

ÖRNEK**2.6.3.1 Farmakoloji****Genel Özet****Test Konusu: Kuritol Sodyum**

<u>Arastırmanın Tipi</u>	<u>Test Sistemi</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Testin Yapıldığı Yer</u>	<u>Arastırma Numarası</u>	<u>Çift</u>	<u>Yeri</u> <u>Bölüm</u>
Primer Farmakodinami					1	
Antiviral Aktivite vs.VZV	Embriyonik İnsan Akciğer Fibroblastları	İn vitro	Sponsor	95401	1	
Anti viral aktivite vs.VZV	Klinik izolasyon	İn vitro	Sponsor	95402	1	
Antiviral Aktivite vs. HSV	Embriyonik İnsan Akciğer Fibroblastları	İn vitro	Sponsor	95406	1	
Antiviral Aktivite vs.CMV	Embriyonik İnsan Akciğer Fibroblastları	İn vitro	Sponsor	95408	1	
Antiviral Aktivite vs.VZV	ICR fare	(Gavaj)	Sponsor	95411	1	
Antiviral Aktivite vs.SVV	Afrikalı Yeşil Maymunlar	Nazogastrik Entübasyon	Sponsor	95420		
Sekonder Farmakodinami						
Antimikrobiyal Aktivite	Gram pozitif ve gram negatif bakteri; Mayalar	İn vitro	Sponsor	95602	1	
Farmakolojik Güvenilirlik						
Santral Sinir Sistemi üzerine etkisi ^a	Fareler, sıçanlar, tavşanlar ve kedilerle	Gavaj	Sponsor	95703	2	
Kardiyovasküler Sistem üzerine etkisi	Köpekler	Gavaj i.v.	Sponsor	95706	2	
Farmakodinamik İlaç Etkileşimleri						
AZT 'nin anti-HIV aktivitesiyle etkileşimler	İnsan T Lenfositleri	İn vitro	Sponsor	95425	2	

a- Rapor GLP Uyum Bildirimini içerir.

ÖRNEK**2.6.3.4 Farmakolojik Güvenilirlik**

					Test Konusu: Kuritol Sodyum		
<u>Değerlendirilen Organ sistemleri</u>	<u>Türler / Sov</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Dozlar^a mg/kg</u>	<u>Cinsiyet ve Grup Basına Sayı</u>	<u>Dikkate Değer Bulgular</u>	<u>GLP Uyum</u>	<u>Arastırma Numarası</u>
CNS	CD-1 Fare	Gavaj	0, 10, 50, 250	10E	Heksobarbital anestezinin hafifçe uzatılması (≥ 10 mg/kg). Aneljezik, antikonvulsif veya kateptik özellikler gözlenmedi. Koordinasyona, traksiyona veya spontan hareket üzerine etkisi yok.	Evet	92201
Renal, GI, CNS ve Hemostasi	CD-1 Fare	Gavaj	0, 10, 50, 250	6E	Sodyum ve potasyumun üriner sistemden atılımında hafif artış (\geq mg/kg). GI transit zamanı (karbon tozu), pupiller çap, kan koagülasyon zamanı veya idrar hacmine etkisi yok.	Hayır	92205
Kardiyovasküler	Melez Köpekler	İntravenöz	0, 3, 10, 30	3E	Dozla bağlantılı olarak kan basıncında geçici düşme, kalp hızı ve solunum hızında artma olur (tüm dozlarda). 30 mg/kg 'da minör ECG değişimleri. Kardiyak verim, atış hacmi veya total periferel direnç üzerine etkisi yoktur.	Evet	92210

a- Aksi belirtilmedikçe tek doz

ÖRNEK

Test Konusu: Kuritol Sodyum

2.6.5.1 Farmakokinetik**Genel Özet**

<u>Arastırmanın Tipi</u>	<u>Test Sistemi</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Testin Yapıldığı Yer</u>	<u>Arastırma Numarası</u>	<u>Cilt</u>	<u>Yeri</u> <u>Bölüm</u>
Emilim						
Emilim ve Atılım	Sıçanlar	Gavaj, i.v.	Sponsor	93302		
Emilim ve Atılım	Köpekler	Gavaj, i.v.	Sponsor	93304	1	
Emilim ve Atılım	Maymunlar	Gavaj, i.v.	Sponsor	93306	1	
Dağılım						
Tek-doza doku dağılımı	Sıçanlar	Gavaj	Sponsor	93307	1	
Tekrarlanan- doza doku dağılımı	Sıçanlar	Gavaj	Sponsor	93308	1	
Plazma proteinlerine bağlanma	Fareler, sıçanlar, köpekler, maymunlar	İn vitro	Sponsor	93311	1	
Plazma proteinlerine bağlanma	İnsanlar, sıçanlar, köpekler	Tabletler / gavaj / Kapsüller	Sponsor	93312	1	
Metabolizma						
Kan, idrar ve feçesdeki metabolitler	Sıçanlar	Gavaj	Sponsor	93402	1	
Kan, idrar ve feçesdeki metabolitler	Köpekler	Gavaj	Sponsor	93407	1	
Atılım						
Emilim ve Atılım	Sıçanlar	Gavaj, i.v.	Sponsor	93302	1	
Emilim ve Atılım	Köpekler	Gavaj, i.v.	Sponsor	93304	1	
Emilim ve Atılım	Maymunlar	Gavaj, i.v.	Sponsor	93306	1	
Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri						
AZT ile Etkileşim ^a	Sıçanlar	Gavaj	Sponsor	94051	1	

a- Rapor GLP Uyum Bildirimini içerir.

ÖRNEK

2.6.5.3. Farmakokinetik : Tek Doz Sonrası Emilim

Test Konusu : Kuritol Sodyum

CTD 'deki Yeri : Cilt 1, Bölüm

Araştırma Numarası : 95104

Türler	Fare	Sıçan	Köpek	Maymun	İnsan
Cinsiyet (E/D) / Hayvan Sayısı	4E	3E	4D	2E	6E
Besleme Şartları	Tok	Aç	Aç	Tok	Aç
Taşıyıcı / Formülasyon	Süspansiyon %10 akasya	Süspansiyon %10 akasya	Kapsül	Süspansiyon %10 akasya	Tablet
Uygulama Yöntemi	Gavaj	Gavaj	Kapsül	Gavaj	Oral
Doz (mg/kg)	15	8	5	5	4 mg
Numune (örn. Tam kan, plazma, serum)	Plazma	Plazma	Plazma	Plazma	Plazma
Analit	TRA ^a	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
Analiz Yöntemi	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
FK Parametreleri					
Tmax (saat)	4.0	1.0	3.3	1.0	6.8
Cmax (ng/ml veya ng-eq/ml)	2,26	609	172	72	38391,00
AUC (ng veya ng-eq x saat/ml)	15,201	2,579	1,923	582	135
(Zaman ölçümü -Saat)	(0-72)	(0-24)	(0.5-48)	(0-12)	(0-24)
T 1/2 (Saat)	10.6	3.3	9.2	3.2	30.9
(Zaman Ölçümü-Saat)	(7-48)	(1-24)	(24-96)	(1-12)	(24-120)

Ek Bilgi :

Oral tek doz farelerde, sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda iyi emildi.

Sıçanlara tek doz verildikten 30 dakika sonra, portal ven veya inferior vena cava'daki bileşimin konsantrasyon tayini çalışmasında, bileşimin konsantrasyonu portal sirkülasyonda, sistemik sirkülasyona kıyasla yaklaşık 15 kat daha yüksek bulundu. Bu sonuç sıçanda bileşimin yaygın şekilde metabolize olduğunu ve/veya safra salgısına büyük ölçüde karıştığını gösterdi.

a) Total Radyoaktivite, ¹⁴C

SAYFA 75

ÖRNEK

FORMAT A

2.6.5.5. Farmakokinetik : Organ Dağılımı

Test Konusu : Kuritol Sodyum

CTD 'deki Yeri : Cilt 21, Bölüm

Araştırma Numarası : 95207

Türler : Sıçan

Cinsiyet (E/D)/ Hayvan Sayısı : 3E/ her bir zaman noktası

Beslenme şartları : Aç

Taşıyıcı / Formülasyon : Solüsyon / Su

Uygulama Yöntemi : Oral Gavaj

Doz (mg/kg) : 10

Radyonüklit : ¹⁴CSpesifik Aktivite : 2 x 10⁵ Bq /mg

Numune Alım Zamanı : 0.25, 0.5, 2, 6, 24, 96 ve 192 saat

Dokular/Organlar	Konsantrasyon (mcg/ml)					t _{1/2}
	0,25	0,5	2	6	24	
Kan	9.2	3.7	1.8	0.9	0.1	
Plasma	16.5	7.1	3.2	1.6	0.2	
Beyin	0.3	0.3	0.2	0.1	nd	
Akciğer	9.6	14.1	7.3	2.9	0.1	
Karaciğer	73	54.5	19.9	12.4	3.2	
Böbrek	9.6	13.2	4.9	3.8	0.6	
Testis	0.3	0.5	0.6	0.5	0.1	
Kas	1	1.2	0.8	0.3	nd	

Ek Bilgi :

Kalp, timus, adrenal, dalak, mide, bağırsak,incelendi, ancak gösterilmedi.

nd : Saptanmadı

ÖRNEK**2.6.5.5. Farmakokinetik : Organ Dağılımı****Farklı Format B**

Test Konusu : Kuritol Sodyum

CTD' deki Yeri : Cilt 21, Bölüm

Araştırma Numarası : 95207

Türler : Sıçan

Cinsiyet (E/D)/ Hayvan Sayısı : 3E / her bir zaman noktası

Beslenme şartları : Tok

Taşıyıcı / Formülasyon : Solüsyon / Tuz

Uygulama Yöntemi : İntravenöz

Doz (mg/kg) : 1

Radyonüklit : İşaretlenmemiş Bileşik

Spesifik Aktivite : -

Analit / Analiz Yöntemi : Değişikliğe uğramamış bileşik (mcg/ml)/ HPLC

Numune Alım Zamanı : 10 dak., 1, 4, 8, 24, 48, 96 ve 168 saat

Dokular / Organlar	Kons.	C _{1saat}	T/P ¹⁾	Son Zaman Noktası				
				Kons.	T/P ¹⁾	Zaman	AUC	t _{1/2}
Kalp	1.4		0.08	0.44	22	48	57.3	37.3
Karaciğer	<u>4.5</u>		6	1.85	92.5	48	290	51.7
Böbrek	2.8		0.2	1.07	53.5	48	126	36.3
Dalak	6.5		8.6	3.5	175	48	410	46.9

Ek Bilgi :

¹⁾ [Doku] / [Plazma]

ÖRNEK

2.6.5.6. Farmakokinetik : Proteine Bağlanma

Test Konusu : Kuritol Sodyum

Arştırma Sistemi : İn vitro

Hedef , Test Sistemi ve method : Plazma, Ultrafiltrasyon

CTD' deki Yeri

<u>Türler</u>	<u>Test Edilen Konsantrasyon</u>	<u>% Bağlanma</u>	<u>Arştırma No</u>	<u>Cilt</u>	<u>Bölüm</u>
Sıçan	1-100 uM	82.1-85.4	95301	21	
Küpek	1-100 uM	83.5-88.2	95301	21	
İnsan	1-100 uM	75.2-79.4	96-103-03	45	

Ek Bilgi :

ÖRNEK

2.6.5.7. Farmakokinetik : Hamile veya Emziren Hayvanlardaki Araştırmalar

Test Konusu : Kuritol Sodyum

CTD' deki Yeri : Cilt 22, Bölüm

Araştırma Numarası : 95702

Plasental Transfer

Türler : Sıçan

Gestasyon günü / Hayvanların sayısı : 14 ve 19 günlük gestasyon / Her bir zaman noktasında 3 hayvan

Taşıyıcı / Formülasyon : Solüsyon / su

Uygulama Yöntemi : Oral Gavaj

Doz (mg/kg) : 5

Analit : Total Radyoaktivite, ¹⁴C

Analiz Yöntemi : LSC

Zaman (saat)	<u>14 gün/30 dak.</u>	<u>14 gün/24 saat</u>	<u>19 gün/30 dak.</u>	<u>19 gün/24 saat</u>
Konsantrasyon / Miktar (% doz olarak)				
Maternal Plazma	12.4	0.32	13.9	0.32
Plasenta	3.8	0.14	3.3	0.32
Amniyotik Sıvı	0.07	0.04	0.04	0.13
Tam Fetüs	0.54	0.03	0.39	0.1

Ek Bilgi :

Maternal kan, karaciğer, böbrek, yumurtalık, uterus da incelendi, ancak gösterilmedi.

Süte Atılım

CTD' deki Yeri : Cilt 22 Bölüm

Türler : Sıçan

Araştırma Numarası : 95703

Emzirme günü / Hayvan sayısı : gün 7/3

Besleme Koşulları : Tok

Taşıyıcı/Formülasyon : Solüsyon /su

Uygulama Yöntemi : Oral Gavaj

Doz (mg/kg) : 5

Analit : Total Radyoaktivite, ¹⁴C

Analiz Yöntemi : LSC

Zaman (saat)	1	2	4	6	8	24
Konsantrasyon						
Süt:	0.6	0.8	1	1.1	1.3	0.4
Plazma:	1.5	1.4	1.2	0.8	0.6	0.1
Süt/Plazma:	0.4	0.57	0.83	1.4	2.2	4
Yeni Doğanlar:						

Ek Bilgi :

ÖRNEK2.6.5.9. Farmakokinetik : *In Vivo* Metabolizma

Test Konusu : Kuritol Sodyum

Cinsiyet (E / D) / Hayvan Sayısı

Sıçanlar: 4E

Köpekler: 3D

İnsanlar : 8E

Besleme koşulları : Tok

Taşıyıcı / Formülasyon :

Sıçanlar : Solüsyon / Su

Köpekler : Kapsüller

İnsanlar : 75 mg'lık tabletler

Uygulama Yöntemi :

Sıçanlar : Gavaj*

Köpekler : Oral kapsül*

İnsanlar : Oral Tablet

Doz (mg/kg) :

Sıçanlar : 5 mg/kg

Köpekler : 5 mg/kg

İnsanlar : 75 mg

Radyonüklid : ¹⁴CSpesifik Aktivite : 2x10⁵ Bq/mg

Türler	Numune	Numune Alın Zamanı veya Periyodu	Numunedeki Doz Yüzdesi	Örnekteki Bileşik Yüzdesi			OTD' deki Yeri	
				Ebeveyn	E1	E2	Arastırma No	Cilt
Sıçanlar	Plazma	0.5 saat	-	87.2	6.1	3.4	95076	26
	İdrar	0-24 saat	2.1	0.6	n.d.	0.2		
	Safra	0-4 saat	28	15.5	7.2	5.1		
	Feçes	-	-	-	-	-		
Köpekler	Plazma	0.5 saat	-	92.8	n.d.	7.2	95082	26
	İdrar	0-24 saat	6.6	6.4	n.d.	n.d.		
	Safra	0-4 saat	32	28.5	2.8	n.d.		
	Feçes	-	-	-	-	-		
İnsanlar	Plazma	1 saat	-	87.5	eser	12.5	CD-102	42
	İdrar	0-24 saat	5.5	2.4	2.9	n.d.		
	Safra	-	-	-	-	-		
	Feçes	-	-	-	-	-		

Ek Bilgi :

* - Safranın toplanabilmesi için intraduodenal uygulama

n.d. - Saptanmadı

ÖRNEK

2.6.5.13 Farmakokinetik : Atılım

Test Konusu : Kuritol Sodyum

Türler	<u>Sıçan</u>			<u>Sıçan</u>			<u>Köpek</u>			<u>Köpek</u>		
Cinsiyet (E/D) / Hayvan Sayısı	4E			4E			3E			3E		
Besleme Koşulları	aç			aç			aç			aç		
Taşıyıcı / Formülasyon	Solüsyon			Solüsyon			Kapsül			Solüsyon		
	Su			Tuz						Tuz		
Uygulama Yöntemi	Oral			İntravenöz			Oral			İntravenöz		
Doz (mg/kg)	10			5			10			5		
Analit	TRA ^a			TRA ^a			TRA ^a			TRA ^a		
Analiz Yöntemi	LSC			LSC			LSC			LSC		
Atılım Yolu	<u>İdrar</u>	<u>Feces</u>	<u>Total</u>	<u>İdrar</u>	<u>Feces</u>	<u>Total</u>	<u>İdrar</u>	<u>Feces</u>	<u>Total</u>	<u>İdrar</u>	<u>Feces</u>	<u>Total</u>
Zaman												
0 - 24 saat	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0 - 48 saat	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0 - 72 saat	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0 - 96 saat	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102

Araştırma Numarası

95102

95156

CTD' deki Yeri

Cilt 20, Bölüm

Cilt 20, Bölüm

Ek Bilgi :

a- Total Radyoaktivite; iyileşme oranı, ¹⁴C

ÖRNEK

2.6.5.14 Farmakokinetik : Safraya Atılım

Test Konusu : Kuritol Sodyum

Türler	<u>Sıçan</u>			<u>Sıçan</u>		
Cinsiyet (E/D) / Hayvan Sayısı	4E			4E		
Besleme Koşulları	aç			aç		
Taşıyıcı / Formülasyon	Solüsyon			Solüsyon		
	Su			Tuz		
Uygulama Yöntemi	Oral			İntravenöz		
Doz (mg/kg)	10			5		
Analit	TRA ^a			TRA ^a		
Analiz Yöntemi	LSC			LSC		
Atılım Yolu	<u>Safra</u>	<u>İdrar</u>	<u>Total</u>	<u>Safra</u>	<u>İdrar</u>	<u>Total</u>
Zaman						
0 - 2 saat	37	-	37	75	-	75
0 - 4 saat	50	-	50	82	-	82
0 - 8 saat	62	-	62	86	-	86
0 - 24 saat	79	9	86	87	11	98
0 - 48 saat	83	10	93	88	11	99

Araştırma Numarası :95106

CTD' deki Yeri : Cilt 20, Bölüm

a- Total Radyoaktivite; iyileşme oranı, ¹⁴C

ÖRNEK

2. 6. 7.1 Toksikoloji

Genel Özet

Test Konusu : Kuritol Sodyum

<u>Araştırmanın Tipi</u>	<u>Türler ve Soy</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Doz Uygulama Süresi</u>	<u>Dozlar (mg/kg^a)</u>	<u>GLP Uyumu</u>	<u>Testin Yapıldığı Yer</u>	<u>Araştırma Numarası</u>	<u>Yer</u>	<u>Cilt</u>	
								<u>Bölüm</u>		
Tek - Doz Toksikitesi	CD -1 Fareler	Gavaj	-	0, 1000, <u>2000</u> , 5000	Evet	Sponsor	96046	1		
		İntravenöz	-	0, <u>100</u> , 250, 500	Evet	SAK	96047	1		
	Wistar Sıçanlar	Gavaj	-	0, <u>1000</u> , 2000, 5000	Evet	Sponsor	96050	1		
		İntravenöz	-	0, 100, <u>250</u> , 500	Evet	SAK	96051	1		
Tekrarlanan -Doz Toksikitesi	CD -1 Fareler	Diyet	3 ay	0, 62.5, <u>250</u> , 1000, 4000, 7000	Evet	SAK	94018	2		
		Wistar Sıçanlar	Diyet	2 hafta	0, <u>1000</u> , 2000, 4000	Hayır	Sponsor	94019	3	
	Gavaj		2 hafta	0, <u>500</u> , 1000, 2000	Hayır	Sponsor	94007	3		
	Gavaj		3 ay	0, <u>200</u> , 600, 1800	Evet	Sponsor	94214	4		
	Gavaj		6 ay	0, 100, <u>300</u> , 900	Evet	Sponsor	95001	5		
	Beagle Köpekler	Kapsüller	1 ay	0, 10, <u>40</u> , 100	Evet	Sponsor	94020	6		
		Kapsüller	9 ay	0, <u>5</u> , 20, 50	Evet	Sponsor	96041	7		
	Cynomolgus Maymunları	Gavaj	5 gün	0, <u>500</u> , 1000	Hayır	SAK	94008	8		
	Genotoksiste	S.typhimurium ve E.Coli	İn Vitro	-	0, 500, 1000, 2500, ve/veya 5000 mcg/plate	Evet	Sponsor	96718	9	
		İnsan lenfositleri	İn Vitro	-	0, 2.5, 5, 10, 20 ve 40 mcg /ml	Evet	SAK	97634	9	
Wistar Sıçanlar		Gavaj	3 gün	0, 1000, 2000,	Evet	Sponsor	96037	9		

a- Aksi belirtilmedikçe, Tek Doz Toksikite ve Tekrar Doz Toksikite için, en yüksek NOAEL (Advers etki gözlenmeme düzeyi) vurgulandı.

SAK: Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu

(Devam Ediyor)

ÖRNEK**2. 6.7.1 Toksikoloji****Genel Özet (Devam)**

Test Konusu : Kuritol Sodyum

<u>Arastırmanın Tipi</u>	<u>Türler ve Soy</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Doz Uygulama Süresi</u>	<u>Dozlar (mg/kg)</u>	<u>GLP Uyumu</u>	<u>Testin Yapıldığı Yer</u>	<u>Arastırma Numarası</u>	<u>Yer</u>	<u>Cilt</u>
Karsinogenisite	CD - 1 Fareler	Diyet	21 ay	0, 0, 25, 100, 400	Evet	SAK	95012	10	
	Wistar Sıçanlar	Gavaj	24 ay	0, 0, 25, 100,400	Evet	Sponsor	95013	12	
Üreme Toksikitesi	Wistar Sıçanlar	Gavaj	a	0, 5, 30, 180	Evet	SAK	96208	14	
	Wistar Sıçanlar	Gavaj	D: G6-G15 ^b	0, 10, 100, 1000	Evet	Sponsor	94211	15	
	NZW Tavşanları	Gavaj	D: G6-G18 ^b	0, 1, 5, 25	Evet	SAK	97028	16	
	Wistar Sıçanlar	Gavaj	D: G6-L21 ^b	0, 7.5, 75, 750	Evet	Sponsor	95201	17	
Lokal Tolerans	NZW Tavşanları	Dermal	1 saat	0, 15 mg	hayır	Sponsor	95015	18	
Diğer Toksikite Araştırmaları									
Antijenisite	Guinea Domuzları	Subkutan	3 hafta için haftalık	0, 5 mg	Hayır	SAK	97012	18	
İmpuritelere	Wistar Sıçanlar	Gavaj	2 hafta	0, 1000, 2000	Evet	Sponsor	97025	18	

a) - Erkekler: Çiftleşmeden 4 hafta önce. Dişiler - Gestasyonun 7. günündeki çiftleşmeden 2 hafta önce

b) - G: Gestasyon günü L: Laktasyon günü

ÖRNEK**2.6.7.2 Toksikokinetik****Toksikokinetik Araştırmaların Genel Özeti****Test Konusu: Kuritol Sodyum**

<u>Araştırma Tipi</u>	<u>Test Sistemi</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Dozlar (mg/kg)</u>	<u>GLP Uyumu</u>	<u>Araştırma Numarası</u>	<u>Cilt</u>	<u>Yer Bölüm</u>
Üç aylık bulgu aralığı araştırması	Fareler	Diyet	62.5, 250, 1000, 4000, 7000	Evet	94018	2	
İki haftalık toksisite araştırması	Sıçanlar	Gavaj	500, 1000, 2000	Hayır	94007	3	
6 aylık toksisite araştırması	Sıçanlar	Gavaj	100, 300, 900	Evet	95001	5	
1 aylık toksisite araştırması	Köpekler	Kapsüller	10, 40, 100	Evet	94020	6	
9 aylık toksisite araştırması	Köpekler	Kapsüller	5, 20, 50	Evet	96041	7	
Karsinogenisite araştırması	Fareler	Diyet	25, 100, 400	Evet	95012	10	
Karsinogenisite araştırması	Sıçanlar	Gavaj	25, 100, 400	Evet	95013	12	
Toksikokinetik araştırma	Tavşanlar	Gavaj	1, 5, 25	Hayır	97231	16	

ÖRNEK

2.6.7.3 Toksikokinetik

Toksikokinetik Verilerin Genel Özeti

Test Konusu : Kuritol Sodyum

Sabit Durum AUC (mcg - saat/ml)

Günlük Doz (mg/kg)	Fareler ^a		Sıçanlar ^b		Köpekler ^c	Dişi	İnsanlar ^f
	E	D	E	D		Tavsanlar ^b	
1						9	3
5					3	25	
10					4		
20					10		
25	10	12	6	8		273	
40					10		
50					12		
62.5	35	40					
100	40	48	25 ^d , 20 ^e	27 ^d , 22 ^e	40		
250	120	135					
300			68	72			
400	815	570	90	85			
500			125	120			
900			200	190			
1000	2,103	1,870	250	240			
2000			327	321			
4000	4,975	3,987					
7000	8,241	7,680					

a- Diyetle

b- Gavaj yoluyla

c- Kapsüllerde. Erkekler ve dişiler karıştırıldı

d- Altı aylık toksisite araştırması

e-Karsinogenisite araştırması

f- Protokol 147 - 007

ÖRNEK

2.6.7.3 Toksikokinetik

Toksikokinetik Verilerin Genel Özeti

Test Konusu : Kuritol Sodyum

GRAFİK

İnsanlarda 1, 2.5 ve 5 mg tekrarlanan dozlarda oral uygulandığında, fareler üzerinde yapılan karsinogenisite çalışmaları, sıçanlar üzerinde yapılan 6 aylık toksisite çalışmaları ve köpekler üzerinde yapılan 9 aylık toksisite çalışmalarıyla kıyaslandığında, MM-180801'in sabit durum AUC_{24hr} değerleri bakımından değişiklik gözlenmemiştir.

ÖRNEK

2.6.7.4 Toksikoloji

Etkin Madde

Test Konusu : Kuritol Sodyum

Seri No	(%) Saflık	Spesifik Safsızlıklar ^a			Araştırma Numarası	Araştırma Tipi
		A	B	C		
<u>ÖNERİLEN SPESİFİKASYON:</u>	≥ 95	≤ 0.1	≤ 0.2	≤ 0.3	-	-
LN125	98.2	0.1	0.1	0.2	94007 94008 96718	Siçanlarda iki haftalık oral bulgu aralığı araştırması Maymunlarda 5 günlük oral bulgu aralığı araştırması Ames Testi
94NA103	99.1	0.2	0.1	0.2	96046 96050 94214 94020 97634	Farelerde tek doz oral araştırma Siçanlarda tek doz oral araştırma Siçanlarda üç aylık oral araştırma Köpeklerde bir aylık oral araştırma İn vitro insan lenfositleri deneyi
95NA215	97.3	0.1	0.3	0.1	96047 96051 96037 94211 97028	Farelerde tek doz intravenöz araştırma Siçanlarda tek doz intravenöz araştırma Siçanlarda mikronükleus testi Siçanlarda embriyofetal gelişim araştırması Tavşanlarda embriyofetal gelişim araştırması
95NB003	94.6	0.2	0.3	0.4	94019 97012	Siçanlarda 2 haftalık Palatabilite araştırması Hemstürlarda antijenite araştırması
96NB101	99.0	0.4	0.1	0.0	94018 95001 95002 95012 95013 96208 95015	Farelerde 3 aylık perhiz bulgu aralığı araştırması Siçanlarda 6 aylık oral araştırma Köpeklerde bir yıllık oral araştırma Farelerde perhizli karsinogenisite araştırması Siçanlarda oral karsinogenisite araştırması Siçanlarda fertilitte ve erken embriyonik gelişim araştırması Tavşanlarda dermal irritasyon araştırması

a- Alan yüzdesi

ÖRNEK

2.6.7.5 Tek Doz Toksikite

Test Konusu: Kuritol Sodyum

<u>Türler/Soy</u>	<u>Uygulama Metodu</u> <u>(Tasivici/Formilasyon)</u>	<u>Dozlar (mg/kg)</u>	<u>Cinsiyet ve Grup Başına Sayı</u>	<u>Gözlenen Maksimum Öldürücü Olmayan Doz</u> <u>(mg/kg)</u>	<u>Yaklaşık Öldürücü Doz (mg/kg)</u>	<u>Dikkate Değer Bulgular</u>	<u>Arastırma No</u>
CD - 1	Gavaj	0,	10E	≥ 5000	> 5000	≥ 2000: Geçici kilo kayıpları	96046
Fareler	(Su)	1000,	10D	≥ 5000			
		2000,					
		5000				5000: Azalan aktivite, konvülsiyonlar, kollaps	
	İntravenöz	0,	10E	250	> 250	≥ 250: Kilo kayıpları	
	(Tuz)	100,	10D	250	< 500	500 : 3E ve 2D öldü.	96047
		250,					
		500					
Wistar Sıçanlar	Gavaj	0,	5E	2000	> 2000	≥ 2000: Geçici kilo kayıpları;	96050
	(CMC Süspansiyonu)	1000,	5D	≥ 5000	< 5000	İnaktivite;	
		2000,				Kromorinore	
		5000,				5000: 2 Erkek öldü	
	İntravenöz	0,	5E	250	> 250	≥ 250: Erkeklerde kilo kayıpları	96051
	(% 5 Dekstroz)	100,	5D	≥ 500	< 500	500: 3 Erkek öldü.	
		250,					
		500					

ÖRNEK**2.6.7.6 Tekrar Doz Toksikitesi****Yönlendirici Olmayan Araştırmalar****Test Konusu:** Kuritol Sodyum

<u>Türler/Soy</u>	<u>Uygulama Metodu (Tasivici/Formülasyon)</u>	<u>Doz Uygulama Süresi</u>	<u>Dozlar (mg/kg)</u>	<u>Cinsiyet ve Grup Başına Sayı</u>	<u>NOAEL^a (mg/kg)</u>	<u>Dikkate Değer Bulgular</u>	<u>Araştırma No</u>	
CD - 1	Fareler	Diyet	3 ay	0, 62,5, 250, 1000, 4000 ve 7000	10E, 10D	E: 4000 D: 1000	≥ 4000: Daha düşük vücut ağırlıkları; bazı farelerde gastrik erozyonlar/ülserler 7000: 4E ve 6D öldü/ölüm haliydeyken uyutuldu Daha düşük vücut ağırlıkları; karaciğerde tek hücre nekrozu	94018
Wistar Sıçanlar	Diyet	2 hafta	0, 1000, 2000 ve 4000	5E, 5D	1000	≥ 2000 Daha düşük vücut ağırlıkları 4000: 2E ve 1D ölüm halindeyken uyutuldu.	94019	
	Gavaj (su)	2 hafta	0, 500, 1000 ve 2000	5E, 5D	1000	2000 : Daha düşük vücut ağırlıkları; karaciğerde tek hücre nekrozu	94007	
Beagle Köpekler	Gavaj (CMC Süspansiyonu)	5 gün	0, 500 ve 1000	1E, 1D	< 500	≥ 500: Kilo kayıpları, iştahsızlık	94008	

a- Advers Etki Gözlenme Düzeyi

ÖRNEK # 1

2.6.7.7. A Tekrarlanan Doz Toksikitesi

Rapor Başlığı : MM-180801: Sıçanlarda 3 ay Oral Toksikite Araştırması

Test Konusu: Kuritol Sodyum

Türler/Soy: Wistar Sıçanları

Doz Uygulama Süresi: 3 ay

Araştırma No: 94214

Başlama Yaşı : 5 hafta

Doz Sonrası Süre: 1 ay

CTD'deki Yeri: Cilt 4, Bölüm

İlk Doz Tarihi : 15.1.1994

Uygulama Yöntemi: Gavaj

GLP Uyumu: Evet

Taşıyıcı/Formülasyon: Sulu Solüsyon

Özel Durumlar: Yok

Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi: 200 mg/kg

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		200		600		1800	
	E:30	D:30	E:20	D:20	E:20	D:20	E:30	D:30
Hayvan Sayısı								
Toksikokinetik: AUC (mcg - saat/ml):								
1. gün	-	-	30	28	130	125	328	302
28. gün	-	-	52	47	145	140	400	380
90. gün	-	-	50	51	160	148	511	475
Dikkate Değer Bulgular								
Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulan	0	0	0	0	0	0	0	0
Vücut Ağırlığı (% ^a)	394 g	244 g	0	-1	-10*	-11*	-25**	-45**
Gıda Tüketimi (% ^a)	20.4 g	17.2 g	0	-1	-1	-8*	-30**	-50**
Klinik Gözlemler								
Hiperaktivite	-	-	-	-	-	+	-	++
Kromorinore, kırmızımsı-boyalı cilt , beyaz feçes	-	-	-	-	-	-	++	++
Aşırı zayıflama, tüylerde dikleşme, doğal olmayan yürüyüş	-	-	-	-	-	-	-	++
Oftalmoskopi	-	-	-	-	-	-	-	-

- Dikkate değer bulgu yok.

+ Hafif

++Orta Dereceli

+++ Belirgin

Dunnett Testi : * - p<0.05 ** - p<0.01

a - Doz uygulama periyodunun sonunda: Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır. (yüzde farklılıklara değil)

Devam ediyor

ÖRNEK # 1

2.6.7.7. A Tekrarlanan Doz Toksikitesi

Araştırma No: 94214 (Devam ediyor)

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		200		600		1800	
	E:30	D:30	E:20	D:20	E:20	D:20	E:30	D:30
Hayvan Sayısı								
Hematoloji								
Hemoglobin (g/dl)	15.8	15	15.7	14.9	15.8	14.6	14.0*	13.1*
Eritrosit Sayısı ($\times 10^6 / \text{mm}^3$)	8.1	-	7.9	-	8.1	-	7.4*	-
MCH	-	22	-	21	-	22	-	19*
MCHC	-	34	-	34	-	34	-	30*
Trombosit Sayısı ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	846	799	825	814	914	856	931*	911*
Serum Kimyası								
Kreatinin (IU/L)	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.1*	1.1*
Proteinler (g/dl)	-	6.7	-	6.6	-	6.6	-	5.0**
Kolesterol (mg/dl)	96	-	86	-	90	-	105*	-
ALT (IU/L)	67	56	60*	52	55*	47*	53*	58
AST (IU/L)	88	92	96	90	87*	84*	85*	93
Bilirubin (mg/dl)	0.18	0.20	0.17	0.20	0.18	0.20	0.22**	0.26**
Kalsiyum (mEq/L)	-	10.7	-	10.8	-	10.8	-	9.8**
Fosfor (mEq/L)	9.3	-	9.3	-	9.3	-	8.2*	-
İdrar Analizi								
Protein Konsantrasyonu (mg/dl)	260	49	102	34	123	54	126*	22*
pH	7.5	-	7.5	-	7.2	-	6.3**	-
Glukoz (mg/dl)	-	0	-	0	-	20	-	98**
İdrar hacmi (ml)	-	18	-	18	-	16	-	12*

- Dikkate değer bulgular yok

Dunnnett Testi : * - $p < 0.05$ ** - $p < 0.01$

Devam Ediyor

ÖRNEK # 1
2.6.7.7. A Tekrarlanan Doz Toksisitesi

Devam Ediyor
Araştırma No : 94214

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		200		600		1800	
	E:30	D:30	E:20	D:20	E:20	D:20	E:30	D:30
Hayvan Sayısı								
Organ Ağırlıkları ^b (%)								
Böbrek	3.01g	1.75g	0	+5*	+1	+8**	+12**	+20**
Karaciğer	15.9g	8.01g	0	+1	+10*	+12*	+12*	+20**
Makro Patoloji								
Deneye alınan sayı	20	20	20	20	20	20	20	20
Böbrekler: Pallor	0	0	0	0	0	5	1	2
Glandular Mide: Renk Bozulması	0	0	0	0	0	1	1	4
Histopatoloji								
Deneye alınan sayı	20	20	20	20	20	20	20	20
Böbrekler : Tubuler Dilatasyon	0	0	0	0	0	6	3	4
Hafif	0	0	0	0	0	6	1	0
Orta dereceli	0	0	0	0	0	0	2	4
Glandular Mide : Erozyonlar	0	0	0	0	0	2	2	9
İlave Deneyler	-	-	-	-	-	-	-	-
Doz Sonrası Değerlendirme								
Değerlendirilen Sayı	10	10	0	0	0	0	10	10
Vücut Ağırlığı ^a (%)	422 g	265 g	-1	-2	-3	-4	-10*	-20**
Böbrek Ağırlığı ^b (%)	3.24 g	1.81 g	0	-1	-1	0	+8*	+10

- Dikkate Değer Bulgu Yok

Dunnett Testi : * - p<0.05

** - p<0.01

a) Doz sonrası iyileşme periyodu sonunda. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek

b) Mutlak ve göreceli ağırlıkların her ikisi de belirtilen yöndeki kontrollerden farklıdır. Sayı, mutlak organ ağırlıkları için farklılık yüzdesini göstermektedir.

ÖRNEK # 2**2.6.7.7. B Tekrarlanan Doz Toksisitesi****Rapor Başlığı:** MM 180801 : Köpeklerde Bir Aylık Oral Toksikite Araştırması**Test Konusu:** Kuritol Sodyum

Türler/Soy : Beagle Köpekleri

Başlangıç Yaşı: 5-6 Aylık

İlk Doz Tarihi: 2 Şubat 1994

Dozlama Süresi : 1 ay

Doz Sonrası Süre : Yok

Uygulama Yöntemi : Oral

Taşıyıcı/Formülasyon : Jelatin Kapsüller

Araştırma No : 94020

OTD'deki Yeri : Cilt 6, Bölüm

GLP Uyumu : Evet

Özel Durumlar: Sonuçta hepatik enzim induksiyonu değerlendirildi.

Advers Etki Gözleneme Düzeyi: 10 mg/kg

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		10		40		100	
	E: 3	D: 3	E: 3	D: 3	E: 3	D: 3	E: 3	D: 3
Hayvan Sayısı								
Toksikokinetik: AUC (mcg - saat/ml):								
1. gün	-	-	5	6	10	12	40	48
28. gün	-	-	4	5	8	11	35	45
Dikkate Değer Bulgular								
Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulan	0	0	0	0	0	0	0	0
Vücut Ağırlığı (% ^a)	9.8 kg	9.2 kg	0	0	-1	-19**	0	-18**
Klinik Gözlemler:								
Hipoaktivite (doz uygulama sonrası)	-	-	-	-	-	-	+	++
Oftalmoskopi	-	-	-	-	-	-	-	-
Elektrokardiyografi	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematoloji	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Kimyası								
ALT (IU/L) : 2. hafta	22	25	24	27	21	24	48*	69**
4. hafta	25	27	26	25	23	25	54*	84**

- Dikkate değer bulgu yok.

+ Hafif

++Orta Dereceli

+++ Belirgin

Dunnett Testi : * - p<0.05

** - p<0.01

a) Doz uygulama periyodunun sonunda: Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır. (yüzde farklılıklara değil).

(Devam Ediyor)

ÖRNEK # 2**2.6.7.7. B Tekrarlanan Doz Toksisitesi**

Araştırma No: 94020 ((Devam Ediyor)

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		10		40		100	
	E:3	D:3	E:3	D:3	E:3	D:3	E:3	D:3
Hayvan Sayısı								
Organ Ağırlıkları ^a (%)								
Karaciğer	339 g	337 g	+1	-1	+17**	+16**	+23**	+21**
Makro Patoloji	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopatoloji								
Deneş Sayısı	3	3	3	3	3	3	3	3
Karaciğer: Sentrioluler hipertrofi	0	0	0	0	0	0	2	3
İlave Testler								
Hepatik Enzim İndüksiyonu	-	-	-	-	-	-	-	-

- Dikkate Değer Bulgu Yok

Dunnett Testi: * - p<0.05

** - p<0.01

a- Mutlak ve relatif ağırlıkların her ikisi de belirtilen yöndeki kontrollerden farklıdır. Sayılar mutlak organ ağırlıkları için farklılık yüzdelerini göstermektedir.

ÖRNEK # 1**2.6.7.8 A Genotoksisite: In Vitro****İndüksiyon Testi** : Bakteri Hücrelerinde Reverse Mutasyon**Türler**: S. typhimurium ve E. Coli**Metabolizma Sistemi**: Aroclor-sebepli sıçan karaciğeri S9, 7.1%**Taşıyıcılar** : **Test Konusu**: DMSO**Tedavi**: 48 saatlik Plate içeriği**Sitotoksik Etkiler**: Yok**Genotoksik Etkiler** : Yok**Rapor Başlığı** : MM 180801: Salmonella ve

E. Coli'de Ames Reverse Mutasyon Araştırması

Bağımsız Miktar Tayin Sayısı: 2**Çoğalan Kültür Sayısı**: 3**Analiz Edilen Hücre/Kültür Sayısı** : -**Pozitif kontroller**: DMSO**Test Konusu**: Kuritol Sodyum**Araştırma Numarası**: 96669**CTD'deki yeri**: Cilt 10, Bölüm**GLP Uyumu**: Evet**Tedavi Tarihi**: Şubat 96

Metabolik Aktivasyon	Test Konusu	Doz seviyesi (mcg/ plate)	Miktar Tayini # 1				
			TA 98	Revertant Koloni Sayısı (Ortalama ± SD)			WP2 uvrA
				TA 100	TA 1535	TA 1537	
Aktivasyonsuz	DMSO	100 mcl/plate	24 ± 9	129 ± 4	15 ± 4	4 ± 2	17 ± 3
	MM-180801	312.5	24 ± 6	128 ± 11	12 ± 4	4 ± 2	14 ± 2
		625	32 ± 9	153 ± 9	9 ± 2	8 ± 2	17 ± 5
		1250	30 ± 4	152 ± 12	9 ± 3	9 ± 2	18 ± 4
		2500	27 ± 5	140 ± 6	9 ± 3	5 ± 1	19 ± 1
		5000 ^a	30 ± 3	137 ± 21	15 ± 1	7 ± 2	13 ± 4
		2-Nitrofluorene	2	696			
	Sodyum Azid	1		542	468		
	9-Aminoakridin	100				515	
	MMS	2.5 mcl/plate					573
Aktivasyonlu	DMSO	100 mcl/plate	27 ± 6	161 ± 12	12 ± 5	5 ± 1	21 ± 8
	MM-180801	312.5	31 ± 4	142 ± 8	12 ± 5	4 ± 2	17 ± 3
		625	30 ± 1	156 ± 15	17 ± 2	9 ± 5	23 ± 3
		1250	33 ± 2	153 ± 13	13 ± 3	8 ± 2	18 ± 3
		2500	35 ± 8	160 ± 4	10 ± 2	8 ± 2	19 ± 5
		5000 ^a	31 ± 4	153 ± 5	9 ± 4	7 ± 1	17 ± 4
		2-Aminoantrasen	2.5	1552	1487	214	61
		10					366

a- Çökme

ÖRNEK # 2**2.6.7.8 B Genotoksisite: In Vitro****İndüksiyon Testi:** Kromozom Anomalileri**Türler:** Primer insan lenfositleri**Metabolizma Sistemi:** Aroclor-sebebli sıçan karaciğeri S9, 5%**Taşıyıcı :** **Test Konusu: DMSO** **Pozitif kontroller: DMSO****Tedavi:** S9'suz 24 saatlik kesintisiz tedavi, 5 saatlik nabız tedavisi ve S9' lu ve S9' suz 24 saatlik iyileşme zamanı**Sitotoksik Etkiler:** Mitotik göstergelerde doza bağlı azalmalar**Genotoksik Etkiler:** 10 ve 20 µg/ml' de S9'suz ve 50 ve 200 µg/ml'de S9'lu kromozom anomalileri**Rapor Başlığı:** MM-180801: Primer İnsan

Lenfositlerinde Sitogenetik Araştırma

Bağımsız Miktar Tayini Sayısı: 1**Çoğalan Kültür Sayısı:** 2**Analiz Edilen Hücre/Kültür Sayısı:** 100**Test Konusu:** Kuritol Sodyum**Araştırma Numarası:** 96668**CTD'deki yeri :** Cilt 10, Bölüm**GLP Uyumu:** Evet**Tedavi Tarihi:** Ağustos 96

<u>Metabolik Aktivasyon</u>	<u>Test Konusu</u>	<u>Konsantrasyon (mcg/ml)</u>	<u>Sitotoksisite^a (Kontrol % si)</u>	<u>Atipik Hücreler</u>	<u>% Ortalama</u>	<u>Abs/Hücre</u>	<u>Toplam Poliploid Hücre</u>
Aktivasyonsuz	DMSO	–	100	2		0.02	4
	MM-180801	2.5	78	3.0		0.03	3
		5	59	4.0		0.05	4
		10	36	16.5**		0.2	2
		20	32	35.0**		0.55	3
		Mitomisin	0.10	52	38.5**		0.64
	Aktivasyonlu	DMSO	–	100	4.0		0.04
MM-180801		2.5	91	4.5		0.05	3
		10	88	4.5		0.05	2
		50	80	9.5*		0.1	4
		200	43	34.0**		0.66	3
		Siklofosamid	4	68	36.5**		0.63

Dunnett Testi : * - p<0.05

** - p<0.01

a- Mitotik göstergelere dayanır.

Test Konusu: Kuritol Sodyum

ÖRNEK # 1**2.6.7.9 A Genotoksisite : In Vivo****İndüksiyon Testi:** Kemik iliği mikronüklei**Türler/Soy:** Wistar Sıçanlar**Yaş:** 5 Hafta**Değerlendirilen Hücreler:** Polikromatik eritrositler**Analiz Edilen Hücre / Hayvan Sayısı:** 2000**Özel Durumlar:** Yok**Toksik/Sitotoksik Etkiler:** 2000 mg/kg' da, klinik işaretler, 2 ölüm ve kemik iliği PCE' lerinde azalma**Genotoksik Etkiler:** Yok**Etkilenimin Kanıtı:** 2000mg/kg' da açıkça görülen toksisite**Rapor Başlığı:** MM-180801: Sıçanlarda Oral

Mikronükleus Araştırması

Tedavi Programı: Üç günlük dozlar**Örnek Alma Zamanı:** Son dozdan 24 saat sonra**Uygulama Metodu:** Gavaj**Taşıyıcı/Formülasyon:** Sulu Solüsyon**Test Konusu:** Kuritol Sodyum**Araştırma No:** 96683**CTD'deki Yeri:** Cilt 10, Bölüm**GLP Uyumu:** Evet**Doz Uygulama Tarihi:** Temmuz 96

<u>Test Konusu</u>	<u>Doz (mg/kg)</u>	<u>Hayvan Sayısı</u>	<u>Ortalama PCE ler % si (±SD)</u>	<u>Ortalama MN-PCE ler % si (±SD)</u>
Taşıyıcı	0	5E	52 ± 1.9	0.20 ± 0.12
MM-180801	2	5E	54 ± 3.7	0.25 ± 0.16
	20	5E	49 ± 3.1	0.20 ± 0.07
	200	5E	50 ± 2.1	0.26 ± 0.08
	2000	3E	31 ± 2.5	0.12 ± 0.03
Siklofosamid	7	5E	51 ± 2.3	2.49 ± 0.30**

Dunnett Testi : * - p<0.05

** - p<0.01

ÖRNEK # 2**2.6.7.9 B Genotoksiste: In Vivo****Rapor Başlığı:** MM-180801 Sıçanlarda Oral
DNA Onarım Araştırması**Test Konusu:** Kuritol Sodyum**İndüksiyon Testi :** Programlanmamış DNA Sentezi**Türler/Soy :** Wistar Sıçanlar**Yaş :** 5 Hafta**Değerlendirilen Hücreler:** Hepatositler**Analiz Edilen Hücre/Hayvan Sayısı:** 100**Özel Durumlar:** Yok**Toksik/Sitotoksik Etkiler:** Yok**Genotoksik Etkiler:** Yok**Etkilenimin Kanıtı:** Toksikokinetik-Araştırma No: 94007'ye bakınız, Sıçanlarda 2 haftalık Oral Toksikite Çalışması**Tedavi Programı:** Tek Doz**Örnek Alma Zamanı:** 2 ve 16 saat**Uygulama Yöntemi:** Gavaj**Taşıyıcı/Formülasyon:** Sulu Solüsyon**Araştırma No :** 51970**CTD'deki Yeri :** Cilt 11, Bölüm**GLP Uyumu :** Evet**Doz Uygulama Tarihi :** Ocak 1997

<u>Test Konusu</u>	<u>Doz (mg/kg)</u>	<u>Hayvan Sayısı</u>	<u>Zaman Saat</u>	<u>Nuclear</u>	<u>Ortalama ± SD</u>	<u>Sitoplazma Ortalama ± SD</u>	<u>NG Ortalama ±</u>	<u>%IR Ortalama ±SD</u>	<u>NGIR Ortalama ±SD</u>
Taşıyıcı	0	3E	16		3.5 ± 0.2	7.3 ± 0.3	-3.8 ± 0.4	0 ± 0	—
MM-180801	2	3E	2		3.0 ± 1.1	5.5 ± 1.4	-2.6 ± 0.4	0 ± 0	—
	2	3E	16		4.1 ± 0.5	6.5 ± 0.8	-2.4 ± 0.2	0 ± 0	—
	20	3E	2		3.9 ± 0.2	6.9 ± 0.3	-3.0 ± 0.1	1 ± 0	5.7 ± 0.4
	20	3E	16		3.6 ± 0.3	6.3 ± 0.4	-2.7 ± 0.2	0 ± 0	—
	200	3E	2		4.2 ± 0.2	7.5 ± 0.3	-3.4 ± 0.2	0 ± 0	—
	200	3E	16		3.1 ± 0.3	5.3 ± 0.3	-2.2 ± 0.1	0 ± 0	—
	2000	3E	2		4.8 ± 0.4	8.2 ± 0.7	-3.4 ± 0.4	0 ± 0	—
	2000	3E	16		2.7 ± 0.1	4.8 ± 0.3	-2.1 ± 0.3	0 ± 0	—
	DMN	10	3E	2		10.7 ± 3.0	5.8 ± 1.0	4.9 ± 2.1	41 ± 15

Nuclear: Nükleer tane sayımı; çekirdek üzerindeki tane sayısı

Sitoplazma: Sitoplazmik tane sayımı; Çekirdeğe komşu 2 nükleer hacimli alandan en yüksek tane sayımı

NG: Net taneler / çekirdek; nükleer sayım eksi sitoplazmik sayım

% IR: En az 5 NG'li yüzde hücre oranı

NGIR: Onarılan net hücre tane/çekirdek ortalaması.

ÖRNEK**2.6.7.10. Karsinogenisite****Rapor Başlığı:** MM 180801: Farelerde Diyetli Karsinogenisite Araştırması**Türler/Soy:** CD-1 Fareler
Başlangıç Yaşı: 6 Hafta
İlk Doz Tarihi: 20 Eylül 1995**Doz Verme Süresi:** 21 ay
Uygulama Metodu: Diyet
Taşıyıcı / Formülasyon: Diyette
Kontrollerin Tedavisi: İlaçsız Diyet**Araştırma Numarası:** 95012
CTD' deki Yeri: Cilt 4, Bölüm**GLP Uyumu:** Evet**Yüksek Doz Seleksiyonunun Temeli:** Toksikite temelli sonlanım noktası**Özel Durumlar:** 12 erkek 12 dişi ilave edilen her tedavi grubunun altı aylık toksikokinetik izlenmesinde kanama saptandı ve bunlar daha sonra çalışmadan çıkarıldı.

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		25		100		400	
	E	D	E	D	E	D	E	D
Cinsiyet:								
Toksikokinetik								
28. günde AUC (mcg-saat/ml ^b)	-	-	10	12	40	48	815	570
180. günde C _{ss} (mcg/ml)	-	-	0.4	0.5	1.7	0.3	34	24
Hayvan Sayısı :								
Başlangıçta	60	60	60 ^c	60	60	60	60	60
Ölen/Ölüm halindeyken uyutulan	16	16	15	13	18	20	27	25
Terminal Uyutulan	44	44	44 ^c	47	42	40	33	35
Hayatta kalan: (%)	67	73	75	80	71	68	56	59
Vücut Ağırlığı: (%^b)	33g	31g	0	0	-7*	0	-13**	-19**
Gıda Tüketimi :	6g/gün	5g/gün	0	0	-9*	-8*	-17**	-15**

Dunnet Testi: * - p<0.05 ** - p<0.01

a- 95013 no.lu araştırmadan

b- 6 Ayda. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

c) Kaybedilen bir fare değerlendirilemedi.

ÖRNEK

2.6.7.10. Karsinojenisite

Araştırma Numarası: 95012 (devam)

Günlük Doz (mg/kg) Değerlendirilen Sayı	0 (Kontrol)		25		100		400	
	E: 60	D: 60	E: 59	D: 60	E: 60	D: 60	E: 60	D: 60
Neoplastik Lezyonlu Havvan Sayısı:								
Cilt : Hemanjiyom	0	1	1	0	6 ^b	1	13 ^b	0
Hemanjiyosarkom	1	3	2	2	9	11	18 ^a	24 ^a
Adrenal : Adrenakortikal adenom	4	1	2	0	4	3	3	1
Adrenakortikal adenokarsinom	0	0	0	0	0	1	0	0
Adenom + Adenokarsinom	4	1	2	0	4	3	3	1
Feokromositom	0	0	0	0	1	1	0	1
Kemik : Osteokondrosarkom	0	1	0	1	0	0	0	0
Osteom	0	1	0	0	0	0	0	0
Epididimis: Sarkom, farklılaşmamış	0	0	1	0	0	0	1	0
Safra Kesesi: Adenom	0	0	1	0	0	0	0	0
Hırdıerivan Bezi: Adenom	4	2	3	1	3	4	3	1
Böbrek: Renal Hücre Adenomu	1	2	0	0	2	0	0	0
Karaciğer: Hepatosellüler adenom	3	1	4	2	3	1	4	1
Hepatosellüler karsinom	2	1	1	2	3	1	0	1
Hepatosellüler Adenom + Karsinom	3	2	4	3	5	2	4	1
Akciğer : Alveolar/Bronşiyal adenom	13	10	11	11	14	7	13	4
Alveolar/Bronşiyal karsinom	4	0	1	1	2	2	1	1
Adenom + Karsinom	15	10	11	12	15	9	13	5

a- Trend Analizi p<0.005

b- Trend Analizi p<0.025

(Devam ediyor)

ÖRNEK

2.6.7.10. Karsinogenisite

Araştırma No: 95012 (Devam)

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)		25		100		400	
	E: 60	D: 60	E: 59	D: 60	E: 60	D: 60	E: 60	D: 60
Değerlendirilen Sayı	0	1	0	0	0	1	0	0
Mediastinum: Sarkom, farklılaşmamış	0	1	0	0	0	1	0	0
Fallop Tüpü: Adenom		1		1		0		0
Pankreas: Adacık Hücre Adenomu	1	0	0	0	0	0	0	0
Periton: Osteosarkom	1	0	0	0	1	0	0	1
Seminal Vezikül: Adenom	0		1		0		0	
Mide: Osteokondrosarkom	0	0	0	1	0	0	0	0
Timus: Timom	0	1	0	0	0	0	0	0
Troid: Foliküler Hücre Adenomu	0	1	0	0	0	1	0	0
Uterus: Papiller Kistadenom		1		0		2		0
Tam Hayvan: Lenfosarkom	6	13	4	11	3	12	5	11
Tam Hayvan: Histiyositik sarkom	1	0	0	0	0	1	0	0

Dikkate Değer Bulgular:

Makropatoloji	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopatoloji - Neoplastik olmayan lezyonlar								
Karaciğer: Hepatosellüler hipertrofi	4	2	3	2	4	1	40**	45**
Testisler: Hipospermatogenez	1		2		15*		30**	

- Dikkate Değer Bulgular Yok

Fisher Tam Test: * - p<0.05

** - p<0.01

ÖRNEK :

2.6.7.11 Üreme ve Gelişimsel Toksikite

Yönlendirici Olmayan Çalışmalar

Test Konusu: Kuritol Sodyum

<u>Türler/Soy</u>	<u>Uygulama Mteodu (Taşıyıcı/Formülasyon)</u>	<u>Doz Uygulama Perivodu</u>	<u>Dozlar (mg/kg)</u>	<u>Grup Basına Sayı</u>	<u>Dikkate Değer Bulgular</u>	<u>Araştırma Numarası</u>
Wistar Sıçanları	Gavaj (Su)	G6' dan G15' e	0, 500, 1000, 2000	8 Hamile Dişi	≥ 1000: Ölümler, kilo kayıpları, azalan gıda tüketimi, klinik belirtiler, kayıplar	94201
NZW Tavşanlar	Gavaj (CMC Süspansiyonu)	13 Gün	0, 5, 15, 45	6 Hamile Olmayan Dişi	≥15: Kilo alımında ve gıda tüketiminde azalma 45: Dört yetişkin dişi tavşan öldü.	97020
G-Gestasyon Günü						

ÖRNEK**2.6.7.12. Üreme ve Gelişimsel Toksikite
Implantasyon için Fertilite ve Erken
Embriyonik gelişim**

ICH 4.1.1'e benzer dizayn? Evet

Türler/Soy : Wistar Sıçanları

Başlangıç Yaşı: 10 hafta

İlk Doz Tarihi: 3 Mart 1997

Özel Durumlar: Yok

Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi:

F₀ Erkekler: 100 mg/kgF₀ Dişiler: 100 mg/kgF₁ Yavrular: 1000 mg/kg**Günlük Doz (mg/kg)****Erkekler** Toksikokinetik: AUC^b (mcg-saat/ml)**Rapor Başlığı:** MM-180801 : Sıçanlarda Fertilite ve Erken Embriyonik Gelişim Üzerine Etkilerinin Araştırılması (Oral)**Test Konusu:** Kuritol Sodyum**Doz Uygulama Süresi:** E: Çiftleşmeden önceki 4 hafta**Araştırma No :** 97072

D: Çiftleşmeden önceki 2 hafta,

CTD'deki Yeri : Cilt 6, Bölüm

gestasyonun 7. günü

Çiftleşme Günü: 0. gün**Sezaryen Günü :** Gestasyonun 16. günü**GLP Uyumu:** Evet**Uygulama Metodu:** Gavaj**Taşıyıcı/Formülasyon:** Sulu Solüsyon

	0 (Kontrol)	10	100	1000
Erkekler Toksikokinetik: AUC ^b (mcg-saat/ml)	-	1.8	25	320
Değerlendirilen Sayı	22	22	22	22
Ölen veya Ölüm halindeyken uyutulan	0	0	0	0
Klinik Gözlemler:				
Tükürük	-	-	+	++
Nekropsi Gözlemleri	-	-	-	-
Vücut Ağırlığı (%^a)	452 g	0	0	-12*
Çiftleşme öncesi ortalama gün sayısı	2.7	2.5	2.3	2.8
Çiftleşen erkek sayısı	22	21	22	22
Dölleyen erkek sayısı	21	21	21	21

- Dikkate değer bulgu yok.

+ Hafif

++ Orta Dereceli

+++ Belirgin

Dunnet Testi: * - p<0.05

** - p<0.01

a- Doz uygulamadan 4 hafta sonra. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

b- 94220 numaralı araştırmadan

(Devam Ediyor)

ÖRNEK**2.6.7.12. Üreme ve Gelişimsel Toksikite**

Araştırma No: 97072 (Devam)

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)	10	100	1000
Disiler Toksikokinetik: AUC ^b (mcg-saat/ml)	-	2.1	27	310
Değerlendirilen Sayısı	22	22	22	22
Ölen veya Ölüm Halinde Uyutulan Sayısı	0	1	0	0
Klinik Gözlemler				
Tükürük	-	-	-	+
Nekropsi Gözlemleri	-	-	-	-
Çiftleşme Öncesi Vücut Ağırlığı (% ^a)	175g	0	0	-5*
Gestasyon Vücut Ağırlığı (% ^a)	225g	0	0	-12**
Çiftleşme Öncesi Gıda tüketimi (% ^a)	14g	0	0	-6*
Gestasyon Gıda tüketimi (% ^a)	15g	0	0	-15**
Ortalama Estrus Siklus Devre Sayısı / 14 gün	3.9	3.8	3.8	3.9
Ortalama Çiftleşme Öncesi Gün Sayısı	2.1	2.3	2.5	2.2
Sperm Pozitif Dişi Sayısı	21	22	22	21
Hamile Dişi sayısı	21	21	22	20
Ortalama Corpora Lutea Sayısı	15.9	15.8	16.8	15.3
Ortalama İmplantasyon Sayısı	14.5	14	15.3	13.8
Ortalama Preimplantasyon Kayıp % si	8.8	11.4	8.9	9.8
Ortalama Canlı Fetüs Sayısı	13.3	13.3	14.3	12.8
Ortalama Resorbsiyon Sayısı	1.2	0.7	1	1
Ölü Fetüs Sayısı	0	0	0	0
Ortalama İmplantasyon Sonrası Kayıp % si	8.3	5	6.5	7.2

- Dikkate değer bulgu yok.

+ Hafif

++ Orta Dereceli

+++ Belirgin

Dunnet Testi : * - p<0.05

** - p<0.01

a- Çiftleşme öncesi veya gestasyon periyodunun sonunda. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

b- 94220 numaralı araştırmadan

ÖRNEK
2.6.7.13. Üreme ve Gelişimsel Toksikite -
Embriyo Fetal Gelişim Üzerine Etkileri

Rapor Başlığı: MM-180801: Tavşanlarda Embriyofetal Gelişim

Test Konusu: Kuritol Sodyum

ICH 4.1.3' e benzer dizayn ? Evet
Çiftleşme Günü: 0. Gün
Türler/Soy: NZW Tavşanları
Başlangıç Yaşı: 5 ay
İlk Doz Tarihi: 7 Ağustos 1997
Özel Durumlar: Yok
Advers Etki Gözlenme Düzeyi:
F₀ Dişiler: 1mg/kg
F₁ Yavrular: 5 mg/kg

Doz Uygulama Süresi: G6 - G18
Sezeryan Günü: G29
Uygulama Yöntemi: Gavaj
Taşıyıcı/Formulasyon: Sulu Solüsyon

Araştırma No : 97028
CTD' deki Yeri : Cilt 6, Bölüm
GLP Uyumu: Evet

Günlük Doz (mg/kg)	0 (Kontrol)	1	5	25
Dişiler/Dişi tavşanlar: Toksikokinetik: AUC ^b (mcg-saat/ml)	-	2.6	31	345
Hamile Sayısı	20	19	20	20
Ölen veya Ölüm halindeyken uyutulan	0	1	1	0
Düşük Sayısı veya Toplam Kayıp Yavru Sayısı	0	0	0	3
Klinik Gözlemler	-	-	-	++
Nekropsi Gözlemleri	-	-	-	-
Vücut Ağırlığı (% ^a)	3.2 kg	0	-15*	-20**
Gıda Tüketimi (% ^a)	60 g/gün	0	-9*	-16**
Ortalama Corpora Lutea Sayısı	9.4	9.3	9.4	10.4
Ortalama İmplantasyon Sayısı	7.9	8.1	9.1	9.4
Ortalama Preimplantasyon Kayıp % si	15.8	13.1	4	8.9

- Dikkate değer bulgu yok.

+ Hafif

++ Orta Dereceli

+++ Belirgin

G: Gestasyon Günü

Dunnet Testi : * - p<0.05

** - p<0.01

a- Doz uygulama periyodunun sonunda. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

b- 97231 numaralı araştırmadan

(Devam Ediyor)

ÖRNEK**2.6.7.13 Üreme ve Gelişimsel Toksikite**

Araştırma No : 97028

Günlük Doz (mg/kg)	(Devam)			
	0 (Kontrol)	1	5	25
Yavrular: Değerlendirilen Yavru Sayısı	18	16	17	18
Canlı Fetüs Sayısı	140	126	148	86*
Ortalama Kayıp Sayısı	0.2	0.3	0.4	4.7**
Ölü Fetüs Sayısı	1	0	0	0
Ortalama İmplantasyon Sonrası Kayıp % si	4.3	2.8	5.4	49.0**
Ortalama Fetal Vücut Ağırlığı (g)	44.82	42.44	42.14	42.39
Fetal Cinsiyet Oranları (erkek % si)	46.3	57.7	57.4	52.8
Fetal Anomalileri :				
Gözle Görülen Harici				
Düşük Çene: Kısa				
Fetüs Sayısı (%)	0	0	0	7 (8.0)*
Yavru Sayısı (%)	0	0	0	5 (27.8)**
İç Organ Anomalileri				
Dil: Yok				
Fetüs Sayısı (%)	0	0	0	6 (6.9)*
Yavru Sayısı (%)	0	0	0	6 (33.3)**
İskelet Anomalileri				
Alt Çene kemiği: Çatlak				
Fetüs Sayısı (%)	0	0	0	10 (11.5)**
Yavru Sayısı (%)	0	0	0	8 (44.4)**
Kostalar: Servikal				
Fetüs Sayısı (%)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0
Yavru Sayısı (%)	1 (5.6)	0	1 (5.9)	0
Sternum Segmenti: Biçimsiz				
Fetüs Sayısı (%)	2 (1.4)	1 (0.8)	0	1 (1.2)
Yavru Sayısı (%)	2 (11.1)	1 (6.3)	0	1 (5.6)
Toplam Etkilenen Fetüsler (Yavrular)	2(2)	1 (1)	0	15(10)

- Dikkate değer bulgu yok.

Fisher Tam Testi: * - p<0.05

** - p<0.01

ÖRNEK**2.6.7.14. Üreme ve Gelişimsel Toksikite**

Maternal Fonksiyon Dahil Prenatal ve Postnatal Gelişim Üzerine

Rapor Başlığı : MM-180801 : Sıçanlarda Prenatal ve Postnatal

Test Konusu: Kuritol Sodyum

ICH 4.1.2'ye benzer dizayn? Evet

Doz Uygulama Süresi: G6 - L21

Araştırma No: 95201

Türler/Soy: Wistar Sıçanlar

Çiftleşme Günü: 0. gün

Başlangıç Yaşı: 9-10 hafta

Uygulama Yöntemi: Gavaj

CTD'deki Yeri: Cilt 10, Bölüm

İlk Doz Tarihi: 8 Ekim 1995

Taşıyıcı/Formülasyon: Su

Özel Durumlar: Yok

Ayıklanan Yavrular/Ayıklanmayan Yavrular: yavru/seks/4' e ayıklandı

GLP Uyumu: Evet

Advers Etki Gözlenmeme Düzeyi:

F₀ Dişiler: 7.5 mg/kgF₁ Erkekler: 75 mg/kgF₁ Dişiler: 75 mg/kg**Günlük Doz (mg/kg)**F₀ Dişiler: Toksikokinetik: AUC^b (mcg-saat/ml)

	0 (Kontrol)	7.5	75	750
F ₀ Dişiler: Toksikokinetik: AUC ^b (mcg-saat/ml)	-	2.4	21	150
Hamile Sayısı	23	21	22	23
Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulanların Sayısı	0	0	0	8
Klinik Gözlemler	-	-	++	+++
Nekropsi Gözlemleri	-	-	-	-
Gestasyon Vücut Ağırlığı (% ^a)	225g	0	0	-25**
Laktasyon Vücut Ağırlığı (% ^a)	210g	0	0	0
Gestasyon Gıda Tüketimi (% ^a)	15g	0	0	-12*
Laktasyon Gıda Tüketimi (% ^a)	16g	0	0	0
Ortalama Gestasyon Süresi (gün olarak)	22.1	22.2	22.1	23.5 ⁺
Abnormal Doğum	-	-	-	-

- Dikkate değer bulgu yok.

+ Hafif

++ Orta Derecede

+++ Belirgin

G: Gestasyon Günü

Dunnet Testi : * - p<0.05

** - p<0.01

L: Laktasyon Günü

Dunn Prosedürlü Kruskal - Wallis + -p<0.05

a- Gestasyon ve Laktasyon Sonunda. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek verilere dayanmaktadır (yüzde farklılıklara değil).

b- 97227 numaralı araştırmadan

Devam Ediyor

ÖRNEK

2.6.7.14 Üreme ve Gelişimsel Toksikite

Araştırma No : 95201

		(Devam)			
<u>Günlük Doz (mg/kg)</u>		<u>0 (Kontrol)</u>	<u>7.5</u>	<u>75</u>	<u>750</u>
<u>F1 Yavrular</u>	Değerlendirilen Yavru Sayısı	23	21	22	15
(Memeden kesilmeden önce)	Ortalama Yavru Sayısı	13.6	13.8	14.9	11.2 ⁺⁺
	Ortalama Canlı Doğan Yavru Sayısı	13.5	13.8	14.6	9.4 ⁺⁺
	Ortalama Ölü Doğan Yavru Sayısı	0.1	0.0	0.3	1.8 ⁺
	4. güne Kadar Postnatal Canlı Sayısı	-	-	-	-
	Memeden Kesmeye Kadar Postnatal Canlı Sayısı	-	-	-	-
	Yavru Vücut Ağırıklarında ^a Değişim (g)	60	58	62	53*
	Yavru Cinsiyet Oranları (% Erkekler)	51	53	49	51
	Yavru Klinik Belirtileri	-	-	-	-
	Yavru Nekropsi Gözlemleri	-	-	-	-
F1 Erkekler	Değerlendirilen memeden kesilenlerin sayısı	23	21	22	15
(Memeden Kesildikten Sonra)	Ölen veya Ölüm Halindeyken Uyutulanların Sayısı	-	-	-	-
	Klinik Gözlemler	-	-	-	-
	Nekropsi Gözlemleri	-	-	-	-
	Vücut Ağırlığı Değişimi ^b (g)	200	195	195	186*
	Gıda Tüketimi (% ^b)	15g	0	0	-11*
	Preputial Seperasyon	-	-	-	-
	Duyu Fonksiyonu	-	-	-	-
	Motor Aktivite	-	-	-	-
	Öğrenme ve Hafıza	-	-	-	-
	Çiftleşmeden Önceki Ortalama Gün Sayısı	2.4	3.3	2.9	3.5
	Çiftleşen Erkek Sayısı	23	21	21	23
	Döllenen Dişi Sayısı	23	21	19	20

- Dikkate değer bulgu yok.

+ Hafif

++ Orta Derecede

+++ Belirgin

Dunnet Testi: * - p<0.05

** - p<0.01

Dunn Prosedürlü Kruskal Wallis + - p<0.05

++ - p<0.01

a- Doğumdan süt kesilmesine kadar

b- Süt kesilmesinden çiftleşmeye kadar. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek

ÖRNEK

Araştırma No: 95201 (Devam)

2.6.7.14. Üreme ve Gelişimsel Toksikite

<u>Günlük Doz (mg/kg)</u>		<u>0 (Kontrol)</u>	<u>7.5</u>	<u>75</u>	<u>750</u>
<u>F₁ Erkekler</u>	Değerlendirilen Memeden Kesilen Sayısı	23	21	22	23
(Memeden Kesildikten Sonra) Ölen veya Ölüm halindeyken Uyutulanların Sayısı		0	1	0	0
	Klinik Gözlemler	-	-	-	-
	Nekropsi Gözlemleri	-	-	-	-
	Çiftleşmeden Önce Vücut Ağırlığı Değişimi ^a (g)	226	230	235	196*
	Gestasyon Vücut Ağırlığı Değişimi (g)	153	160	144	158
	Çiftleşmeden Önce Gıda Tüketimi (% ^b)	15g	0	0	-13*
	Gestasyon Gıda Tüketimi (% ^b)	16g	0	0	0
	Ortalama Vajinal Gelişim Yaşı (gün olarak)	-	-	-	-
	Duyu Fonksiyonları	-	-	-	-
	Motor Aktivite	-	-	-	-
	Öğrenme ve Hafıza	-	-	-	-
	Çiftleşme Öncesi Ortalama Gün Sayısı	2.4	3.3	3.1	3.5
	Sperm Pozitif Dişi Sayısı	23	21	21	23
	Hamile Dişi Sayısı	23	21	20	21
	Ortalama Corpora Lutea Sayısı	16.4	16.2	15.8	15.5
	Ortalama İmplantasyon Sayısı	15.8	15.2	14.4	14.9
	Ortalama Preimplantasyon Kayıp %'si	3.8	6.3	12.3	3.7
<u>F₂ Yavrular</u>	Ortalama Canlı Fetus/Yavru Sayısı	15.0	14.9	13.6	14.4
	Ortalama Resorbsiyon Sayısı	0.8	0.3	0.8	0.5
	Ölü Fetus Sayısı	0	0	0	0
	Ortalama Postimplantasyon Kayıp %'si	5.1	2.2	5.2	3.4
	Fetal Vücut Ağırlıkları (g)	3.69	3.65	3.75	3.81
	Fetal Cinsiyet oranları (% Erkekler)	53	49	54	54
	Fetal Anomaliler	-	-	-	-

- Dikkate değer bulgu yok.

+ Hafif

++ Orta Derecede

+++ Belirgin

Dunnnett Testi: * - p<0.05

** - p<0.01

a- Süt kesilmesinden çiftleşmeye kadar

b- Süt kesimi sonrası periyodu esnasında. Kontroller için grup ortalaması gösterilmektedir. Tedavi grupları için, kontrol farklılıklarının yüzdesi gösterilmektedir. İstatistiksel anlam; gerçek

ÖRNEK**2. 6. 7.17. Diğer Toksikite Araştırmaları**

<u>Türler /Sov</u>	<u>Uygulama Yöntemi</u>	<u>Doz Uygulama Süresi</u>	<u>Dozlar (mg/kg)</u>	<u>Cinsiyet ve Grup Başına Sayı</u>	<u>Dikkate</u>	<u>Araştırma No</u>
Antijenisite						97012
Guinea Domuzları	Subkutan	3 hafta süreyle haftalık; 1 hafta sonra tekrarlanabilir	0, 5 mg	5E, 5D	Hafifçe pozitif gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu. Pasif deri anafilaksisi veya sistemik anafilaksiye dair kanıt yok.	
Safsızlıklar						
Wistar Sıçanlar	Gavaj	2 hafta	0, 1000, 2000	10E, 10D	% 2' lik Z - İzomer safsızlıkla takviye edilmiş MM-180801; safsızlık olmaksızın MM-180801 ile karşılaştırılabilir toksikolojik etkiler.	97025