VIZSGÁLATI JELENTÉS

A BIOTECTON® akut orális és intraperitoneális toxicitása

az OECD 423 szerinti akut toxicitási osztály módszer alapján, egéren végzett vizsgálatban

Készítette: Dr. Csikó György állatorvos, CSc, habilitált egyetemi docens, a Magyar Vidékfejlesztési Minisztérium szakértője

SZENT ISTVÁN EGYETEM, ÁLLATORVOS-TUDOMÁNYI KAR

GYÓGYSZERTANI ÉS TOXIKOLÓGIAI TANSZÉK

BUDAPEST
2014

***Szerkesztői és termékelnevezési megjegyzés**
A vizsgálatot eredetileg 2014-ben, BIOTECTON® terméknéven végezték. A készítmény neve később VIROPLAZIN®-ra változott.
A dokumentum magyar nyelvű fordítását és nyelvi szerkesztését az eredeti tudományos tartalom pontos és közérthető visszaadása érdekében végeztük. A vizsgálati módszereket, adatokat, eredményeket és következtetéseket szándékosan nem változtattuk meg.
Az eredeti terméknevet a tudományos dokumentáció hitelességének megőrzése érdekében megtartottuk.

1. A vizsgálat összefoglalása **3**
2. Vizsgálati anyag **3**
Fizikai jelleg, tisztaság és fizikai-kémiai tulajdonságok 3
Azonosító adatok, beleértve a CAS-számot 3
Vivőanyag; a vivőanyag kiválasztásának indoklása 3
3. Kísérleti állatok **4**
Alkalmazott faj/törzs 4
Az állatok mikrobiológiai státusza 4
Az állatok száma, életkora és neme 4
Származás, tartási körülmények, takarmányozás 4
4. Vizsgálati körülmények **5**
A vizsgálati anyag formulációja és az alkalmazott anyag fizikai formája 5
A vizsgálati anyag alkalmazása, az adagolási térfogatok és az adagolás időpontja 5
A takarmány és az ivóvíz minőségének részletei 7
A kezdő dózis kiválasztásának indoklása 7
5. Eredmények **7**
Az egyes állatok válaszadatainak és dózisszintjeinek táblázatos bemutatása 7
A testtömeg és a testtömegváltozás táblázatos bemutatása 10
A toxicitási tünetek megjelenésének időbeli alakulása 11
Kórbonctani és hisztopatológiai eredmények 11
6. Az eredmények értékelése és értelmezése **14**
7. Következtetések **14**
8. Mellékletek **15**

1. A vizsgálat összefoglalása

Az OECD 423 irányelv, a „GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS” alapján in vivo akut toxicitási vizsgálatot végeztek 18 egéren, orális és intraperitoneális alkalmazással.

A vizsgálat három dóziscsoportban történt: mind az orális, mind az intraperitoneális alkalmazás esetében csoportonként 3-3 egeret kezeltek. Az állatok a „BIOTECTON®” vizsgálati anyagból egyszeri orális vagy intraperitoneális adagként 300, 2000 és 5000 mg/ttkg dózist kaptak.

A kezelést követő kéthetes megfigyelési időszak után makroszkópos kórbonctani és hisztopatológiai vizsgálatokat végeztek.

2. Vizsgálati anyag

Fizikai jelleg, tisztaság és fizikai-kémiai tulajdonságok

A „BIOTECTON®” vizsgálati készítmény tiszta, átlátszó, steril oldat volt. A tisztaságra vonatkozó adatok és a fizikai-kémiai tulajdonságok részletes leírása nem állt rendelkezésre.

Azonosító adatok, beleértve a CAS-számot

Nem állt rendelkezésre adat.

Vivőanyag; a vivőanyag kiválasztásának indoklása

A vizsgálati anyag vivőanyaga steril fiziológiás, 0,9% (m/V) nátrium-klorid-oldat volt.

Ez a vivőanyag izotóniás és izoozmotikus oldószer, amelyet injekciós készítményekben gyakran alkalmaznak hordozóként (vö. USP, PhEUR).

3. Kísérleti állatok

Alkalmazott faj/törzs

A vizsgálatban BDF1 törzsű fehér laboratóriumi egereket használtak.

Az állatok mikrobiológiai státusza

A kísérleti állatokat mikrobiológiai státuszuknak megfelelően hagyományos módon tenyésztették és tartották.

Az állatok száma, életkora és neme

A vizsgálatban 18 felnőtt hím egeret használtak. A vizsgálat kezdetén életkoruk 10–12 hét volt.

Származás, tartási körülmények, takarmányozás

A kísérleti állatok a Nemzeti Onkológiai Intézetből (Budapest, Magyarország) származtak.

Az egereket szabványos rágcsálótartó dobozokban tartották (40 × 12,5 × 12 cm), dobozonként 3 állattal.

A helyiség hőmérséklete a vizsgálat teljes időtartama alatt 21–23 °C, a relatív páratartalom pedig 50–65% között volt.

A takarmányozás vályús etetőkből, az itatás palackokból történt.

Mesterséges megvilágítási programot alkalmaztak, 12 órás világos és 12 órás sötét periódussal.

Az állatokat véletlenszerűen választották ki, egyedi azonosítást lehetővé tevő jelöléssel látták el, majd a dózis beadása előtt 7 napig ketreceikben tartották őket, hogy alkalmazkodjanak a laboratóriumi körülményekhez.

4. Vizsgálati körülmények

A vizsgálati anyag formulációja és az alkalmazott anyag fizikai formája

Ebben a vizsgálatban steril vizes oldat formájú „BIOTECTON®” készítményt alkalmaztak laboratóriumi egerekben (vö. a fenti 2. ponttal).

A vizsgálati anyag alkalmazása, az adagolási térfogatok és az adagolás időpontja

Az állatok egyszeri orális vagy intraperitoneális dózisban kapták a vizsgálati anyagot. Az alkalmazás az OECD 423 irányelv előírásai alapján történt.

A kezelések során a „BIOTECTON®” készítményt hígított formában – steril fiziológiás sóoldattal hígítva – vagy hígítatlan formában, 100 és 200 mg/ml koncentrációban alkalmazták.

A következő táblázat (1. táblázat) részletesen bemutatja a vizsgálati anyag alkalmazásának körülményeit.

1. táblázat

Az egerek egyszeri per os (PO) vagy intraperitoneális (IP) kezelése BIOTECTON® készítménnyel (n = 18, felnőtt hímek)

Azonosító	Alkalmazás módja	Dózis (mg/ttkg)	Testtömeg az alkalmazás előtt (g)	Alkalmazott térfogat (ml)
1	szájon át (PO)	300 (0.1 ml/10g, 30 mg/ml)	40	0.4*
2			35	0.35*
3			37	0.37*
4		2000 (0.2 ml/10g, 100 mg/ml)	44	0.88
5			35	0.7
6			37	0.75

7		**5000 (0.25 ml/10g, 200 mg/ml)**	**46**	**1.15**
8			**40**	**1**
9			**43**	**1.1**
10	**intraperitoneálisan (IP)**	**300 (0.1 ml/10g, 30 mg/ml)**	**35**	**0.35***
11			**38**	**0.38***
12			**38**	**0.38***
13		**2000 (0.2 ml/10g, 100 mg/ml)**	**37**	**0.74**
14			**41.5**	**0.83**
15			**41.5**	**0.83**
16		**5000 (0.25 ml/10g, 200 mg/ml)**	**41**	**1**
17			**45**	**1.1**
18			**44**	**1.1**

[#]*Az adatok az eredeti adatfelvételi lapon is rendelkezésre állnak (vö. 1. melléklet).*
***Ezeknél az állatoknál hígított steril oldatot alkalmaztak (végső koncentráció: 30 mg/ml).*

A PO-csoportban a vizsgálati anyagot gyomorszonda segítségével, egyszeri adagban, gavage útján adták be, míg az IP-csoportban egyszeri adagban, steril, egyszer használatos műanyag fecskendővel és tűvel (G25) alkalmazták.

Minden egyes dózislépcsőnél alkalmazási módonként három állatot használtak. Elsőként a kiválasztott 2 × 3 állat – három orális és három intraperitoneális alkalmazásban – 300 mg/ttkg BIOTECTON® vizsgálati anyagot kapott.

Mivel négy órán belül egyetlen állat sem pusztult el, a vizsgálatot a következő 3 + 3 állatban 2000 mg/ttkg dózis alkalmazásával folytatták.

Mivel a 2000 mg/ttkg-os csoportokban sem jelentkezett letális hatás, további négyórás

megfigyelést követően újabb 3 + 3 egeret kezeltek orálisan, illetve intraperitoneálisan 5000 mg/ttkg dózissal.

A takarmány és az ivóvíz minőségének részletei

(beleértve a takarmány típusát/forrását és a víz forrását)

A kísérleti egerek a vizsgálat teljes időtartama alatt standard rágcsálótápot és ivóvíz minőségű vizet kaptak ad libitum.

A vizsgálati készítmény beadásának napján az állatokat koplaltatták; a takarmányozást az alkalmazást megelőző 4 órában felfüggesztették. Az egerek a készítmény beadását követő 2 órával kaptak először takarmányt.

A kezdő dózis kiválasztásának indoklása

A „BIOTECTON®" hatóanyagai növényi eredetűek (gyógynövényalapú készítmény). Hasonló hatóanyagok gyakorlatilag nem toxikus anyagoknak tekinthetők.

Ugyanakkor a vizsgálandó anyagra vonatkozóan nem állt rendelkezésre információ. Állatjóléti szempontból ezért a 300 mg/ttkg kezdő dózis alkalmazását javasolták (vö. OECD 423, 2c. melléklet: kezdő dózis = 300 mg/ttkg).

5. Eredmények

Az egyes állatok válaszadatainak és dózisszintjeinek táblázatos bemutatása

Az állatokat az adagolást követően egyedileg figyelték meg: az első 30 percben egyszer, az első 24 órában időszakosan, különös figyelmet fordítva az első 4 órára, ezt követően pedig naponta,

összesen 14 napon keresztül.

A következő táblázat (2. táblázat) a klinikai megfigyelések eredményeit mutatja be.

A megfigyelések kiterjedtek a bőr és a szőrzet, a szemek és a nyálkahártyák változásaira, valamint a légző-, keringési, autonóm és központi idegrendszer, továbbá a szomatomotoros aktivitás és a viselkedési mintázat eltéréseire.

2. táblázat

A klinikai megfigyelések egyedi adatai

Azonosító	Alkalmazás módja	Dózis (mg/kg bw.)	Első nap (óra)				Kezelés utáni időszak (napok)													
			0.5	4	8	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	PO	300 (0.1 ml/10g, 30 mg/ml)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2			N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
3			N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
4		2000 (0.2 ml/10g, 100 mg/ml)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
5			N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
6			N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

7		**5000**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**
8		**(0.25**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**
9		**ml/10g, 200 mg/ml)**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**
10	**IP**	**300**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**
11		**(0.1**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**
12		**ml/10g, 30 mg/ml)**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**
13		**2000**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**
14		**(0.2**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**
15		**ml/10g, 100 mg/ml)**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**
16		**5000**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**
17		**(0.25**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**
18		**ml/10g, 200 mg/ml)**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**	**N**

N = negatív

Sem az alacsonyabb, sem a magasabb dózisok esetében nem észleltek toxikus reakcióra utaló klinikai tüneteket sem a PO-, sem az IP-kezelésben részesült egércsoportokban.

A testtömeg és a testtömegváltozás táblázatos bemutatása

Az állatok egyedi testtömegértékeit az adagolás napján, ezt követően heti időközönként, valamint az elhullás vagy leölés időpontjában a 3. táblázat mutatja be.

3. táblázat

Az állatok egyedi testtömegértékei

Azonosító	Alkalmazás módja	Dózis (mg/kg bw.)	Testtömeg (g)		
			Kezelés előttt	7. nap	Leöléskor
1	PO	300 (0.1 ml/10g, 30 mg/ml)	40	42.5	43.3
2			35	35.8	36.7
3			37	37	36
4		2000 (0.2 ml/10g, 100 mg/ml)	44	45	45.3
5			35	36.6	38.3
6			37	36	35.5
7		5000 (0.25 ml/10g, 200 mg/ml)	46	46.7	47.6
8			40	40	41
9			43	44	45
10	IP	300 (0.1 ml/10g, 30 mg/ml)	35	35	35.2
11			38	39	40.6
12			38	38	38.8

13		**2000 (0.2 ml/10g, 100 mg/ml)**	**37**	**38**	**38.5**
14			**41.5**	**42.3**	**43.9**
15			**41.5**	**42**	**42.8**
16		**5000 (0.25 ml/10g, 200 mg/ml)**	**41**	**41.8**	**42.4**
17			**45**	**47**	**48.2**
18			**44**	**45**	**46.3**

Az elhullás dátuma és időpontja, amennyiben az a tervezett leölés előtt következett be

A tervezett leölés előtt egyetlen állat sem hullott el.

A toxicitási tünetek megjelenésének időbeli alakulása

A kezelést követő megfigyelési időszak során toxikus reakcióra utaló tünetet nem észleltek. Minden állat egészséges maradt, és túlélte a kéthetes kezelést követő megfigyelési időszakot.

Kórbonctani és hisztopatológiai eredmények

A vizsgálatban részt vevő valamennyi kísérleti állat túlélte a vizsgálatot, és a kéthetes megfigyelési időszak végén makroszkópos kórbonctani vizsgálatnak vetették alá őket. Az állatokat nyaki diszlokációval eutanizálták.

A makroszkópos kórbonctani vizsgálat eredményeit, valamint a máj, a lép és a jobb vese tömegét egyedenként rögzítették (vö. 2. melléklet). A boncolási eredményeket és a kiválasztott szervek tömegét a 4. táblázat mutatja be.

Ezenkívül a májból, lépből, veséből, tüdőből, szívből és vékonybélből szövetmintákat küldtek

hisztopatológiai vizsgálatra. A vizsgálat eredményei, valamint a hisztopatológiai vizsgálatok fényképei a 3. mellékletben találhatók.

A 18 egér közül 11-nél a máj zsíros infiltrációját észlelték, amelyet a jó kondíció következményének tekintettek.

A hisztopatológiai vizsgálattal kimutatott kisebb belszervi elváltozások vitális reakcióknak tekinthetők, és nem értékelhetők a vizsgálati anyag feltételezett toxikus hatásának következményeként.

Hat állatnál (1., 4., 7., 12., 16. és 18. számú) a máj hyperaemiáját észlelték, míg a tüdőszövet hyperaemiája kizárólag a 7. számú állatnál fordult elő.

A lépszövetben a 6. és 7. számú állatnál lymphoid depléciót figyeltek meg. Ugyanebben a szövetben egy PO- és három IP-kezelésben részesült állatnál megacytosis jeleit észlelték. Ezek az elváltozások azonban nem mutattak erős pozitív összefüggést az alkalmazott dózissal.

Az 5. számú állatnál enyhe szegmentális tubuláris nephrosist észleltek, amelyet feltehetően más károsító hatások okozhattak.

A 18 állat közül 8-nál a bélbolyhok összetapadását figyelték meg, amely valószínűleg nem a vizsgálati anyag alkalmazásának következménye volt.

4. táblázat

Kórbonctani leletek és a belső szervek tömege

Azonosító	**Alkalmazás módja**	**Dózis (mg/kg bw.)**	**Súly (g)**			**Boncolási leletek**
			máj	**jobb vese**	**lép**	
1	**PO**	**300 (0.1 ml/10g, 30 mg/ml)**	**1.98**	**0.35**	**0.22**	Ép hashártya és belső szervek

2			**1.79**	**0.27**	**0.13**	Ép hashártya és belső szervek
3			**1.99**	**0.27**	**0.11**	Ép hashártya és belső szervek
4		**2000 (0.2 ml/10g, 100 mg/ml)**	**2.54**	**0.39**	**0.11**	Ép hashártya és belső szervek, enyhe elhízás
5			**2.29**	**0.33**	**0.13**	Ép hashártya és belső szervek
6			**1.85**	**0.27**	**0.14**	Ép hashártya és belső szervek
7		**5000 (0.25 ml/10g, 200 mg/ml)**	**2.68**	**0.37**	**0.14**	Ép hashártya és belső szervek, enyhe elhízás
8			**2.37**	**0.28**	**0.11**	Ép hashártya és belső szervek
9			**2.53**	**0.38**	**0.22**	Ép hashártya és belső szervek, enyhe lépmegnagyobbodás
10	**IP**	**300 (0.1 ml/10g, 30 mg/ml)**	**1.58**	**0.27**	**0.12**	Ép hashártya és belső szervek
11			**2.25**	**0.31**	**0.14**	Ép hashártya és belső szervek
12			**2.05**	**0.47**	**0.15**	Ép hashártya és belső szervek
13		**2000 (0.2 ml/10g, 100 mg/ml)**	**2.2**	**0.37**	**0.16**	Ép hashártya és belső szervek
14			**2.46**	**0.34**	**0.19**	Ép hashártya és belső szervek
15			**2.41**	**0.38**	**0.2**	Ép hashártya és belső szervek

16		**5000 (0.25 ml/10g, 200 mg/ml)**	**2.18**	**0.44**	**0.18**	Ép hashártya és belső szervek
17			**2.48**	**0.44**	**0.17**	Ép hashártya és belső szervek, a lép enyhén fejletlen
18			**2.94**	**0.43**	**0.22**	Ép hashártya és belső szervek

6. Az eredmények értékelése és értelmezése

Az akut orális toxicitás azokat a káros hatásokat jelenti, amelyek egy anyag egyszeri szájon át történő beadását, illetve 24 órán belül alkalmazott többszöri adagolását követően jelentkeznek.

A késleltetett elhullás azt jelenti, hogy az állat 48 órán belül nem pusztul el és nem kerül agóniás állapotba, hanem később, a 14 napos megfigyelési időszak során hullik el (OECD 423).

A BIOTECTON® 18 egészséges, fiatal felnőtt, hím egérben történő alkalmazását követően sem nemkívánatos hatás, sem késleltetett elhullás nem fordult elő.

Bár a hisztopatológiai vizsgálat során több kezelt állatnál enyhe splenotoxicitásra utaló jeleket (azaz megacytosist), valamint néhány egyéb kisebb belszervi elváltozást figyeltek meg, a klinikai tünetek és a letalitás hiánya a BIOTECTON® magas fokú biztonságosságára utal.

7. Következtetések

Ebben a vizsgálatban, amelyet 18 egészséges, fiatal felnőtt, hím egéren végeztek, a BIOTECTON® vizsgálati anyag mind per os (PO), mind intraperitoneális (IP) alkalmazás esetén gyakorlatilag nem toxikus anyagnak tekinthető.

Az OECD 423 szerinti vizsgálati felső határnak megfelelő, egyszeri 5000 mg/ttkg

BIOTECTON® alkalmazását követően sem toxikus hatásra utaló klinikai tüneteket, sem letális hatást nem észleltek.

A Vegyi Anyagok Globálisan Harmonizált Osztályozási Rendszere (GHS) szerint a BIOTECTON® gyakorlatilag ártalmatlan anyagnak tekinthető.

8. Mellékletek

1. melléklet

A kezelések egyedi adatlapjai

2. melléklet

A leölés egyedi adatlapjai

3. melléklet

Szakértői jelentés a hisztopatológiai vizsgálatról

BUDAPEST, 2014. 02. 18.

Dr. Csikó György, DVM, CSc., habil.

egyetemi docens

Vizsgálatvezető

Dr. Gál János, DVM, PhD., habil.

egyetemi docens

patológus

BIOTECTON®
Egér akut toxicitás

Kezelés 2014. 01. 17. 10–11

Beadás	Dózis mg/ttkg	No	Testtömeg (g)	Beadott ml	Megfigyelés
PO	300& (zöld)	1	40	0,4	
		2	35	0,35	
		3	37	0,37	
	2000# (kék)	4	44	0,88	
		5	35	0,7	
		6	37	0,75	
	5000$ (piros)	7	46	1,15	
		8	40	1	
		9	43	1,1	
IP	300& (zöld)	10	35	0,35	
		11	38	0,38	
		12	38	0,38	
	2000# (kék)	13	37	0,74	
		14	41,5	0,83	
		15	41,5	0,83	
	5000$ (piros)	16 *	41	1	vérzés
		17	45	1,1	
		18	44	1,1	

* 16B (jel valószínű) – 47 g 1,2 ml vérzés

DÓZISOK (koncentráció-térfogat összefüggés):

& 300 mg/ttkg: konc. 30 mg/ml, adag 0,1 ml/10 g (100 mg/ml-ből hígítani – 3,33 x-ra)

2000 mg/ttkg: konc. 100 mg/ml, adag 0,2 ml/10 g

$ 5000 mg/ttkg: konc. 200 mg/ml, adag 0,25 ml/10g

BONCOLÁSI JEGYZŐKŐNYV
BIOTECTON AKUT TOXICITÁSI VIZSGÁLAT
2014.01.31.

Adagolás	No	Szervtömeg (g)	Megfigyelés
P.O. 300 mg/ttkg	1	Máj: 1,98 *Vesék: 0,35 Lép: 0,22	43,3 g ∅
	2	Máj: 1,79 Vesék: 0,27 Lép: 0,129	36,7 g ∅
	3	Máj: 1,99 Vesék: 0,27 Lép: 0,105	36,04 g ∅
P.O. 2000 mg/ttkg	4	Máj: 2,54 Vesék: 0,39 Lép: 0,107	45,33 g [illegible]
	5	Máj: 2,29 Vesék: 0,33 Lép: 0,133	38,28 g
	6	Máj: 1,85 Vesék: 0,27 Lép: 0,140	35,5 g
P.O. 5000 mg/ttkg	7	Máj: 2,675 Vesék: 0,37 Lép: 0,140	47,6 g [illegible]
	8	Máj: 2,370 Vesék: 0,28 Lép: 0,111	40,96 g
	9	Máj: 2,53 Vesék: 0,38 Lép: 0,223	45,0 g [illegible]

* Csak jobb vese

BONCOLÁSI JEGYZŐKŐNYV
BIOTECTON AKUT TOXICITÁSI VIZSGÁLAT
2014.01.31.

Adagolás	No	Szervtömeg (g)	Megfigyelés
IP. 300 mg/ttkg	1 0	Máj: 1,58 g Vesék: 0,27 g Lép: 0,115 g	35,24 g hasháztya ép, kóros elváltozásoktól mentes
	2 11	Máj: 2,25 Vesék: 0,31 Lép: 0,14	40,64 g hasháztya ép
	3 12	Máj: 2,05 Vesék: 0,47 Lép: 0,15	38,75 g hasháztya ép
IP. 2000 mg/ttkg	4 13	Máj: 2,2 Vesék: 0,365 Lép: 0,16	38,46 g hasháztya ép
	5 14	Máj: 2,46 Vesék: 0,34 Lép: 0,187	43,9 g hasháztya ép
	6 15	Máj: 2,41 Vesék: 0,380 Lép: 0,198	42,75 g hasháztya ép
IP. 5000 mg/ttkg	7 16	Máj: 2,175 Vesék: 0,435 Lép: 0,176	42,38 g hasháztya ép
	8 17	Máj: 2,48 Vesék: 0,44 Lép: 0,165	48,225 g hasháztya ép lép fejlődési hiba, melléklépe van
	9 18	Máj: 2,937 Vesék: 0,428 Lép: 0,217	46,27 g hasháztya ép