação cumulativa de 21 dias (ver tabela abaixo) revela o seguinte:

- **Artigos de Teste Ref. N.º 517-7A Teste Piloto: 0097306A, Ref. 517-26B : Purell[®] Mosturizing Alcohol Hand Foam (9870-522) Teste Piloto: 0097306D, 8200-500-C7446 Teste: 9288G e controle negativo - Johnson's Baby Oil foram considerados Leve ao uso ou seja não causam irritação.**
- Artigos de Teste Ref. 498-95B Teste Piloto: N/A, Ref. 00493-82 Teste Piloto: 922-75, Ref. 495-46F Teste Piloto: 975-21, Ref. N.º 908-53 Lot 516-28B, Ref. 00483GP-43E Teste Piloto: 975-35, Ref.509-92C Teste Piloto: Lote 52047A, Ref. N.º 509-94A Teste Piloto: Lote 52047B foram considerados provavelmente leves no uso.
- O controle positivo (0.2% Lauril Sulfato de Sódio) foi classificado como irritante cumulativo experimental.

Finalmente, sob condições de Procedimento de Desafio, os produtos de teste avaliados neste estudo não mostraram evidência de induzir sensibilização de contato em pacientes humanos saudáveis.