

Prüfung auf sensibilisierende Eigenschaften (Lokaler Lymphknotentest - LLNA)

mit

Polyester Folie, beschichtet mit TitanShield® TA2202

Bericht

Version: Endfassung

Datum: 22.12.2011

BSL BIOSERVICE Projekt Nr.: 115076

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. Verantwortlichkeiten | 6 |
| 3.4. 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. Extraktion des Prüfmusters | 11 |
| 8.3. Kontrolle | 11 |
| 8.4. Weiteres Material | 12 |
| 8.5. Prüfsystem | 12 |
| 8.5.1. Haltungsbedingungen | 12 |
| 8.6. Vorbereitung der Tiere | 12 |
| 8.7. Klinische Beobachtung | 13 |
| 8.8. Gewichtsentwicklung | 13 |
| 8.9. Dosisgruppen | 13 |
| 8.10. Versuchsablauf | 13 |
| 8.11. Auswertung der Ergebnisse | 14 |
| 8.12. Zuverlässigkeitsprüfung | 15 |
| 9. Ergebnisse | 16 |
| 10. Schlussfolgerung | 17 |
| 11. Verteiler | 18 |
| 12. Referenzen | 19 |
| 12.1. Interne BSL BIOSERVICE SOPs | 19 |
| 12.2. Literatur und Richtlinien | 19 |
| 13. Anhang – Einzelergebnisse | 20 |

2. Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 1: Radioaktive Bestimmung der Positivkontrollgruppe in der zuletzt durchgeführten Zuverlässigkeitsprüfung | 15 |
| Tabelle 2: Radioaktive Bestimmung der Prüfgruppen..... | 20 |
| Tabelle 3: Gewichtsentwicklung (g) | 21 |
| Tabelle 4: Klinische Beobachtung | 21 |

3. Überblick

3.1. Abkürzungen

| | |
|-------|---|
| AOO | Aceton / Olivenöl |
| Art. | Artikel |
| BGBI. | Bundesgesetzblatt |
| CPM | counts per minute (gezählte Zerfälle pro Minute) |
| DIN | Deutsches Institut für Normung |
| DPM | disintegrations per minute (tatsächliche Zerfälle pro Minute) |
| EC | European Commission (Europäische Kommission) |
| EN | Europäische Norm |
| EWG | Europäische Wirtschaftsgemeinschaft |
| GLP | Gute Laborpraxis |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| IEC | International Electrotechnical Commission (Internationale Elektrotechnische Kommission) |
| ISO | International Organisation for Standardisation (Internationale Organisation für Normung) |
| IVC | Individually Ventilated Cage (einzelbelüfteter Käfig) |
| LLNA | Local Lymph Node Assay (Lokaler Lymphknotentest) |
| MV | mean value (Mittelwert) |
| NaCl | Natriumchlorid |
| Nr. | Nummer |
| obB | ohne besonderen Befund |
| OECD | Organisation of Economic Cooperation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) |
| PBS | phosphate buffered saline (phosphatgepufferte Salzlösung) |
| QA | Qualitätssicherung |
| QSE | Qualitätssicherungseinheit |
| SD | standard deviation (Standardabweichung) |

| | |
|--------|---|
| SOP | Standard Operating Procedures (Standardarbeitsanweisungen) |
| SPF | spezifisch pathogen frei |
| Szinti | Szintillationsflüssigkeit |
| TCA | trichloroacetic acid (Trichloressigsäure) |
| v/v | volume per volume (Volumenkonzentration) |

3.2. *Allgemeines*

| | |
|-----------------------------|--|
| Auftraggeber: | NADICO Technologie GmbH Haus-Gravener-Str. 155 40764 Langenfeld Deutschland |
| Monitor: | Herr Lutz Gradewald |
| Prüfeinrichtung: | BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH Behringstraße 6/8 82152 Planegg Deutschland |
| BSL BIOSERVICE Projekt Nr.: | 115076 |
| Prüfmuster: | Polyester Folie, beschichtet mit TitanShield® TA2202 |
| Titel: | Prüfung auf sensibilisierende Eigenschaften (Lokaler Lymphknotentest - LLNA) mit Polyester Folie, beschichtet mit TitanShield® TA2202 |

3.3. *Verantwortlichkeiten*

| | |
|---|---|
| Prüfleiterin: | Dr. Daniela Stelter |
| Geschäftsleitung: | Dr. Wolfram Riedel Dr. Angela Lutterbach |
| Leiter der Qualitätssicherungseinheit: | Dipl.-Biol. Uwe Hamann |

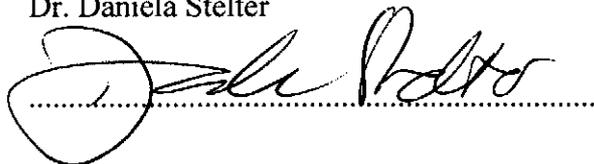
3.4. *Zeitlicher Ablauf*

| | |
|--|------------|
| Eingang des Prüfmusters: | 13.10.2011 |
| Beginn der experimentellen Phase: | 30.10.2011 |
| Ende der experimentellen Phase: | 14.11.2011 |
| Datum des Berichts (Endfassung): | 22.12.2011 |
| Datum des englischen Berichts (Endfassung): | 19.12.2011 |

4. Unterschriften

Prüfleiterin

Dr. Daniela Stelter

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

Datum: 22. 12. 2014

5. Qualitätssicherung

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

Die Prüfeinrichtung BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH ist nach GLP zertifiziert und nach 90/385/EWG [1], 93/42/EWG [2] und DIN EN ISO/IEC 17025:2000 [3].

5.1. Prüfrichtlinien

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

OECD Guidelines for Testing of Chemicals, number 429 "Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay" (adopted: July 22, 2010) [4]

Commission Regulation (EC) No. 440/2008, L 142, Annex Part B, May 30, 2008 [5]

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

Alle während der Studie erhobenen Original-Aufzeichnungen (Rohdaten, Kopie des Endberichts) werden im Archiv der BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH 12 Jahre lang nach Fertigstellung des Berichts gelagert.

6. Zusammenfassung

6.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Aufgrund der erhobenen Daten kann ausgesagt werden, dass durch das Prüfmuster keine Reaktionen hervorgerufen wurden, die auf eine Sensibilisierung zurückzuführen sind.

Tierart/Tierstamm: CBA/CaOlaHsd Mäuse

Anzahl der Tiere: 5 Tiere Prüfgruppe

5 Tiere, behandelt mit der Negativkontrolle

Die Untersuchung des Prüfmusterextrakts wurde unverdünnt durchgeführt.

Das Extraktionsverhältnis der 100%igen Konzentration bezog sich auf 120 cm² / 20 ml.

Extraktionsmittel / Negativkontrolle: AOO (4 (V/V) Aceton / Olivenöl).

Der Stimulationsindex des Prüfmusterextrakts betrug **1,9**.

6.2. Schlussfolgerung

Anhand der Bedingungen der vorliegenden Prüfung kann die Aussage getroffen werden, dass das Prüfmuster Polyester Folie, beschichtet mit TitanShield[®] TA2202 keine Reaktionen hervorrief, die auf eine Sensibilisierung zurückzuführen sind, da der Stimulationsindex für alle drei getesteten Konzentrationen unter 3 lag.

7. Einleitung

7.1. Begründung für die Wahl des Prüfsystems

Der LLNA wurde als alternative Methode zur Identifizierung von hautsensibilisierenden Prüfmustern entwickelt und erfasst die Proliferation der auricularen Lymphknoten durch Exposition des Prüfmusters auf die dorsalen Ohrseiten von Mäusen.

Die Lymphozytenproliferation wird anhand der Bestimmung der Inkorporation von ³H-Methylthymidin gemessen.

7.2. Begründung für die Wahl der Prüfmethode

Derzeit gibt es kein validiertes *in vitro* Modell, das eine ausreichende Beurteilung der sensibilisierenden Eigenschaften erlaubt.

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: | Die hygienischen Routinemaßnahmen waren ausreichend, um die Gesundheit und die Sicherheit des Personals zu gewährleisten. |

8.2. Extraktion des Prüfmusters

Die Extrakterstellung erfolgte gemäß der Norm ISO 10993-12 [8].

Dabei wurde das Prüfmuster unter folgenden Bedingungen extrahiert:

Extraktionsverhältnis: 120 cm² / 20 ml Extraktionsmittel

Extraktionsbedingungen: 37 ± 1 °C, 72 ± 2 Stunden, auf einem Schüttler

Extraktionsmittel: AOO (4:1 (v/v) Aceton / Olivenöl):
Aceton, Prolabo, Chargen-Nr. K42506714, Verfallsdatum:
07/2016; hochraffiniertes Olivenöl, Sigma, Chargen-
Nr. BCBC1085, Verfallsdatum: 28/12/2011

Weder das Extraktionsmittel noch das Prüfmuster zeigten bei der Extraktion Auffälligkeiten.

Die Extrakte wurden bis zu ihrer Verwendung am selben Tag bei Raumtemperatur aufbewahrt.

8.3. Kontrolle

Das Vehikel AOO (4:1 (v/v) Aceton/ Olivenöl) wurde auf einem Schüttler bei 37 ± 1 °C über 72 ± 2 Stunden inkubiert und diente als Negativkontrolle.

8.7. *Klinische Beobachtung*

Alle Tiere wurden vor der Applikation und danach einmal täglich auf Anzeichen von Toxizität und Hautirritationen an den Applikationsstellen untersucht.

8.8. *Gewichtsentwicklung*

Alle Tiere wurden vor der Applikation und am Ende des Versuchs gewogen.

8.9. *Dosisgruppen*

Eine Testgruppe und eine Negativkontrollgruppe (Vehikel) wurden getestet.

8.10. *Versuchsablauf*

Topische Applikation

Bei jeder Maus wurden mittels topischer Applikation 25 µl der gewählten Konzentration beidseitig auf die dorsale Ohrhaut aufgebracht.

Die Applikationen erfolgten täglich über einen Zeitraum von drei aufeinanderfolgenden Tagen.

Verabreichung von ³H-Methylthymidin

Fünf Tage nach der ersten Applikation wurde allen Tieren 20 µC ³H-Methylthymidin verabreicht: jedem Tier wurden intravenös 250 µl ³H-Methylthymidin, verdünnt zu einer Lösung mit einer spezifischen Aktivität von 80 µCi/ml, in die Schwanzvene injiziert.

Präparation der Zellsuspension

Ungefähr 5 Stunden nach der ³H-Methylthymidin-Injektion wurden alle Mäuse schmerzlos getötet. Die drainierenden aurikulären Lymphknoten wurden entfernt und für jedes Tier in PBS gepoolt (paarweise, wenn technisch möglich). Durch vorsichtigen mechanischen Aufschluss mit Hilfe von Polyamid-Gaze (Maschenweite: 200 µm) wurde aus den gepoolten Lymphknotenzellen eine Einzelzellsuspension hergestellt. Die Gaze wurde mit PBS gewaschen und die Suspension zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und die Pellets mit PBS resuspendiert. Dieser Waschvorgang wurde wiederholt.

Für die Präzipitation der Makromoleküle wurden die Pellets nach dem letzten Waschschritt in ca. 1 ml 5%iger Trichloressigsäure (TCA) resuspendiert und bei etwa 4 °C über Nacht gelagert. Jedes Präzipitat wurde erneut gewaschen, in 1 ml 5% TCA resuspendiert und es wurden 7 ml Szintillationslösung zugegeben. Diese Lösung wurde in Szintillationsgefäße überführt und über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Bestimmung der Inkorporation von ³H-Methylthymidin

Die Inkorporation von ³H-Methylthymidin wurde in einem β-Counter als Zahl der Zerfälle pro Minute (DPM) gemessen. In ähnlicher Weise wurde auch der ³H-Methylthymidin Background-Wert (5% TCA) bestimmt. Die Bestimmung der Radioaktivität wurde für jedes Tier einzeln durchgeführt.

8.11. Auswertung der Ergebnisse

Die proliferative Reaktion der Lymphknotenzellen wurde als Anzahl der radioaktiven Zerfälle pro Minute je Lymphknoten (DPM/LYMPHKNOTEN) und als Verhältnis der Inkorporation von ^3H -Methylthymidin in den Lymphknotenzellen der Testtiere im Vergleich zu den Kontrolltieren dargestellt (STIMULATIONSINDEX). Vor der Bestimmung der DPM/ LYMPHKNOTEN - Werte wurde jeweils der Background-Mittelwert abgezogen.

Beim LLNA gilt eine Substanz als sensibilisierend, wenn der getestete Prüfmusterextrakt eine mindestens dreifach höhere ^3H -Methylthymidin-Inkorporation in den Lymphknotenzellen der Testtiere im Vergleich zu den Negativkontrolltieren verursacht (**Stimulationsindex größer oder gleich 3,0**)

8.12. Zuverlässigkeitsprüfung

Die letzte Zuverlässigkeitsprüfung des Testsystems wurde im November 2011 durchgeführt. Die Rohdaten zu dieser Studie werden im Archiv der BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH aufbewahrt (BSL Projekt ID 114612F).

Positivkontrollsubstanz: P-Phenylendiamin (CAS 106-50-3, Sigma, Reinheit > 98%; Chargen-Nr. 060M0186V6) 1%

Vehikel: AOO (4:1 (v/v) Aceton / Olivenöl)

Tierart/Stamm: gesunde CBA/CaOlaHsd Mäuse

Züchter: Harlan Winkelmann GmbH, 33178 Borcheln, Deutschland

Konzentrationen: 1% an drei aufeinanderfolgenden Tagen

Tabelle 1: Radioaktive Bestimmung der Positivkontrollgruppe in der zuletzt durchgeführten Zuverlässigkeitsprüfung

| POS | CPM | Prüfmuster | Konz. [%] | Tier-nummer | DPM | DPM-MV Hintergrund | DPM/Lymphknoten | Stimulations-index |
|-----------|---------------|----------------------------|-----------|-------------|----------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| 90 | 724,0 | Negativ-kontrolle | | 76 | 1514,0 | 1500,2 | 750,1 | |
| 91 | 1468,0 | | 77 | 3093,0 | 3079,2 | 1539,6 | | |
| 92 | 711,0 | | 78 | 1499,0 | 1485,2 | 742,6 | | |
| 93 | 535,0 | | 79 | 1124,0 | 1110,2 | 555,1 | | |
| 94 | 1119,0 | | 80 | 2356,0 | 2342,2 | 1171,1 | | |
| MV | 911,4 | | | MV | 1917,2 | 1903,4 | 951,7 | 1,0 |
| SD | 337,6 | | | SD | 713,0 | 713,0 | 356,5 | |
| 85 | 7777,0 | Phenylendiamin | 1 | 71 | 16491,0 | 16477,2 | 8238,6 | 8,7 |
| 86 | 7274,0 | | | 72 | 15348,0 | 15334,2 | 7667,1 | 8,1 |
| 87 | 8131,0 | | | 73 | 17126,0 | 17112,2 | 8556,1 | 9,0 |
| 88 | 8791,0 | | | 74 | 18653,0 | 18639,2 | 9319,6 | 9,8 |
| 89 | 8631,0 | | | 75 | 18367,0 | 18353,2 | 9176,6 | 9,6 |
| MV | 8120,8 | | | MV | 17197,0 | 17183,2 | 8591,6 | 9,0 |
| SD | 555,8 | | | SD | 1217,5 | 1217,5 | 608,7 | 0,6 |
| 109 | 6,0 | Hintergrund Szinti und TCA | | | 12,0 | | | |
| 110 | 7,0 | | | | 15,0 | | | |
| 111 | 7,0 | | | | 15,0 | | | |
| 112 | 6,0 | | | | 12,0 | | | |
| 113 | 7,0 | | | | 15,0 | | | |
| MV | 6,6 | | | MV | 13,8 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| SD | 0,5 | | | SD | 1,5 | | | |

Sofern nicht gesondert aufgeführt, beinhalten die Ergebnisse beide Lymphknoten eines Tieres.

POS = Position im Zähler; CPM = gezählte Zerfälle pro Minute; Konz. = Konzentration; DPM = tatsächliche Zerfälle pro Minute; SD = Standardabweichung; MV = Mittelwert; Szinti = Szintillationsflüssigkeit; TCA = Trichloressigsäure

9. Ergebnisse

Das Verhältnis der Inkorporation von ^3H -Methylthymidin in die Lymphknotenzellen der Testtiere im Vergleich zu den Kontrolltieren (Stimulations-Index) für das Prüfmuster betrug **1,9**.

Alle Tiere überlebten den Prüfzeitraum und zeigten keinerlei klinische Symptome.

Die Gewichtsentwicklung war im erwarteten Rahmen, was einen Gewichtsverlust von bis zu 2 g einschließt.

Einzelergebnisse finden sich im Anhang.

10. Schlussfolgerung

Anhand der Bedingungen der vorliegenden Prüfung kann die Aussage getroffen werden, dass das Prüfmuster Polyester Folie, beschichtet mit TitanShield® TA2202 keine Reaktionen hervorrief, die auf eine Sensibilisierung zurückzuführen sind, da der Stimulationsindex für alle drei getesteten Konzentrationen unter 3 lag.

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) Nr. 11-3-3

12.2. Literatur und Richtlinien

- [1] 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 Juli 1990 S. 0017 - 0036
- [2] Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte, Amtsblatt Nr. L 169 vom 12. Juli 1993 S. 0001 - 0043
- [3] 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
- [4] OECD Guidelines for Testing of Chemicals, number 429 "Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay" (adopted: July 22, 2010)
- [5] Commission Regulation (EC) No 440/2008, L 142, Annex Part B of 30 May 2008 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) No. 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)
- [6] ISO 10993-1: 2009 "Evaluation and testing within a risk management process"
- [7] ISO 10993-10: 2010 "Tests for irritation and skin sensitization"
- [8] ISO 10993-12: 2007 "Sample preparation and reference materials"
- [9] Deutsches Tierschutzgesetz, 24. Juli 1972 (BGBl. I S. 1277, Inkrafttreten der letzten Änderung: 22. Juli 2009, (Art. 2 ÄndG vom 15. Juli 2009)

13. Anhang – Einzelergebnisse

Tabelle 2: Radioaktive Bestimmung der Prüfgruppen

| POS | CPM | Prüfmuster | Konz. [%] | Tiernummer | DPM | DPM-MV Hintergrund | DPM/Lymphknoten | Stimulationsindex |
|-----------|---------------|-------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------------|-----------------|-------------------|
| 18 | 536,0 | Negativkontrolle | | 6 | 1105,0 | 1090,2 | 545,1 | |
| 19 | 778,0 | | | 7 | 1601,0 | 1586,2 | 793,1 | |
| 20 | 502,0 | | | 8 | 1044,0 | 1029,2 | 514,6 | |
| 21 | 484,0 | | | 9 | 1009,0 | 994,2 | 497,1 | |
| 22 | 483,0 | | | 10 | 1005,0 | 990,2 | 495,1 | |
| MV | 556,6 | | | MV | 1152,8 | 1138,0 | 569,0 | 1,0 |
| SD | 112,3 | SD | 226,9 | 226,9 | 113,5 | | | |
| 6 | 970,0 | Extrakt aus | 100 | 1 | 2010,0 | 1995,2 | 997,6 | 1,8 |
| 7 | 1106,0 | Polyester Folie, | | 2 | 2278,0 | 2263,2 | 1131,6 | 2,0 |
| 8 | 951,0 | beschichtet mit | | 3 | 1966,0 | 1951,2 | 975,6 | 1,7 |
| 9 | 705,0 | TitanShield® | | 4 | 1461,0 | 1446,2 | 723,1 | 1,3 |
| 10 | 1441,0 | TA2202 | | 5 | 2977,0 | 2962,2 | 1481,1 | 2,6 |
| MV | 1034,6 | | | MV | 2138,4 | 2123,6 | 1061,8 | 1,9 |
| SD | 240,9 | | | SD | 495,5 | 495,5 | 247,8 | 0,4 |
| 66 | 7,0 | Hintergrund | | | 14,0 | | | |
| 67 | 6,0 | Szinti und | | | 12,0 | | | |
| 68 | 7,0 | TCA | | | 15,0 | | | |
| 69 | 7,0 | | | | 15,0 | | | |
| 70 | 9,0 | | | | 18,0 | | | |
| MV | 7,2 | | | MV | 14,8 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| SD | 1,0 | | | SD | 1,9 | | | |

Sofern nicht gesondert aufgeführt, beinhalten die Ergebnisse beide Lymphknoten eines Tieres.

POS = Position im Zähler; CPM = gezählte Zerfälle pro Minute; Konz. = Konzentration; DPM = tatsächliche Zerfälle pro Minute; SD = Standardabweichung; MV = Mittelwert; Szinti = Szintillationsflüssigkeit; TCA = Trichloressigsäure

Tabelle 3: Gewichtsentwicklung (g)

| Gruppe | Tier- nummer | Studien- beginn | Studien- ende | Gewichts- zunahme |
|--|-----------------|--------------------|------------------|----------------------|
| Extrakt aus Polyester Folie, beschichtet mit TitanShield® TA2202 100% | 1 | 20 | 20 | 0 |
| | 2 | 20 | 20 | 0 |
| | 3 | 20 | 21 | 1 |
| | 4 | 20 | 21 | 1 |
| | 5 | 22 | 23 | 1 |
| Negativ- kontrolle 100% AOO | 6 | 21 | 22 | 1 |
| | 7 | 18 | 20 | 2 |
| | 8 | 22 | 24 | 2 |
| | 9 | 19 | 20 | 1 |
| | 10 | 20 | 21 | 1 |

Tabelle 4: Klinische Beobachtung

| Beobachtungszeitpunkt | Systemische Effekte | Lokale Effekte |
|--|---------------------|----------------|
| Gruppe 1, Tiere Nr. 1 – 5 / Prüfmusterextrakt | | |
| Tag 1 | obB | obB |
| Tag 2 | obB | obB |
| Tag 3 | obB | obB |
| Tag 4 | obB | obB |
| Tag 5 | obB | obB |
| Tag 6 | obB | obB |
| Gruppe 2, Tiere Nr. 6 - 10 / Negativkontrolle AOO | | |
| Tag 1 | obB | obB |
| Tag 2 | obB | obB |
| Tag 3 | obB | obB |
| Tag 4 | obB | obB |
| Tag 5 | obB | obB |
| Tag 6 | obB | obB |

obB = ohne besonderen Befund