

TOXICOLOGICAL RISK ASSESSMENT
REPORT
for
BRENTRAX food supplement

13 NOVEMBER 2024

Toxicological Risk Assessment of BRENTRAX intended for use as food supplement”

Risk evaluation of the BRENTRAX botanical ingredients have been evaluated based on the requirements of the below reference source documents;

1. SCIENTIFIC OPINION Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements . EFSA Scientific Committee. EFSA Journal, 7(9), 1249. <https://doi.org/10.2093/j.efsa.2009.1249>
2. EFSA Compendium of botanicals that have been reported to contain toxic, addictive, psychotropic or other substances of concern. (2009). EFSA Supporting Publications, 6(6). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.281>

Introduction

Toxicological Risk Assessment For “**BRENTRAX capsule**, for use as food supplement”” was carried out to assess the safety of botanical ingredients in BRENTRAX product according to the rules of the above-mentioned EFSA risk assessment reference guideline upon the request of the **AYE EXOCURE TIBBI URUNLER SANAYI ve TICARET A.S TURKIYE**.

Declared Botanical ingredients of the BRENTRAX capsule [Attach 1]

Each capsule contains

Organic Coffee Arabica 315 mg, (the amount of caffeine in 1 capsule is 1.67 mg)

Organic Panax Ginseng M 18 mg,

Organic Ginkgo Biloba L. 18 mg

1. Technical Data

Identity and nature of the Source Materials

Ginkgo Biloba

Scientific (Latin) name: Ginkgo biloba L.

Family: Ginkgoaceae

Common names: Fossil tree; Kew tree; Japanese silver apricot; Maidenhair tree

Part used: Folium

The company sources Ginkgo Biloba extract from Xi'an Demeter Biotech Co., Ltd., China **[Attach 2]**.

Panax Ginseng

Scientific (Latin) name: Panax Ginseng C.A.Mey.

Family: Araliaceae

Common names: Asian ginseng, panax, Korean ginseng

Part used: Radix (However the used part of organic ginseng extract powder has been indicated as stem and leaf in the certificate analysis of the AYE EXOCURE company.)

The company sources Organic Ginseng Extract Powder from Xi'an Demeter Biotech Co., Ltd., China **[Attach 3]**.

Coffea Arabica

Scientific (Latin) name: Coffea arabica L.

Family: Rubiaceae

Common names: Coffee, Arabica coffee, Robusta coffee

Part used: Roasted coffee beans

The company sources Sumatra Permata Gayo Arabica coffee from Koperasi Permata Gayo, Indonesia **[Attach 4]**.

Manufacturing process

Manufacturing process is conducted by the AYE EXOCURE company, and according to the company information no organic solvents or chemicals other than water are used in the manufacturing process of the product. The company has FDA registration, ISO 22716-GMP, ISO 22000:2018, USDA Organic (NOP), EU Organic, and Vegan NSO-NAP 7 certifications **[Attach 5-12]**.

Chemical composition

Ginkgo biloba L.

The major bioactive constituents found in the leaves of ginkgo are reported to be flavonoids and terpene lactones, with the flavonoids present primarily as glycosides **[Ref 1]**.

- Major Flavonoids: Quercetin-3-β-D-glucoside, Quercitrin, Rutin
- Minor Flavonoids: Quercetin, Kaempferol, Isorhamnetin
- Terpene Lactones: Ginkgolide A, Ginkgolide B, Ginkgolide C, Bilobalide

Panax Ginseng C.A.Mey.

The major bioactive constituents found in Panax ginseng are reported as **[Ref 2]**:

- Saponins, specifically triterpene glycosides called "ginsenosides."
- Proteins, peptides, and alkaloids, which are nitrogenous compounds.
- Polyacetylene, a fat-soluble component.
- Polysaccharides and other flavonoids.
- Fatty acids.

Coffea arabica L.

The major bioactive constituents found in roasted Coffea arabica are reported as **[Ref 3]**:

- Carbohydrates/fibre: Sucrose, Reducing sugars, Polysaccharides (arabinogalactan, mannan, and glucan), Lignin, Pectins.
- Nitrogenous compounds: Protein, Free amino acids, Caffeine, Trigonelline, Nicotinic acid.
- Lipids: Coffee oil (triglycerides with unsaponifiables), Diterpene esters.
- Minerals
- Acids and esters: Chlorogenic acids, Aliphatic acids, Quinic acid, Melanoidins.

Specifications

The specifications for the botanical ingredients including organoleptic, chemical, and microbiological properties are attached **[Attach 1]**.

Stability of the botanical preparation

Shelf life and storage condition data are provided by AYE EXOCURE company.

Shelf Life: 2 years under specified storage conditions.

Storage Conditions: Store in a cool, dry place away from moisture, light, and oxygen **[Attach 1]**.

2. Proposed uses and use levels and Toxicological Data of each ingredient

2.1. Ginkgo biloba L.

- Therapeutic indications:

Ginkgo biloba is a herbal medicinal product for improving age-associated cognitive impairment and quality of life in mild dementia. Clinical studies have shown pharmacodynamic effects on brain function, memory, and blood flow. Chronic treatment in older subjects improved cognitive deficits, while there were no effects in younger subjects. The exact mechanism is not known, but in geriatric subjects increased EEG vigilance, and in healthy men (60-70 years) reduced blood viscosity, improved cerebral perfusion, enhanced blood flow in certain areas have been observed. Additionally, vasodilation and increased regional blood flow were noted **[Ref 4-5]**

- Interactions with other medicinal products and other forms of interaction: **[Ref 4]**

Preparations containing Ginkgo might increase susceptibility to bleeding, the medicinal product should be discontinued as a precaution 3 to 4 days prior to surgery. In patients with epilepsy, onset of further seizures – promoted by intake of Ginkgo preparations – cannot be excluded. Concomitant use of Ginkgo biloba containing products and HIV-1 medication efavirenz is not recommended.

If the medicinal product is taken concomitantly with anticoagulants (e.g. phenprocoumon and warfarin) or antiplatelet drugs (e.g. clopidogrel, acetylsalicylic acid and other non-steroidal antiinflammatory drugs), their effect may be influenced. However, available studies with warfarin do not indicate that there is an interaction between warfarin and G. biloba products, but adequate monitoring is advised when starting, when changing G. biloba dose, when ending G. biloba intake or if changing product.

An interaction study with talinolol indicates that G. biloba may inhibit P-glycoprotein at the intestinal level. This may give rise to increased exposure of drugs markedly affected by P-glycoprotein in the intestine such as dabigatran etexilat. Caution is advised if combining G. biloba and dabigatran. One interaction study has indicated that

the Cmax of nifedipine may be increased by G biloba. In some individuals, increases by up to 100% were observed resulting in dizziness and increased severity of hot flushes. Concomitant use of G. biloba preparations and efavirenz is not recommended; plasma concentrations of efavirenz may be decreased because of induction of CYP3A4.

-Fertility, pregnancy and lactation: **[Ref 4-6]**

Pregnancy: G. biloba extracts may impair the ability of platelets to aggregate. The tendency for bleeding may be increased. Animal studies are insufficient with respect to reproductive toxicity.

Lactation: It is unknown whether G. biloba metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. In the absence of sufficient data, the use during lactation is not recommended,

Fertility: No specific studies with G. biloba in humans have been conducted to evaluate effects on fertility. In a study in female mice effects on fertility were seen.

2.1.1. Exposure: extent and duration of Ginkgo biloba L.

-Posology: **[Ref 4]**

Adults and elderly

Single dose: 120-240 mg

Daily dose: 240 mg

There is no relevant indication for children and adolescents Duration of use:

Treatment should last for at least 8 weeks. If there is no symptomatic improvement after 3 months, or if pathological symptoms should intensify, the doctor should check whether continuation of treatment is still justified.

Method of administration: Oral use

Overdose: No case of overdose has been reported

2.1.2. Toxicological scientific data of Ginkgo biloba L.

A chronic toxicity review in B6C3F1 mice, with oral gavage exposure over a two-year period, investigated the potential hepatotoxic effects of an unspecified part of the ginkgo plant. Although specific dose information was not reported, the study found a significant increase in liver carcinogenicity, with a higher incidence of hepatocellular 6

carcinoma and hepatoblastoma observed. Control groups were included, emphasizing hepatotoxicity as a critical effect targeting liver tissue **[Ref 7]**.

A subchronic toxicity study examined the effects of ginkgo leaf extract, administered in corn oil via oral gavage, on male B6C3F1 mice over 13 weeks. At a dose of 2000 mg/kg body weight per day, significant hepatotoxic effects were observed, including increased absolute and relative liver weights, along with liver hypertrophy and necrosis. Concurrent vehicle control groups were used, highlighting liver toxicity as the critical effect and confirming adverse impacts on liver tissue in the treated mice **[Ref 7]**.

A short-term toxicity study evaluated the effects of ginkgo leaf extract, administered in corn oil via oral gavage, on male and female C3H mice over a three-day period. Doses ranging from 500 to 2000 mg/kg body weight per day led to hepatotoxic effects, including increased absolute and relative liver weights, liver hypertrophy, and vacuolation. Concurrent vehicle control groups were used, with non-neoplastic histopathological changes observed in liver tissue, indicating significant hepatotoxicity in the treated mice **[Ref 7]**.

A case report documented neurotoxic effects in a 2-year-old male who experienced afebrile tonic-clonic seizures, vomiting, and somnolence after ingesting an unspecified quantity of ginkgo seeds containing ginkgotoxin. Biomarkers of ginkgotoxin were confirmed in the child's blood and urine, indicating acute neurotoxic impact following oral exposure. This case highlights the potential neurological risks associated with ginkgotoxin ingestion in humans, particularly in young children **[Ref 7]**.

A case report detailed neurotoxic effects in a child female who ingested 20-30 ginkgo seeds daily over two consecutive days, resulting in tonic-clonic convulsions and drowsiness. No specific dose was reported, and the route of exposure was unspecified oral intake. This case underscores the potential for neurotoxicity associated with ginkgo seed consumption, particularly in children, as evidenced by pronounced neurological symptoms **[Ref 7]**.

- Genotoxicity

A review article highlighted mutagenic effects of Ginkgo biloba extract in a bacterial reverse mutation assay (Ames test), where concentrations of 1–10 mg/plate were found to be mutagenic in *Salmonella typhimurium* strains TA98 and TA100, as well as in *Escherichia coli* strain WP2 uvrA/pKM101. The extract showed positive genotoxicity

both with and without S9 metabolic activation, indicating potential mutagenic properties in these bacterial models. This in vitro study underscores the mutagenicity associated with G. biloba extract **[Ref 7]**.

An in vitro mammalian cell gene mutation assay revealed that Ginkgo biloba leaf extract was mutagenic in the Tk mouse lymphoma cell line, even in the absence of metabolic activation. Both with and without exogenous metabolic activation, the extract showed positive genotoxicity, indicating its potential to induce gene mutations in mammalian cells. Control groups were included to support these findings **[Ref 7]**.

An in vitro genotoxicity study using the single cell gel/comet assay showed that Ginkgo biloba leaf extract caused DNA damage, specifically double-strand breaks, in the Tk mouse lymphoma cell line. The extract demonstrated a positive genotoxic effect, indicating its potential to cause significant DNA damage. Control groups were included to validate these findings **[Ref 7]**.

An in vitro genotoxicity study using the single cell gel/comet assay demonstrated that Ginkgo biloba extract caused DNA damage in human hepatic HepG2 cells. With exogenous metabolic activation, the extract induced DNA damage at concentrations above 400 µg/mL after a 4-hour exposure. Control groups were used, supporting the finding of genotoxic effects in human liver cells at higher concentrations of the extract **[Ref 7]**.

- Acute toxicity:

The LD₅₀ of a standardized Ginkgo Biloba Leaf Extract (GBE) administered orally to mice was reported to be 7730 mg/kg. The LD₅₀ after intravenous administration of a standardized GBE was 1100 mg/kg for both rats and mice **[Ref 8]**.

- Repeated dose toxicity:

Groups of 10 male and 10 female B6C3F1/N mice received 0, 125, 250, 500, 1000, or 2000 mg/kg body weight of the GBE in corn oil via gavage, 5 days per week for 14 weeks. No treatment-related differences were observed in sperm parameters in males administered 500, 1000, or 2000 mg/kg or in the estrous cycle of females administered 500 or 1000 mg/kg when compared to controls. Female mice in the 2000 mg/kg group had a significantly higher probability of extended estrous than did the vehicle control females. Incidences of hepatocytic hypertrophy were significantly increased in males and females dosed with 250 mg/kg or greater. The incidences of hyaline droplet

accumulation in the respiratory epithelium of the nose were significantly increased in males of the 500 mg/kg and females of the 1000 and 2000 mg/kg dose groups. In the olfactory epithelium of the nose, the incidences of hyaline droplet accumulation were significantly increased in the 125 (female only), 500, and 1000 mg/kg groups. Incidences of atrophy of the olfactory epithelium were significantly increased in the 1000 mg/kg groups. The incidences of pigment accumulation in macrophages in the olfactory epithelium were significantly increased in males in the 500 mg/kg or greater groups and in females in the 1000 and 2000 mg/kg dose groups **[Ref 8]**.

There was no evidence of organ damage or impairment of hepatic and renal functions when EGb 761 was administered orally to rats and mice over a period of 27 weeks in doses ranging from 100 to 1,600 mg/kg **[Ref 5]**.

Chronic toxicity was tested orally over 6 months in rats and dogs with daily dosages of 20 and 100 mg/kg BW (corresponding to safety factor of up to 3.3 in rats and 11.6 in dogs), as well as with incremental doses of 300, 400 and 500 mg/kg BW (rat) or 300 and 400 mg/kg BW (dog) (corresponding to a safety factor of up to 16.8 in rats and 46.3 in dogs). The results showed only for dogs a low toxicity in the highest dosage group **[Ref 4]**.

- Reproductive Toxicity:

The reproductive and developmental toxicity of a standardized GBE was studied in mice. In one study, groups of 25 mated female CD-1 mice received 0, 100, 350, or 1225 mg/kg/day GBE in tap water via gavage (20 ml/kg) on days 6 through 15 of gestation. 47 The dams were observed daily for clinical signs of toxicity. No clinical signs of toxicity were observed in the dams and there were no unscheduled deaths. No treatment related effects were observed in body weight gains or feed and water consumption. There were no pathological findings observed during necropsy. No embryotoxic effects were observed during external and internal examinations of the fetuses nor were any observed in skeletal or soft tissues. There were no increased incidences of malformation, variations, or retardations. The authors concluded the no-observed-effect-level (NOEL) was greater than 1225 mg/kg/day for both the dams and the fetuses in this study of a standardized GBE **[Ref 8]**.

Only limited information is available on reproductive toxicity of the Ginkgo biloba dry extract. The published data are contradictory. While an older study in rats and rabbits

and a newer study in mice revealed no teratogenic, embryotoxic or adverse reproductive effects, another study in mice showed effects on reproductive parameters, such as fertility and reproductive performance and it evoked vaginal bleeding. Adequate tests on reproductive toxicity do not exist [Ref 4].

- Mutagenicity, Carcinogenicity:

The NTP tested a specific GBE at up to 10,000 µg/plate was mutagenic in an Ames test using *Salmonella typhimurium* strains TA98 and TA100 and *Escherichia coli* strain WP2 uvrA/pKM101, with and without metabolic activation. A Ginkgo biloba leaf extract was tested positive for gene mutations in bacteria and equivocal and negative for chromosome mutations in two separate *in vivo* tests in peripheral erythrocytes and bone marrow cells in mouse [Ref 9].

The genotoxicity of the GBE and eight of its constituents (quercetin; quercetin-3-β-D-glucoside; kaempferol; isorhamnetin; ginkgolide A; ginkgolide B; ginkgolide C; and bilobalide) were evaluated in mouse L5178Y cells using a lymphoma assay and a Comet assay. A dose-dependent increase in mutant frequency was observed in the studied GBE, quercetin (10- 100 µM), quercetin-3-β-D-glucoside (200-1000 µM), and kaempferol (10-200 µM) without metabolic activation. DNA double-strand breaks were also observed in dose-dependent increases in the studied GBE, quercetin, and kaempferol. Negative results were observed in the other constituents. A Western blot analysis confirmed that GBE, quercetin, and kaempferol activated the DNA damage signaling pathway. Additionally, GBE produced reactive oxygen species and decreased glutathione levels in L5178Y cells. An analysis of loss of heterozygosity in Tk mutants indicated that GBE, quercetin, and kaempferol resulted in extensive chromosomal damage. The authors concluded that the studied GBE, quercetin, and kaempferol are mutagenic in mouse L5178Y cells. Carcinogenic effects associated with Ginkgo biloba extract administration are mostly characteristic of lesions related to hepatic enzyme induction [Ref 8].

A peripheral mouse erythrocytes micronucleus test provided a negative result in male and an equivocal result in female animals. The thyroid gland tumours found in a rat carcinogenicity study and hepatocellular carcinoma found in a mouse carcinogenicity study are considered rodent specific, non-genotoxic response associated (with long-term treatment) with high doses of hepatic enzyme inducers. These types of tumours are not considered relevant to humans. The extract did not induce measurable genotoxic effects in mice up to 2000 mg/kg [Ref 4].

There is inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of Ginkgo biloba extract, and sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of Ginkgo biloba extract. Ginkgo biloba extract is possibly carcinogenic to humans (Group 2B) **[Ref 1]**.

- Immunotoxicity:

In a popliteal lymph node assay (PLNA), the sensitization potential of a GBE was evaluated. Groups of male C57BL/6 mice received subplantar injections of 10 μ l DMSO (induction) followed by another injection of DMSO (negative control group), a crude ethanolic-aqueous GBE, heptane fraction of the crude GBE, or diphenylhydantoin (positive control group) at doses of 2 mg each. The negative control yielded small enlargement of the lymph nodes, while the crude ethanolic-aqueous GBE resulted in statistically significant lymphoproliferative reaction (LPR) in the ipsilateral popliteal lymph node. A massive lymph node hyperplasia that was almost comparable to the positive control was observed in the heptane solution fraction of the crude GBE. Chemical analyses of the crude extract and the heptane fraction found ginkgolic acid at 5.5% and 24.6%, respectively, which were theorized to be responsible for the LPR observed in this study **[Ref 8]**.

2.2. Panax Ginseng C.A.Mey.

- Therapeutic indications:

Traditional herbal medicinal product for symptoms of asthenia such as fatigue and weakness **[Ref 10]**.

To date, more than 30 types of ginsenosides have been identified from ginseng. The top six major ginsenosides in quantity-Rg1, Rc, Rd, Re, Rb1, Rb2, and Rb0- make up over 70% of contents. In general, ginsenosides are classified into two groups; namely, the 20 (S)-protopanaxadiol group and the 20 (S)-protopanaxatriol group. Rb1 and Rg1 are the most abundant ginsenosides in ginseng and belong to the 20 (S)-protopanaxadiol and 20 (S)-protopanaxatriol groups, respectively. Rb1 has antiinflammatory action, an obvious vasodilating effect, and a tranquilizing effect on the CNS, and it is known to have CNS-exciting, anti-fatigue, and hemolysis properties. Ginseng is a known adaptogen classified by herbalists, and its antioxidant activity increases the body's resistance to stress, trauma, anxiety, and fatigue **[Ref 11]**.

- Special warnings and precautions for use:

The use in children and adolescents under 18 years of age has not been established due to lack of adequate data **[Ref 10]**.

- Interactions with other medicinal products and other forms of interaction: None reported **[Ref 10]**.

- Fertility, pregnancy and lactation:

Safety during pregnancy and lactation has not been established. In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended. No fertility data available **[Ref 10]**.

- Undesirable effects: **[Ref 10]**

Gastrointestinal disorders: stomach discomfort, nausea, vomiting, diarrhea, and constipation have been reported. The frequency is not known,

Immune system disorders: Hypersensitivity reactions (urticaria, itching) have been reported: The frequency is not known.

2.2.1. Exposure: extent and duration of Panax Ginseng C.A.Mey.

Posology: **[Ref 10]**

Adults and elderly

- White ginseng:

Powdered herbal substance: Single dose: 250-1200 mg Daily dose: 600-2000 mg,

Dosage frequency: once daily (1200 mg), 2-8 times daily

- Red ginseng:

Powdered herbal substance: Single dose: 600 mg -1200 mg Daily dose: 1200 mg - 1800 mg,

Dosage frequency: 1-3 times daily

The use in children and adolescents under 18 years of age is not recommended

Duration of use:

Duration of use up to 3 months. If the symptoms persist longer than 2 weeks during the use of the medicinal product, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted

Method of administration: Oral use

Overdose: No case of overdose has been reported.

2.2.2. Toxicological scientific data of Panax Ginseng C.A.Mey.

A case report by Chan and Fu (2007) examined the neurotoxic effects of high-dose Panax ginseng ethanol extract consumption over a 12-month period in humans, with doses exceeding 3 grams per day. Reported symptoms included hypertension, nervousness, insomnia, skin eruptions, morning diarrhea, and edema, with some individuals experiencing euphoria, restlessness, and agitation. Ten participants taking very high doses (15 grams daily) reported symptoms of depersonalization and confusion, collectively termed as “ginseng abuse syndrome,” highlighting central nervous system excitation and arousal as critical effects [Ref 12].

- Acute toxicity:

The acute oral LD50 for rats was 750 mg/kg and 200 mg/kg for mice for panax ginseng root. Ginseng root extract had an i.p. LD50 637 mg/kg [Ref 13].

The acute toxicity of a ginseng-extract from a publicly available report on a study in minipigs and rats was reported. Oral applications up to 4 g/kg induced no toxic effects. Intraperitoneal LD50 values of various pure ginsenosides on mice were: Rg1: 1250 mg/kg; Rf: 1340 mg/kg; Re: 405 mg/kg; Rd: 324 mg/kg; Rc: 410 mg/kg; Rb1: 1110 mg/kg; Rb2: 305 mg/kg [Ref 14].

- Repeat dose toxicity:

No toxic effects were reported in a publicly available report on an oral 90-day study conducted in 32 Beagle dogs (0, 1.5, 5 and 15 mg G115 (standardized ginseng extract) kg/day, or 0, 0.66, 0.2, 0.6 mg ginsenoside/kg/day), in an oral 20-day toxicity study in rats (4000 mg G115 (standardized ginseng extract)/kg/day, or 160 mg ginsenoside/kg/day) or in an oral 33-week toxicity study in 1730 male and female rats (0, 1.5, 5, 10 mg G115 (standardized ginseng extract)/kg/day). Ginseng extract as 100 mg root daily administered to rats for 5 days induced no toxic effects. However, because of deficiencies of these studies, it was not possible to retain a NOEL [Ref 14].

Groups of 10 male and 10 female rats were administered ginseng in sterile water by gavage at doses of 0, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, or 5,000 mg/kg, 5 days per week for

14 weeks. All rats survived to the end of the study. Mean body weights of all dosed groups were similar to those of the vehicle control groups. No lesions that were observed by gross or histopathologic examination were attributed to the administration of ginseng [Ref 15].

- Mutagenicity, Carcinogenicity:

Panax ginseng root extract, panax ginseng root powder, and panax ginseng quinquefolius root extract were not mutagenic in Ames tests. Panax ginseng saponins were not mutagenic to *S. typhimurium* up to 36 mg/ml. Ginseng was not mutagenic in either of two independent bacterial mutagenicity assays, each conducted with or without exogenous metabolic activation enzymes. Bacterial strains tested included *S. typhimurium* strains TA97, TA98, TA100, TA102, TA104, and TA1535, as well as *E. coli* strain WP2 uvrA/pKM101. No significant increases were seen in the frequencies of micronucleated erythrocytes in the peripheral blood of male or female B6C3F1 mice exposed for 3 months to 1,000 to 5,000 mg/kg ginseng via gavage. Groups of 50 male and 50 female rats were administered ginseng in sterile water by gavage at doses of 0, 1,250, 2,500, or 5,000 mg/kg, 5 days per week for 104 to 105 weeks. No increases in the incidences of neoplasms or nonneoplastic lesions were attributed to the administration of ginseng. The incidence of mammary gland fibroadenoma was significantly decreased in 5,000 mg/kg females. No neoplasms or nonneoplastic lesions were attributed to the administration of ginseng. Under the conditions of these 2-year gavage studies, there was *no evidence of carcinogenic activity* of ginseng in male or female F344/N rats or B6C3F1 mice administered 1,250, 2,500, or 5,000 mg/kg [Ref 15].

After 2 years of oral administration of an extract prepared with ethanol 80% in dosages of up to 5000 mg/kg b.w. no signs of carcinogenicity were observed in mice or rats [Ref 10].

- Reproductive Toxicity:

There were no adverse effects reported in an oral reproductive study at 15 mg/kg/d or a developmental study up to 20 mg/kg/d panax ginseng root extract using rats [Ref 10].

Results of 2 teratology studies were provided from a scientific publication. Female Wistar rats were orally given 40 mg/kg/day of G115 from day 1 to day 15 of gestation.

Caesarian section was performed on day 21 of gestation. Female New Zealand rabbits orally received 20 mg/kg/day G115 (standardized ginseng extract) from day 6 to day 18 of gestation. Caesarian section was performed on day 25 of gestation. Both studies deviated from current OECD guidelines as only one dose was tested versus 3 doses. The number of pregnant females was lower than that recommended with 10 and 6 impregnated rats and rabbits, respectively, versus 20 pregnant females. Due to the deviation from guidelines, no final conclusion on foetotoxic and teratogenic potential of ginseng can be drawn from the studies. Nevertheless, there was no evidence from these studies that ginseng itself had any significant teratology activity [Ref 14].

2.3. Coffea arabica L.

- Therapeutic indications: [Ref 16]

The caffeine in coffee works by stimulating the central nervous system (CNS), heart, and muscles. Chlorogenic acid might affect blood vessels and how the body handles blood sugar and metabolism. Coffee is also used for diabetes, heart failure, Alzheimer disease, cancer, heart disease, high blood pressure, dementia, Parkinson disease and many other conditions, but there is no good scientific evidence to support most of these uses

- Side Effects: [Ref 16]

Coffee is commonly consumed as a beverage. Drinking coffee in moderate amounts (about 4 cups daily) is likely safe for most people. Drinking more than 4 cups of coffee daily is possibly unsafe. Drinking large amounts might cause side effects due to the caffeine content. These side effects can range from mild to serious and include headache and irregular heartbeat.

- Special warnings and precautions for use: [Ref 16]

Pregnancy: Consuming more than 3 cups daily (around 300 mg caffeine) during pregnancy is possibly unsafe and has been linked to an increased risk of miscarriage, increased risk of sudden infant death syndrome (SIDS), and other negative effects, including symptoms of caffeine withdrawal in newborns and a lower birth weight.

Breast-feeding: Drinking 1-2 cups of coffee daily while breast-feeding is possibly safe. But drinking larger amounts is possibly unsafe. The caffeine in coffee is passed into breast milk. It might cause irritability and increased bowel movements in nursing infants

Children: Caffeinated coffee is possibly safe in children when consumed in the normal amounts found in food and beverages

Caffeine may worsen symptoms of anxiety, bipolar disorder, and bleeding disorders, and it can increase blood pressure in people with hypertension. It also increases eye pressure within 30 minutes, lasting at least 90 minutes, which is concerning for those with glaucoma. High caffeine intake may worsen diarrhea, IBS, and bladder control issues by increasing urination frequency and urgency. People with epilepsy should avoid high doses, and those with diabetes should use caffeine cautiously due to its potential effects on blood sugar. Additionally, caffeine can increase calcium loss through urine, potentially weakening bones, so individuals with osteoporosis should limit intake. Smoking combined with coffee consumption may raise the risk of death from heart disease or cancer.

- Interactions: **[Ref 16]**

Major Interaction: Ephedrine,

Moderate Interaction: Adenosine, Alendronate, Quinolone antibiotics, Contraceptive drugs, Cimetidine, Clozapine, Dipyridamole, Disulfiram, Estrogens, Fluvoxamine, Levothyroxine, Lithium, MAOIs, Anticoagulant / Antiplatelet drugs, Pentobarbital, Phenylpropanolamine, Riluzole, Stimulant drugs, Theophylline, Verapamil, Beta-adrenergic agonists, Nicotine, Diuretic drugs, Pioglitazone,

Minor Interaction: Alcohol, Fluconazole, Tricyclic antidepressants, Antidiabetes drugs, Mexiletine, Phenothiazines, Terbinafine

2.3.1. Exposure: extent and duration of *Coffea arabica* L.

Coffee is commonly consumed by adults as a beverage, typically in amounts of 2 cups daily. This provides about 250 mg of caffeine **[Ref 16]**.

2.3.2. Toxicological scientific data of *Coffea arabica* L.

In a study by Delfiol et al. (2012), short-term toxicity of coffee husk (*Coffea arabica* L.) was evaluated in female horses following oral administration through feed over a 56-hour period, with dosing every 12 hours. The study observed significant cardiopulmonary and behavioral effects, including increased hyperresponsivity to sound, tachycardia, tachypnea, elevated cardiac rate, and higher rectal temperatures. Elevated caffeine levels were also detected in plasma and urine, indicating caffeine-related intoxication effects on the cardiovascular system in the absence of control groups **[Ref 17]**.

There is inadequate evidence in humans for the carcinogenicity of drinking coffee. There is evidence suggesting lack of carcinogenicity of drinking coffee in humans for cancers of the pancreas, liver, female breast, uterine endometrium, and prostate. Inverse associations with drinking coffee have been observed with cancers of the liver and uterine endometrium **[Ref 3]**.

There is inadequate evidence in experimental animals for the carcinogenicity of coffee. Drinking coffee is not classifiable as to its carcinogenicity to humans (Group 3) **[Ref 3]**.

3. Additional Data and Available studies by the company based on finished product

- Study on the Healing Effects of My Exosome on Alzheimer Model Cells **[Attach 13]**.
- Clinical Studies on the Healing Effects of My Exosome on Alzheimer Patients **[Attach 14]**.
- Detailed Healing and Preventive Effects of My Exosome on Alzheimer Model Rats **[Attach 14]**.

4.Recommendation

It is recommended to take one capsule a day and to not exceed the recommended daily consumption unit. The product is not advised to be used during pregnancy, breastfeeding and in children. In case of illness or drug use, the possibility of risks mentioned in the interaction section of each ingredient should be taken into consideration. Although the, dosage of each extract is very low in the finished product, it is advisable not be used with drugs. On the other hand the frequency of skin reactions are not known for most of the extracts and therefore intake should be ended in case of hypersensitivity reactions (urticaria, itching)

5. Conclusion

The aim of the Toxicological risk assessment is to ensure that botanicals or botanical preparations, when used in food supplements in the manner, quantities and time period of intake proposed, would not pose a risk to the health of consumers.

Organic certificates of each ingredient are the indicator of pesticide-free products that are produced naturally without using hormones, chemical pesticides or chemical fertilizers, and are certified organic by authorized certification bodies. In the light of the above available scientific data, as an independent expert opinion, it is considered that there is no Toxicological Risk in BRENTRAX product used as Food Supplement once a day with the present dosage , content (Organic Coffee Arabica 315 mg, (the amount of caffeine in 1 capsule is 1.67 mg) , Organic Panax Ginseng M 18 mg, Organic Ginkgo Biloba L. 18 mg in each capsule) and production technique.

Prof. Dr. Semra ŞARDAŞ

ERT(European Registered Toxicologist)

İstinye University, Faculty of Pharmacy

Head of the Pharmaceutical Toxicology Department



6. REFERENCES

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. (2016). *Some drugs and herbal products* (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 108). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. (Date of access: 2 November 2024) Web address: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwik29XN7L2JAxVwRvEDHX2JCYMQFnoECBwQAQ&url=https://publications.iarc.fr/publications/media/download/2F6704%2F90f9c4224c3844101b017e1a8deb872984a444f3.pdf&usq=AOvVaw2nr8uxYObKEfR4evITATT6&opi=89978449>
2. So, S. H., Lee, J. W., Kim, Y. S., Hyun, S. H., & Han, C. K. (2018). Red ginseng monograph. *Journal of Ginseng Research*, 42(4), 549–561. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2018.05.002>
3. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. (2018). *Drinking coffee, mate, and very hot beverages* (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 116). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. (Date of access: 2 November 2024) Web address: <https://publications.iarc.fr/publications/media/download/5593/c4abf55679b9972a06319d5cc45e2d9eefd800a6.pdf>
4. European Medicines Agency. (2015, January 28). *European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium* (EMA/HMPC/321097/2012). Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (Date of access: 2 November 2024) Web address: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf
5. European Medicines Agency. Assessment report on Ginkgo biloba L., folium. 28 January 2014. (Date of access: 3 November 2024) Web address: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf
6. Ginkomed. Instructions for medical use. MED-INTERPLAST. (Date of access: 3 November 2024). Web Address: <https://med-interplast.com/catalog/category/terapiya/ginkomed/>
7. European Food Safety Authority (EFSA). *Ginkgo (as plant) // Ginkgo biloba L.* EFSA Compendium of Botanicals. Accessed Date: November 13, 2024. (Web Address: <https://comboddb.ecomole.com/report/3123?search=ginkgo+biloba>)
8. The Cosmetic Ingredient Review. Safety Assessment of Ginkgo biloba-Derived Ingredients as Used in Cosmetics. Release Date: February 9, 2018. (Date of

access: 3 November 2024). Web address:

https://www.cir-safety.org/sites/default/files/ginkgo_0.pdf

9. Ntp Technical Report On The Toxicology And Carcinogenesis Studies Of Ginkgo Biloba Extract (Cas No. 90045-36-6) In F344/N Rats And B6c3f1/N Mice (Gavage Studies). March 2013. (Date of access: 3 November 2024). Web address: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr578_508.pdf
10. EMA (European Medicines Agency), 2014. European Union herbal monograph on Panax ginseng C.A. Meyer, radix. EMA/HMPC/321233/2012. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). (Date of access: 3 November 2021). Web Address: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-panax-ginseng-ca-meyer-radix_en.pdf
11. Park SJ, Lim KH, Noh JH, Jeong EJ, Kim YS, Han BC, Lee SH, Moon KS. Subacute oral toxicity study of korean red ginseng extract in sprague-dawley rats. Toxicol Res. 2013 Dec 31;29(4):285-92.
12. European Food Safety Authority (EFSA). *Ginseng (as plant) // Panax ginseng C.A. Mey.* EFSA Compendium of Botanicals. Accessed Date: November 13, 2024. (Web Address: <https://combodb.ecomole.com/report/2607?search=panax+ginseng>)
13. Cosmetic Ingredient Review, 2012. Safety Assessment of Panax spp. Root-Derived Ingredients as Used in Cosmetics. (Date of access: 3 November 2021). Web Address: <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/Ginseng092012rep.pdf>
14. EMEA (European Medicines Agency), 2006. Summary report on ginseng (extension of use) Committee for medicinal products for veterinary. EMEA/CVMP/352217/2006-FINAL. (Date of access: 3 November 2021) Web Address: https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/ginseng-extension-use-summary-report-2-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf
15. Ntp Technical Report On The Toxicology And Carcinogenesis Studies Of Ginseng (Cas No. 50647-08-0) In F344/N Rats And B6c3f1 Mice (Gavage Studies). September 2011, NIH Publication No. 11-5909. (Date of access: 3 November 2021) Web Address: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr567.pdf?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=tr567
16. WebMD. *Coffee - Uses, side effects, and more.* (Date of access: 2 November 2024), Web address: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-980/coffee>

17. European Food Safety Authority (EFSA). *Arabian coffee (as plant) // Coffea arabica L. // Coffea vulgaris Moench*. EFSA Compendium of Botanicals. Accessed Date: November 13, 2024. (Web Address: <https://comboddb.ecomole.com/report/2958?search=coffea+arabica>)

7. SUMMARY OF THE EXPERT

Prof. Dr. Semra ŞARDAŞ



After completing her doctorate in Toxicology at Ankara University Faculty of Pharmacy in 1982, she continued her studies on drug metabolism at the Faculty of Medicine, University of London, and at Newcastle Upon Tyne University on pharmacogenetics and genotoxicity tests used in DNA damage detection for 4 years with the support of TÜBİTAK and the British government. She received the title of associate professor in 1986 and full professor degree in 1993. She served as vice dean and head of the department at Gazi University Faculty of Pharmacy until 2007. In the same year, due to family reasons, Prof. Şardaş moved her position to

Marmara University and served as the head of the department at the Faculty of Pharmacy. Prof. Şardaş retired from Marmara University Faculty of Pharmacy in 2018. At present she is the member of the academic staff of İstinye University Faculty of Pharmacy and is currently the Dean of İstinye University Humanities and Social Sciences. She was the previous Dean of the Faculty of Pharmacy and Director of the Health Institute of the İstinye university. During her academic career, Semra Şardaş served in various scientific commissions of the Ministries of Health and Agriculture, Cancer Research Institute and TÜBİTAK. Her Board membership as a scientific advisor in various units of the Turkish Medicines and Medical Devices Agency of the Ministry of Health involved Central Ethics Committee, Licensing Commission, Pharmacovigilance, SPC /PIL unit , Cosmetics unit, Pharmacology Advisory Board and for 15 years she was the chairman of the scientific commission of the Drug Safety and Risk Assessment unit of the Turkish Medicines and Medical Devices Agency. Prof. Şardaş has organized international meetings in our country, including World and European congresses in the fields of Pharmacovigilance and Toxicology. She was the founder of the Turkish Toxicology Association and the Pharmacovigilance Association, and served as Turkey's general secretary of the organization called "-European Registered Toxicologists" until 2024. In 2008, she was honored with the publication incentive award by the Italian Collegium Ramazzini for her international publications and services to public health and with various awards throughout her life. Among these are Gazi University publication award (2007), Istanbul Technical University publication incentive award (2014), Marmara University Publication award (2015), Turkish Pharmacists Association Service Award (2015), Golden Mortar award (2019), İstinye University publication incentive award (2020). She has many articles published in international journals and national journals within the scope of SCI. Attended many national and international congresses in which she participated as an invited speaker, and directed many doctoral and master's theses. She serves as an editor in international and national scientific journals. As an European certified Toxicologist, her area of interest is Toxicity Risk and Safety assessment of Pharmaceuticals, Cosmetics, Pesticides, environmental pollutants and food additives related to human and public health.

Contact: Prof. Semra Şardaş Ph, ERT e-mail: semrasardas@gmail.com



SONUÇ RAPORU
RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	1 / 22

**KOBAY DENEY HAYVANLARI LABORATUARI A.Ş. TARAFINDAN
GLP STANDARTLARINDA
RODENT (SIÇAN) TEST SİSTEMİNDE
EXAFIQUE ÜRÜNÜ İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN
LD50 BELİRLEME TESTİ
SONUÇ RAPORU**

**BY KOBAY EXPERIMENTAL ANIMALS LABORATORY
GLP STANDARDS
RODENT (RAT) IN THE TEST SYSTEM
REALIZED WITH THE PRODUCT EXAFIQUE
LD50 DETERMINATION TEST
RESULT REPORT**



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	2 / 22

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

1. ÇALIŞMANIN ONAYI / APPROVAL OF THE STUDY.....	5
2. ÇALIŞMA BİLGİLERİ / INFORMATION OF THE STUDY.....	8
3. TEST BİRİMİ VE SPONSORA AİT BİLGİLER.....	8
INFORMATION ABOUT THE TEST UNIT AND SPONSORS.....	8
3.1. Test Birimine Ait Bilgiler.....	8
Test Unit Information.....	8
3.2. Sponsora Ait Bilgiler.....	9
Information About Sponsor.....	9
4. ÇALIŞMA TAKVİMİ.....	9
WORKING SCHEDULE.....	9
5. ÖZET.....	10
SUMMARY.....	10
6. MATERYAL METOD.....	10
MATERIAL METHOD.....	10
6.1. TESTE ALINACAK ÜRÜNLERE AİT BİLGİLER.....	10
INFORMATION ON THE PRODUCTS TO BE TAKEN TO THE TEST.....	10
6.1.1. TEST MADDESİ İLE İLGİLİ BİLGİLER.....	10
INFORMATION ABOUT THE TEST SUBSTANCE.....	10
6.1.2. TAŞIYICI MADDE İLE İLGİLİ BİLGİLER.....	11
INFORMATION ABOUT THE CARRIER SUBSTANCE.....	11
6.2. INVİVO TEST.....	12
IN VIVO TEST.....	12
6.2.1. TEST SİSTEMİNE AİT BİLGİLER.....	12
INFORMATION ABOUT THE TEST SYSTEM.....	12
6.2.2. TEST GRUPLARI.....	13
TEST GROUPS.....	13
6.2.3. TEST ÖNCESİNDE YAPILAN İŞLEMLERE AİT BİLGİLER.....	13
INFORMATION ON PRE-TEST PROCEDURES.....	13
6.2.4. TEST SÜRESİNCE YAPILAN UYGULAMALAR, SÜRELERİ VE SIKLIKLARI.....	14
APPLICATIONS, DURATIONS AND FREQUENCIES DURING THE TEST.....	14
6.2.5. TEST SÜRESİNCE YAPILAN GÖZLEMLER, SÜRELERİ VE SIKLIKLARI.....	14
OBSERVATIONS, DURATION AND FREQUENCY MADE DURING THE TEST.....	14

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSUZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.

IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	3 / 22

6.2.6. TEST SONRASI YAPILAN İŞLEMLERE AİT BİLGİLER.....	15
INFORMATION ON PROCESSES AFTER TEST.....	15
A. Makroskopik İnceleme Yapılan Dokular.....	15
Tissues Subjected to Macroscopic Examination.....	15
B. Ağırlık Ölçümü Yapılan Organlar.....	15
Organs for Weight Measurement.....	15
6.2.7. SONUÇLAR.....	15
RESULTS.....	15
6.2.7.1. Yem/Su Tüketimi.....	15
Feed/Water Consumption.....	15
6.2.7.2. Vücut Ağırlık Değişimi.....	16
Body Weight Change.....	16
6.2.7.3. Çalışma Süresince Elde Edilen Klinik Gözlem Verileri.....	16
Clinical Observation Data Obtained During the Study.....	16
6.2.7.4. Mortalite.....	16
Mortality.....	16
6.2.7.5. Oftalmik İnceleme.....	16
Ophthalmic Examination.....	16
6.2.7.5.1.1. Makroskopik İnceleme Sonuçları.....	17
Macroscopic Examination Results.....	17
6.2.7.5.1.2. Mikroskopik İnceleme Sonuçları.....	17
Microscopic Examination Results.....	17
7. TARTIŞMA.....	17
DISCUSSION.....	17
.....	18
8. TEST SÜRESİNCE OLUŞAN SAPMALAR.....	18
DEVIATIONS DURING THE TEST.....	18
9. LİTERATÜR.....	18
LITERATURE.....	18
10. ARŞİV MATERYALİ.....	19
ARCHIVE MATERIAL.....	19
10.1. ARŞİVE TABİ DOKÜMANLAR LİSTESİ.....	19
LIST OF ARCHIVED DOCUMENTS.....	19



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	4 / 22

11. KULLANILAN CİHAZ/EKİPMAN/MALZEMELER	20
DEVICE / EQUIPMENT / MATERIALS USED	20
12. ÇALIŞMADA GÖREVLİ PERSONEL LİSTESİ.....	20
13. EKLER / ATTACHMENTS	20
KISALTMALAR / ABBREVIATIONS	21
EK-1/ANNEX-1.....	22



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	5 / 22

1. ÇALIŞMANIN ONAYI / APPROVAL OF THE STUDY

1.1. Yerel Etik Kurul Kararı / Local Ethics Committee Decision:

Deney hayvanı testi ve deney hayvanı kullanımı ile ilgili tüm prosedürler hayvan haklarına uygun olarak hazırlanmıştır". 02/012025 tarih ve 738 onay numaralı yerel etik kurul kararı ile çalışmanın başlanması uygun görülmüştür. Etik kurul kararı deney hayvanlarının kabul görmüş bilimsel, etik ve yasal normlara uygun olarak kullanımını garanti altına alınmıştır. Kurul aldığı bu kararlarla sorumluluğu araştırmacılara devretmiştir.

All procedures related to experimental animal testing and use of experimental animals have been prepared in accordance with animal rights". It was deemed appropriate to start the study with the local ethics committee decision dated 02/01/2025 and approval numbered 738 Ethics committee decision guarantees the use of experimental animals in accordance with accepted scientific, ethical and legal norms. With this decision, the Board transferred the responsibility to the researchers.

1.2. Çalışma Yöneticisi Kalite Beyanı / Study Director Quality Statement:

Bu çalışmanın OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzlarına, Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2004/9/EC, 2004/10/EC direktiflerine ve "T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmeliği" ne göre hazırlandığını ve bu çerçevede yürütüldüğünü beyan ederim.

This study is in accordance with OECD Good Laboratory Practices Guidelines, European Parliament and Council's 2004/9/EC, 2004/10/EC directives and " I hereby declare that it has been prepared in accordance with the TR Ministry of Environment and Urbanization, Principles of Good Laboratory Practices, Harmonization of Test Units, Regulation on Good Laboratory Practices and Inspection of Studies" and carried out within this framework.

Bu raporun çalışmanın orijinal tanımlamalarını içerdiğini ve çalışma sonuçlarının kullanılan metotlara uygun olarak tespit edildiğini beyan ederim.

I declare that this report contains the original descriptions of the study and that the results of the study were determined in accordance with the methods used.

Ad-Soyad / Name-Surname
Çalışma Yöneticisi / Study Director
Tarih/Date: 24/07/2025
A.Şhan ÇİTİRİ
Yetki/Mekim
Dip No: 183000044



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	6 / 22

1.3. Kalite Güvence Beyanı / Quality Assurance Statement

ILU 2025/138 Kodlu ve EXAFIQUE ürününe ait LD50 Belirleme adlı çalışma OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzlarına, Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2004/9/EC, 2004/10/EC direktiflerine ve "T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmeliği" ne göre hazırlanmış ve bu çerçevede yürütülmüştür.

The study coded ILU 2025/138 and titled LD50 Determination of EXAFIQUE product was prepared and conducted in accordance with the OECD Good Laboratory Practice Guidelines, Directives 2004/9/EC, 2004/10/EC of the European Parliament and the Council and the "Regulation of the Ministry of Environment and Urbanization on Principles of Good Laboratory Practices, Harmonization of Test Units, Good Laboratory Practices and Supervision of Studies".

KALİTE GÜVENCE DENETİMLERİ / QUALITY ASSURANCE AUDIT

Denetim Türü Audit Type	Denetim Tarihi Audit Date	Raporun Çalışma Yöneticisine Sunulma Tarihi Date of Submission of the Report to the Study Director	Raporun Test Birimi Yöneticisine Sunulma Tarihi Date of Submission of the Report to the Test Unit Director
Çalışma Planı Denetimi Audit of the Study Plan	01/06/2025	01/06/2025	01/06/2025
Çalışma Denetimi Audit of Studying	16/06/2025	16/06/2025	16/06/2025
Çalışma Denetimi Audit of Studying	U.D./N.A.	U.D./N.A.	U.D./N.A.
Sonuç Raporu Denetimi Audit of the Result Report	24/07/2025	24/07/2025	24/07/2025

EXAFIQUE ürününe ait In vivo LD50 Belirleme çalışması yukarıdaki tabloda verilen tarihlerde gerçekleşen denetimlerinde OECD İLU ilkeleri çerçevesinde gerçekleştirildiği gözlenmiştir. Elde edilen veriler ışığında hazırlanan bu raporun çalışmanın orijinal tanımlamalarını içerdiğini, elde edilen sonuçların kullanılan yöntemlere uygun olarak ham veriler ile uyumlu olarak aktarıldığını beyan ederim.

It has been observed that the In vivo LD50 Determination study of EXAFIQUE product was carried out within the framework of OECD ILU principles during the audits carried out on the dates given in the table above. I hereby declare that this report prepared in the light of the data obtained contains the original definitions of the study and that the results obtained are transferred in accordance with the raw data in accordance with the methods used.

Fatma Nur INCEH

Kalite Güvence Sorumlusu / Quality assurance officer

Tarih / Date: 24/07/2025

İmza / Signature

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	7 / 22

1.4. Çalışma Yöneticisi Çalışma Onayı / Study Director Study Approval

Çalışma İLU ilkeleri doğrultusunda 11/06/2025 – 24/07/2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

The study was carried out between 11/06/2025 – 24/07/2025 in line with the principles of ILU.

GLP çalışmasında kullanılan test maddesine ait karakterizasyon bilgileri sponsor tarafından paylaşılmıştır. Sponsor tarafından verilen bilgileri doğrulamak için KOBAY A.Ş. tarafından herhangi bir analiz gerçekleştirilmemiştir. Paylaşılan bilginin çalışmanın gerçekleştirilmesi için yeterli olduğu kabul edilerek çalışma gerçekleştirilmiştir.

The characterization information of the test substance used in the GLP study was shared by the sponsor. No analysis was performed by KOBAY A.Ş. to verify the information provided by the sponsor. The study was carried out by accepting that the information shared was sufficient for the study to be carried out.

24/07/2025 tarihinde yazımı tamamlanan rapor Kalite Güvence tarafından kontrolü yapıldıktan sonra 24/07/2025 tarihinde çalışma yöneticisi tarafından onaylanmıştır.

The report, which was completed on 24/07/2025 was approved by the Study Director on 24/07/2025 after being checked by Quality Assurance.

Ad-Soyad / Name-Surname
Çalışma Yöneticisi / Study Director
Tarih/Date:24/07/2025

Adnan ÇİTİRİK
Veteriner Hekim
Dip No:183000044



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	8 / 22

2. ÇALIŞMA BİLGİLERİ / INFORMATION OF THE STUDY

Çalışmanın Adı
Study Name

"EXAFIQUE" ürününe ait LD 50 Doz belirleme çalışması.
LD 50 Dose determination study for the product "EXAFIQUE".

Çalışmanın Kodu
Study Code

ILU 2025/138

Çalışmanın Amacı
Aim of the Study

OECD 423 Standartına göre test maddesinin doz belirleme çalışmasının gerçekleştirilmesi ve test maddesinin tehlike değerlendirilmesi ile tehlike sınıflandırması için gerekli bilgileri belirlemek üzere Akut Toksik Sınıf Yöntemi kullanıldı. / The Acute Toxicity Classification Method was used to determine the dose of the test substance in accordance with OECD 423 Standard and to identify the information necessary for the hazard assessment and hazard classification of the test substance.

Rapor Tarihi
Report Date

24.07.2025

Raporun Revizyon Numarası
Revision Number of the Report

0

Raporun Kopya Sayısı
Copy Number of the Report

2

Raporun Dağıtım
Distribution of the Report

Raporun 1. kopyası SPS-88'e; 2.kopyası ise Kobay DHL ILU arşivine teslim edilecektir. / 1st copy of the report to SPS-88; The second copy will be delivered to the KOBAY DHL GLP archive.

3. TEST BİRİMİ VE SPONSORA AİT BİLGİLER INFORMATION ABOUT THE TEST UNIT AND SPONSORS

3.1. Test Birimine Ait Bilgiler Test Unit Information

Test Biriminin Adı
Name of the Test Unit

KOBAY Deney Hayvanları Laboratuvarı
KOBAY Experimental Animal Laboratory

Test Biriminin Adresi
Address of the Test Unit

Beytepe Mahallesi 1748 Sokak Numara 20 Çankaya/ANKARA
Beytepe Neighborhood, 1748 Street, Number 20 Çankaya/ANKARA

Çalışma Yöneticisinin Adı
Name of the Study Director

Adnan ÇITIRIK

Çalışma Yöneticisinin Adresi
Address of the Study Director

Beytepe Mahallesi 1748 Sokak Numara 20 Çankaya/ANKARA
Beytepe Neighborhood, 1748 Street, Number 20 Çankaya/ANKARA



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	9 / 22

3.2. Sponsora Ait Bilgiler

Information About Sponsor

Sponsorun Adı

Sponsor Name

AYE EXOCURE/ Ahmet Yaşar EŞMEKAYA

Sponsorun Adresi

Address of the Sponsor

Mutlukent Mahallesi 2024. Cadde No:16 06800 ÇANKAYA/ ANKARA/TÜRKİYE
Mutlukent Neighborhood 2024th Street No:16 06800 ÇANKAYA/ ANKARA/TURKEY

Sponsor Kodu

Sponsor Code

SPS-88

4. ÇALIŞMA TAKVİMİ

WORKING SCHEDULE

TARİH/DATE	GERÇEKLEŞTİRİLEN İŞLEMLER	TRANSACTIONS PERFORMED
11.06.2025 16.06.2025	Çalışmaya konu deney hayvanlarının kabulü ve Karantina	Acceptance of experimental animals subject to the study and quarantine
16.06.2025	Test Maddesinin Hazırlanması	Test Item Preparation
16.06.2025	1. Basamak dozunun uygulanması (2000 mg/kg)	1st step dose administration (2000 mg/kg)
16.06.2025 26.06.2025	1. Basamak uygulanan grubun gözlemi	Observation of the 1st step group
26.06.2025	2. Basamak Uygulama (300 mg/kg)	Step 2 Application (300 mg/kg)
26.06.2025 10.07.2025	2. Basamak Gözlem	Step 2 Observation
10.07.2025	2. Basamak Test sistemleri sakrifikasyon	Step 2 Test systems sacrifice
10.07.2025	3. Basamak Uygulama (300 mg/kg)	Step 3 Application (300 mg/kg)
10.07.2025 24.07.2025	3. Basamak Gözlem	Step 3 Observation
24.07.2025	3. Basamak Test sistemleri sakrifikasyon	Step 3 Test systems sacrifice
24.07.2025	Sonuçların değerlendirilmesi	Evaluation of results
24.07.2025	Sonuç raporu yazımı ve kontrolü	Final Report Writing and Control

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.

IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	10 / 22

5. ÖZET SUMMARY

Çalışma, Wistar albino suşu sıçanlarda tek bir oral uygulamadan sonra test materyalinin akut oral toksisitesini ve letal doz aralığını değerlendirmek için gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için sıçan seçilmiştir, çünkü sıçan kolayca temin edilebilen bir kemirgen türüdür, geçmişte güvenlik değerlendirme çalışmalarında kullanılmıştır ve ilgili düzenleyici makamlar tarafından kabul edilebilir bir türdür. Oral yol, en uygun maruz kalma yolu olarak seçilmiştir ve sonuçların, test maddesinin insanlara olası toksisitesini tahmin etmede yararlı olduğu düşünülmektedir.

Test maddesi seyreltilmeden ağızdan verildi. Çalışma sırasında klinik belirtiler ve vücut ağırlığı gelişimi izlendi. Tüm hayvanlar gross nekropsiyeye tabi tutuldu.

The study was conducted to evaluate the acute oral toxicity and lethal dose range of the test material after a single oral administration in Wistar albino rats. Rats were selected for this study because they are a readily available rodent species, have been used in previous safety evaluation studies, and are an acceptable species according to relevant regulatory authorities. The oral route was selected as the most appropriate route of exposure, and the results are considered useful in predicting the potential toxicity of the test material to humans.

The test substance was administered orally without dilution. Clinical signs and body weight development were monitored during the study. All animals underwent gross necropsy.

6. MATERYAL METOD MATERIAL METHOD

6.1. TESTE ALINACAK ÜRÜNLERE AİT BİLGİLER INFORMATION ON THE PRODUCTS TO BE TAKEN TO THE TEST

6.1.1. TEST MADDESİ İLE İLGİLİ BİLGİLER INFORMATION ABOUT THE TEST SUBSTANCE

Test maddesine ait aşağıda verilen bilgiler sponsor tarafından sağlanmıştır. Çalışma bu veriler ışığında Kobay A.Ş. laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Test Maddesinin Teslim Tarihi:

Test Item Delivery Date

11.06.2025

Test Maddesinin Adı:

Name of Test Item

EXAFIQUE

Test Maddesinin Bileşimi

Composition of the Test Item

U.D. / N.A.

Test Maddesinin Kullanım Amacı:

Purpose of Use of the Test Item

U.D. / N.A.

Test Maddesinin Seri/Lot Numarası:

Batch/Lot Number of Test Item

250611

Test Maddesinin Fiziksel Görünümü:

Physical Appearance of Test Item

Katı-toz / Solid-powder

Test Maddesinin Saflığı:

Test Item Purity

%100

Test Maddesinin Stabilitesi:

Stability of Test Item

Uygun / Available

Test Maddesinin Rengi:

Açık Kahverengi / Light Brown

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.

[Handwritten signature]



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	11 / 22

Color of Test Item

Test Maddesinin Sterilitesi:

Sterility of Test Item

Uygun / Available

Test Maddesinin Ambalaj Şekli:

Packing of Test Item

Poşet / Bag

Test Maddesinin Üretim Tarihi:

Production Date of Test Item

28.05.2025

Test Maddesinin Son Kullanma Tarihi:

Test Item Expiry Date

3 Yıl / years

Test Maddesinin Analiz Sertifikası:(Varsa)

Certificate of Analysis of Test Item: (If any)

U.D./N.A.

Test Maddesinin Raf ömrü:

Shelf life of Test Item

3 Yıl / years

Test Maddesinin Saklama Koşulları:

Test Item Storage Conditions

Oda koşulları / Room Temperature

Test Maddesinin Güvenlik Önlemleri:

Test Item Safety Precautions

U.D./N.A.

Test Maddesinin Miktarı:

Amount of Test Item

5 gram

Test Maddesi Şahit Numune Miktarı:

Test Item Witness Sample Amount

100 Gram (Tüm testler için
100 Grams (for all tests)

Test Maddesinin Kalan Miktarı:

Remaining Amount of Test Item

2,4 gram

Test Maddesinin Şekli

Figure of Test Item



Test maddesinden kalan 2,4 gr test maddesi ise Test/Referans/Taşıyıcı Madde İade Formu ile (KBY_ILU_F_21_02) iade edilmiştir.

The remaining 2.4 g of test substance was returned using the Test/Reference/Carrier Substance Return Form (KBY_ILU_F_21_02).

6.1.2. TAŞIYICI MADDE İLE İLGİLİ BİLGİLER

INFORMATION ABOUT THE CARRIER SUBSTANCE

Taşıyıcı Maddesinin Teslim Tarihi:

Delivery Date of Carrier Substance

U.D. / N.A.

Taşıyıcı Maddesinin Adı:

Name of Carrier Substance

Distile su / Distilled water

Taşıyıcı Maddesinin Seri/Lot Numarası:

Serial/Lot Number of Carrier Substance

U.D. / N.A.

Taşıyıcı Maddesinin Fiziksel Görünümü:

Physical Appearance of Carrier Substance

Sıvı / Liquid

Taşıyıcı Maddesinin Saflığı:

Purity of Carrier Substance

%100

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.

[Handwritten signatures and initials]



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	12 / 22

Taşıyıcı Maddesinin Stabilitesi: Stability of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Rengi: Color of Carrier Substance	Şeffaf / Transparent
Taşıyıcı Maddesinin Sterilitesi: Sterility of Carrier Substance	Steril / Sterile
Taşıyıcı Maddesinin Ambalaj Şekli: Packing of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Üretim Tarihi: Production Date of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Son Kullanma Tarihi: Expiry Date of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Analiz Sertifika:(Varsa) Certificate of Analysis of Carrier Substance: (If any)	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Raf ömrü: Shelf life of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Saklama Koşulları: Storage Conditions of Carrier Substance	Oda Sıcaklığı / Room Temperature
Taşıyıcı Maddesinin Güvenlik Önlemleri: Safety Precautions of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Miktarı: Quantity of Carrier Substance	50 mL
Taşıyıcı Maddesi Şahit Numune Miktarı: Carrier Material Witness Sample Quantity	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Kalan Miktarı: Remaining Amount of Carrier Substance	14 mL

6.2. İNVİVO TEST

IN VIVO TEST

OECD 423 Kimyasalların Test edilmesine ilişkin OECD kılavuzu, Bölüm 4 Test NO; 423: Akut oral toksisite testi- Akut Toksik Sınıf Yöntemi

OECD 423 OECD guidance on Testing of Chemicals , Part 4 Test NO;423 :Acute oral toxicity test - Acute Toxic Class Method

6.2.1. TEST SİSTEMİNE AİT BİLGİLER

INFORMATION ABOUT THE TEST SYSTEM

Test Sisteminin Türü Type of Test System	Sıçan Rat
Test Sisteminin Soy/ırkı Ancestry/Breed of the Test System	Wistar Albino
Test Sisteminin Kaynağı Source of Test System	Kobay DHL.
Test Sisteminin Sayısı Number of Test System	9
Test Sisteminin Cinsiyeti	Dişi

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSUZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	13 / 22

<i>Gender of the Test System</i>	Female
Test Sisteminin Ağırlığı / Yaşı <i>Weight / Age of Test System</i>	8-12 Haftalık 8-12 weeks
Test Sisteminin Karantina Süresi <i>Quarantine Period of Test System</i>	5 gün 5 Days
Test Sistemi Kullanımının Gerekçelendirilmesi <i>Justification for Test System Use</i>	OECD 423 Kimyasalların Test edilmesine ilişkin OECD kılavuzu / OECD 423 OECD guidance on Testing of Chemicals
Test Sisteminin Barındırma Koşulları (Kafes Yerleşim Durumları) <i>Housing Conditions of the Test System (Cage Layout Condi- tions)</i>	Her kafeste 1 hayvan 1 animal per cages
Test Sisteminin Yem Türü / Sertifikası <i>Feed Type / Certificate of Test System</i>	Carfil
Test Sisteminin Beslenme Şekli <i>Nutrition of the Test System</i>	Ad Libitum
Test Sisteminin Su Şekli <i>Water Type of the Test System</i>	Ad Libitum
Test Sistemi Odası Sıcaklığı <i>Test System Room Temperature</i>	22 ± 3° C
Test Sistemi Odası Nem Koşulları <i>Test System Room Humidity Conditions</i>	%30 – 70 Nem 30 – 70% Humidity
Test Sistemi Odası Aydınlatma <i>Test System Room Lighting</i>	12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsü 12 hour daylight, 12 hour dark cycle

6.2.2. TEST GRUPLARI

TEST GROUPS

Deney sadece test grubu olarak yapılmıştır. Çalışmada 9 adet dişi sıçan kullanılmıştır.

The experiment was conducted only as a test group. In the study, 9 female rats were used.

6.2.3. TEST ÖNCESİNDE YAPILAN İŞLEMLERE AİT BİLGİLER

INFORMATION ON PRE-TEST PROCEDURES

"Deney Hayvanı Kabul Formu" (KBY_ILU_F_24_02) ile kabul edilen hayvanlar kabul işleminden itibaren 5 gün boyunca karantinede tutulmuştur. Karantina süresince elde edilen gözlemlerde test sistemlerine ait herhangi anormal bir bulguya rastlanılmamış olup tüm sonuçları "Karantina ve Klinik Gözlem Formu (KBY_ILU_F_25_01)"na kaydedilmiştir. Test sistemleri uygulamadan 4 saat önce uygulama öncesi mide içeriğinin test maddenin emilimini etkilemesini önlemek ve sonuçların güvenilirliğini artırmak için aç bırakılmıştır.

Animals accepted with the "Experimental Animal Acceptance Form" (KBY_ILU_F_24_02) were kept in quarantine for 5 days after acceptance. No abnormal findings of the test systems were observed during the quarantine period and all results were recorded in the "Quarantine and Clinical Observation Form" (KBY_ILU_F_25_01). Test systems were fasted 4 hours before administration to prevent gastric contents from affecting the absorption of the test substance and to increase the reliability of the results.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	14 / 22

Ancak test maddesi katı-toz fiziksel görünümünde olduğundan oral uygulamaya uygun değildir. Bu nedenle toz halindeki test maddesi distile su ile çözünerek oral uygulamaya hazır hale getirilmiştir.

However, since the test substance is in solid powder form, it is not suitable for oral administration. For this reason, the powdered test substance has been dissolved in distilled water to make it suitable for oral administration.

6.2.4. TEST SÜRESİNCE YAPILAN UYGULAMALAR, SÜRELERİ VE SIKLIKLARI

APPLICATIONS, DURATIONS AND FREQUENCIES DURING THE TEST

Çalışmada, konvansiyonel yöntemlerle yetiştirilen 8-12 haftalık, dişi Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Tüm sıçanlar, oda sıcaklığında ($22\pm 3^{\circ}\text{C}$), %30-70 nemli ortamda ve 12 saatlik ışık-karanlık döngüsünde deney hayvanları kafes sistemlerinde muhafaza edilmiş ve ad libitum beslenmiştir.

In this study, 8-12 weeks old female Wistar Albino rats raised by conventional methods were used. All rats were kept in experimental animal cage systems at room temperature ($22\pm 3^{\circ}\text{C}$), 30-70% humidity and 12-hour light-dark cycle and fed ad libitum.

Test maddesi, her adımda üç dişi hayvan kullanılarak aşamalı bir prosedürle test edilir. Her adımın sonuçları şunu belirler:

- o daha fazla test gerekip gerekmediği,
- o bir sonraki adımın aynı dozla gerçekleştirilip gerçekleştirilmeyeceği,
- o bir sonraki adımın bir sonraki daha yüksek veya bir sonraki daha düşük doz seviyesinde gerçekleştirilip gerçekleştirilmeyeceği.

The test item is tested using a stepwise procedure, each step uses three female animals. The results of each step determine if:

- o no further testing is needed,
- o the next step will be performed with the same dose,
- o the next step will be performed at the next higher or next lower dose level.

Uygulama ilk basamak olarak test maddesi 2000 mg/kg dozunda 3 test sistmine oral gavaj ile uygulanmıştır. Yapılan gözlemler sonunca tüm test sistemleri gözlemin 10. gününde ex olmuştur. Ardından ikinci basamak olan 300 mg/kg dozunda 3 test sistmine oral gavaj ile uygulama yapılmıştır. Yapılan 14 günlük gözlem boyunca herhangi bir test sisteminde anormal bulguya rastlanılmamıştır. Test maddesinin daha düşük toksik etkisini olmadığını doğrulamak amacıyla tekrardan 3 test sistmine daha 300 mg/kg dozundan uygulama yapılarak 14 gün boyunca gözlem yapılmış olup herhangi bir bulguya rastlanılmamıştır.

As a first step, the test substance was administered to 3 test systems at a dose of 2000 mg/kg by oral gavage. As a result of the observations, all test systems exited on the 10th day of observation. Then, the second step, 300 mg/kg dose was administered to 3 test systems by oral gavage. No abnormal findings were observed in any test system during 14 days of observation. In order to confirm that the test substance had no lower toxic effect, 3 more test systems were administered at a dose of 300 mg/kg for 14 days and no abnormal findings were observed.

6.2.5. TEST SÜRESİNCE YAPILAN GÖZLEMLER, SÜRELERİ VE SIKLIKLARI

OBSERVATIONS, DURATION AND FREQUENCY MADE DURING THE TEST

Uygulama yapıldıktan sonra test maddesinin emilimi sağlanabilmesi için test sistemlerine 4. Saat (uygulamadan sonra) sonunda yem ve su erişimi sağlanmıştır. Test sistemleri uygulamadan sonraki ilk 30 dakika boyunca en az bir kez, ilk 4 saat boyunca periyodik olarak ve daha sonra her gün, toplam 14

After the application, feed and water were provided to the test systems at the end of the 4th hour (after the application) in order to ensure the absorption of the test substance. The test systems were observed at least once during the first 30 minutes after the application,

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	15 / 22

gün boyunca bireysel olarak gözlemlenmiştir. Gözlemlerde; deri, tüy, gözler, mukoz membranlar, solunum ve dolaşım fonksiyonu, otonomik ve merkezi sinir sistemleri, somatomotor aktivite ve davranış modelindeki değişiklikleri içerecek şekilde yapılarak tüm bulgular "Karantina ve Klinik Gözlem Formu"na (KBY_ILU_F_25_01) kaydedilmiştir.

Test sistemleri gözlemlerden sonra (14. gün) ötenazi yapılarak grosspatoloji incelemeler yapıldı.

periodically for the first 4 hours and then every day for a total of 14 days. Observations included changes in skin, hair, eyes, mucous membranes, respiratory and circulatory function, autonomic and central nervous systems, somatomotor activity and behavioral patterns and all findings were recorded on the "Quarantine and Clinical Observation Form" (KBY_ILU_F_25_01).

The test systems were euthanized after the observations (14th day) and gross-spatological examinations were performed.

6.2.6. TEST SONRASI YAPILAN İŞLEMLERE AİT BİLGİLER

INFORMATION ON PROCESSES AFTER TEST

A. Makroskopik İnceleme Yapılan Dokular

Tissues Subjected to Macroscopic Examination

Tüm organ ve dokular grosspatolojik olarak incelenmiştir. Yapılan incelemelerde doku ve organlarda herhangi bir lezyona rastlanılmamıştır.

2000 mg/kg doz uygulanan test sistemleri, 10. gün yapılan rutin kontrollerde ölü olarak tespit edilmiş; ölüm zamanı kesin olarak belirlenememiştir. Yapılan makroskopik değerlendirmede, ileri düzeyde otoliz ve doku bozunması nedeniyle ölüm nedenine ilişkin yorum yapılamamıştır.

All organs and tissues were examined gross-spatologically. No lesions were found in the tissues and organs.

2000 mg/kg dose administered test systems were found dead on the 10th day of routine controls; the time of death could not be determined with certainty. In macroscopic evaluation, the cause of death could not be interpreted due to advanced autolysis and tissue degradation.

B. Ağırlık Ölçümü Yapılan Organlar

Organs for Weight Measurement

Nekropsi sonrası test sistemlerinde herhangi bir lezyon görülmediğinden dolayı ağırlık kaydedilmemiştir.

Since no lesions were observed in the test systems after necropsy, weights were not recorded.

6.2.7. SONUÇLAR

RESULTS

6.2.7.1. Yem/Su Tüketimi

Feed/Water Consumption

Test süresince gerçekleştirilen gözlemlerde test sistemlerinin yem ve su tüketimlerinde herhangi bir olumsuzluk (yememe ve içmeme durumu) gözlenmemiştir.

Observations made during the test did not reveal any negative effects on the feed and water consumption of the test systems (no eating or drinking).

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	16 / 22

6.2.7.2. Vücut Ağırlık Değişimi Body Weight Change

2000 mg/kg ile uygulama yapılan test sistemleri / Test systems applied with 2000 mg/kg

	0.Gün / Day 0.	7. Gün / Day 7	10. Gün / Day 10
T1-1	275	287	291
T1-2	270	281	280
T1-3	282	292	293

300 mg/kg ile uygulama yapılan test sistemleri / Test systems applied with 2000 mg/kg

1.Basamak / Step 1

	0.Gün / Day 0.	7. Gün / Day 7	14. Gün / Day 14
T2-1	285	294	302
T2-2	270	283	295
T2-3	280	295	304

2.Basamak / Step 2

	0.Gün / Day 0.	7. Gün / Day 7	14. Gün / Day 14
T2-4	292	299	308
T2-5	295	307	314
T2-6	289	301	311

6.2.7.3. Çalışma Süresince Elde Edilen Klinik Gözlem Verileri Clinical Observation Data Obtained During the Study

Çalışma süresince test sistemleri yem-su tüketimleri, deri-tüy yapısı, dışkı formu, ağız-burun-göz akıntısı, çevre ilgisi, ağrı bulgusu ve koordinasyon yönünden gözlenmiştir. Gözlem süresince test sistemlerinde olumsuz bir semptom gözlenmemiş olup elde edilen bulgular Karantina ve Klinik Gözlem Formu'na (KBY_ILU_F_25_01) kaydedilmiştir.

During the study, the test systems were observed in terms of feed and water consumption, skin-fur structure, fecal form, mouth-nose-eye discharge, environmental interest, pain symptom and coordination. No negative symptoms were observed in the test systems during the observation period and the findings were recorded in the Quarantine and Clinical Observation Form (KBY_ILU_F_25_01).

6.2.7.4. Mortalite Mortality

Test süresince 2000 mg/kg dozu ile uygulanan 3 test sistemlerinde mortalite gözlenmiştir. 300 mg/kg dozu uygulanan test sistemlerinde mortalite gözlenmemiştir.

Mortality was observed in the three test systems administered at a dose of 2000 mg/kg during the test period. No mortality was observed in the test systems administered at a dose of 300 mg/kg.

6.2.7.5. Oftalmik İnceleme Ophthalmic Examination

External olarak yapılan gözlemlerde herhangi bir bulgu görülmemiştir.

External observation did not reveal any findings.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	17 / 22

6.2.7.5.1.1. Makroskobik İnceleme Sonuçları Macroscopic Examination Results

Yapılan makroskobik incelemelerde herhangi bir bulguya rastlanılmamıştır.

Macroscopic examination did not reveal any findings.

2000 mg/kg doz uygulanan test sistemleri, 10. gün yapılan rutin kontrollerde ölü olarak tespit edilmiş; ölüm zamanı kesin olarak belirlenememiştir. Yapılan makroskobik değerlendirmede, ileri düzeyde otoliz ve doku bozunması nedeniyle ölüm nedenine ilişkin yorum yapılamamıştır.

2000 mg/kg dose administered test systems were found dead on the 10th day of routine controls; the time of death could not be determined with certainty. In macroscopic evaluation, the cause of death could not be interpreted due to advanced autolysis and tissue degradation.

6.2.7.5.1.2. Mikroskobik İnceleme Sonuçları Microscopic Examination Results

Mikroskobik inceleme gerekmemiştir.

Microscopic examination was not required.

7. TARTIŞMA DISCUSSION

Yapılan akut oral toksisite çalışması kapsamında, OECD 423 Test Kılavuzu uyarınca gerçekleştirilen doz uygulamaları sonucunda, 2000 mg/kg vücut ağırlığı doz seviyesinde test edilen 3 sıçan sistemik toksisite belirtileriyle birlikte kısa süre içinde ex olmuş; buna karşılık, 300 mg/kg doz seviyesinde test edilen hayvanlarda herhangi bir ölüm veya ciddi toksisite bulgusu gözlemlenmemiştir. Bu bulgular doğrultusunda, test maddesinin akut oral toksisitesi 300 mg/kg doz seviyesinden daha yüksek, ancak 2000 mg/kg doz seviyesinden daha düşük bir aralıkta yer almakta olup; elde edilen veriler, GHS (Global Harmonized System) sınıflandırma kriterleri çerçevesinde **Kategori 4 (300 < LD₅₀ ≤ 2000 mg/kg)** toksisite grubuna dahil edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Within the scope of the acute oral toxicity study, as a result of dose administrations performed in accordance with the OECD 423 Test Guideline, 3 rats tested at a dose level of 2000 mg/kg body weight died within a short period of time with signs of systemic toxicity; in contrast, no death or signs of severe toxicity were observed in animals tested at a dose level of 300 mg/kg. Based on these findings, the acute oral toxicity of the test substance is in a range higher than the 300 mg/kg dose level, but lower than the 2000 mg/kg dose level, and the data obtained indicate that it should be included in **Category 4 (300 < LD₅₀ ≤ 2000 mg/kg)** toxicity group under the GHS (Global Harmonized System) classification criteria.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	19 / 22

- KBY_ILU_PR_24 Deney Hayvanı Talep ve Kabul Prosedürü
- KBY_ILU_PR_25 Deney Hayvanı Karantina Prosedürü
- KBY_ILU_PR_26 Deney Hayvanı Kimliklendirme Prosedürü
- KBY_ILU_PR_24 Experimental Animal Request and Acceptance Procedure
- KBY_ILU_PR_25 Experimental Animal Quarantine Procedure
- KBY_ILU_PR_26 Experimental Animal Identification Procedure

10. ARŞİV MATERYALİ ARCHIVE MATERIAL

10.1. ARŞİVE TABİ DOKÜMANLAR LİSTESİ LIST OF ARCHIVED DOCUMENTS

- KBY_ILU_F_01_03 İç yazışma Formu
- KBY_ILU_F_04_01 Rapor Kontrol Formu
- KBY_ILU_F_05_01 Ortam Sıcaklık ve Nem Takip Formu
- KBY_ILU_F_06_05 Ağırlık Performans Kontrol Formu
- KBY_ILU_F_11_01 Laboratuvar Aydınlatma Kontrol Formu
- KBY_ILU_F_12_05 Personel Görevlendirme Formu
- KBY_ILU_F_13_01 Atık Takip Formu
- KBY_ILU_F_14_01 Kafes Değişim Formu
- KBY_ILU_F_18_02 Sponsor Gizlilik Taahhütname Formu
- KBY_ILU_F_18_03 Sponsor Teklif ve Sözleşmesi Formu
- KBY_ILU_F_20_02 Sonuç Raporu Formu
- KBY_ILU_F_21_01 Test/Referans/Taşıyıcı Madde Kabul Formu
- KBY_ILU_F_21_02 Test/Referans/Taşıyıcı Madde İade Formu
- KBY_ILU_F_24_01 Deney Hayvanı Talep Formu
- KBY_ILU_F_24_02 Deney Hayvanı Kabul Formu
- KBY_ILU_F_25_01 Karantina ve Klinik Gözlem Formu
- KBY_ILU_F_25_02 Kafes Etiket Formu
- KBY_ILU_F_27_01 Ötenazi Kayıt Formu
- KBY_ILU_F_01_03 Internal Correspondence Form
- KBY_ILU_F_04_01 Report Control Form
- KBY_ILU_F_05_01 Temperature and Humidity Control Form
- KBY_ILU_F_06_05 Weight Performance Control Form
- KBY_ILU_F_11_01 Laboratory Lighting Control Form
- KBY_ILU_F_12_05 Personnel Assignment Form
- KBY_ILU_F_13_01 Waste Tracking Form
- KBY_ILU_F_14_01 Cage Change Form
- KBY_ILU_F_18_02 Sponsor Privacy Commitment Form
- KBY_ILU_F_18_03 Sponsor Offer and Agreement Form
- KBY_ILU_F_20_02 Result Report Form
- KBY_ILU_F_21_01 Test/Reference/Carrier Substance Acceptance Form
- KBY_ILU_F_21_02 Test/Reference/Carrier Substance Return Form
- KBY_ILU_F_24_01 Experimental Animal Request Form
- KBY_ILU_F_24_02 Experimental Animal Acceptance Form
- KBY_ILU_F_25_01 Quarantine and Clinical Observation Form
- KBY_ILU_F_25_02 Lattice Label Form
- KBY_ILU_F_27_01 Euthanasia Registration Form

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document, It is the document of KOBAY DHL A.S. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	20 / 22

- KBY_ILU_F_33_01 Nekropsi Formu
- KBY_ILU_F_37_01 Ham Veri Kayıt Formu
- KBY_ILU_L_37_01 Test Amaçlı Cihaz ve Sarf Listesi
- KBY_ILU_F_57_01 Özüt Hazırlama Formu
- KBY_ILU_L_04_01 Kalite Güvence Soru Listesi
- KBY_ILU_P_16_01 Çalışma Planı
- KBY_ILU_F_33_01 Form Nekropsileri
- KBY_ILU_F_37_01 Raw Data Registration Form
- KBY_ILU_L_37_01 List of Devices and Consumables for Test Purpose
- KBY_ILU_F_57_01 Extract Preparation Form
- KBY_ILU_L_04_01 Quality Assurance Question List
- KBY_ILU_P_16_01 Study Plan

11. KULLANILAN CİHAZ/EKİPMAN/MALZEMELER

DEVICE / EQUIPMENT / MATERIALS USED

Çalışmada kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar ile kullanılan sarf malzemeler; "Test Amaçlı Cihaz ve Sarf Listesi" (KBY_ILU_L_37_01) ile ekte verilmiştir.

Devices and Equipment used in the study and consumables used; It is attached with "Test Purpose Device and Consumable List" (KBY_ILU_L_37_01).

12. ÇALIŞMADA GÖREVLİ PERSONEL LİSTESİ

LIST OF PERSONNEL IN STUDY

Çalışma Yöneticisi:
Study Director

Adnan ÇITIRIK

26.12.2025

İMZA:

SIGNATURE:

Çalışma Personeli:

Study Personnel

Yaşar Ahmet KÜÇÜK

24.12.2025

İMZA:

SIGNATURE:

Çalışma Personeli:

Study Personnel

Rüstem Burak KAMACI

26.12.2025

İMZA:

SIGNATURE:

Kalite Güvence Personeli

İlayda LENGERLİ

24.12.2025

İMZA:

SIGNATURE:

13. EKLER / ATTACHMENTS

Ek1/ Annex1: GLP Sertifikası/GLP Certificate



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	21 / 22

KISALTMALAR / ABBREVIATIONS

OECD	Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü/ <i>Organization for Economic Cooperation and Development</i>
ISO	Uluslararası Standardizasyon Örgütü/ <i>International Organization for Standardization</i>
ILU/GLP	İyi Laboratuvar Uygulamaları/ <i>Good Laboratory Practices</i>
mg	Miligram / <i>Milligram</i>
kg	Kilogram
mL	Mililitre/ <i>Milliliter</i>
U.D./ NA	Uygulanabilir Değil/ <i>Not Applicable</i>
KBY	Kobay
SPS	Sponsor



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	22 / 22

EK-1/ANNEX-1



TÜRK AKREDİTASYON KURUMU

OECD İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI UYGUNLUK BEYANI

Dosya No. AB-0014-IL
STATEMENT OF GLP COMPLIANCE
File No. AB-0014-IL

Türk Akreditasyon Kurumu

Aşağıda bilgileri verilen test birimini, OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzlarına, Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2004/9/EC, 2004/10/EC Direktiflerine ve T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Biriminin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmeliğine göre denetlemiştir.

Turkish Accreditation Agency

inspected the following test facility regarding compliance with the OECD Principles of Good Laboratory Practice, Directives 2004/9/EC, 2004/10/EC of the European Parliament and Council, Regulation of the Ministry of Environment and Urbanization on Principles of Good Laboratory Practice, Harmonization of Test Facilities, Inspection of Good Laboratory Practice and Studies

Test biriminin adı ve adresi / Name and address of the test facility:

KOBAY DENEY HAYVANLARI LABORATUVARI SAN VE TIC A.Ş.
Merkez/Center: OSTİM ÖZÜ Teknokent Uzayçağı Caddesi 1308 Sokak No 16 ANKARA
Şube/Branch: Beytepe Mahallesi, 1748 Sokak No 1/2 Çankaya/ANKARA

Uzmanlık Alanları / Areas of expertise:

Merkez / Center:
Fiziksel-Kimyasal Testler / Physical-Chemical Tests
Zehirlilik Çalışmaları / Toxicity Studies
Diğer Çalışmalar - Biyogüvenlik Testleri, Biyouyumluluk Testleri, Mikrobiyolojik Güvenlik Testleri, Biyobüyük Testler, Mikrobiyolojik Deneyler, Farmakokinetik, Farmakodinamik / Other Studies - Biosafety Studies, Biocompatibility Tests, Microbiological Safety Tests, Bioefficacy Tests, Microbiological Tests, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics

Şube / Branch:
Fiziksel-Kimyasal Testler / Physical-Chemical Tests
Zehirlilik Çalışmaları / Toxicity Studies
Diğer Çalışmalar - Biyogüvenlik Testleri, Biyouyumluluk Testleri, Mikrobiyolojik Güvenlik Testleri, Biyobüyük Testler, Mikrobiyolojik Deneyler, Farmakokinetik, Farmakodinamik / Other Studies - Biosafety Studies, Biocompatibility Tests, Microbiological Safety Tests, Bioefficacy Tests, Microbiological Tests, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics

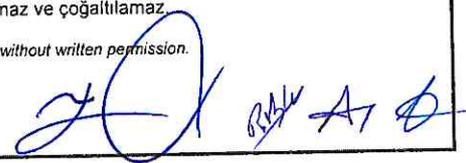
Yapılan denetimde, yukarıda belirtilen test biriminin ilgili uzmanlık alanlarında OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensiplerine uygun olarak çalıştığı tespit edilmiştir. / It was established that the aforementioned test facility was operating in the areas of expertise in compliance with OECD Principles of Good Laboratory Practice at the time of inspection.

Denetim Tarihi / Date of inspection: 17.07.2024
Revizyon Tarihi-No / Date of revision-No: 18.11.2024 / 04
Yürürlük Tarihi / Date of issue: 20.01.2021
Geçerlilik Tarihi / Valid until: 19.01.2029

G. Banu MÜDERRİSOĞLU
Genel Sekreter / Secretary General



Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.
This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.





SONUÇ RAPORU
RESULT REPORT

Doküman No <i>Document No</i>	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi <i>Publication Date</i>	28.08.2020
Revizyon Tarihi <i>Revision Date</i>	14.01.2024
Revizyon No <i>Revision No</i>	08
Sayfa Numarası <i>Page Number</i>	1 / 23

**KOBAY DENEY HAYVANLARI LABORATUARI A.Ş. TARAFINDAN
GLP STANDARTLARINDA
RODENT (SIÇAN) TEST SİSTEMİNDE
EXAFIQUE ÜRÜNÜ İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN
TEK DOZ AKUT TOKSİSİTE TESTİ
SONUÇ RAPORU**

**BY KOBAY LABORATORY ANIMALS INC.
IN GLP STANDARDS
RODENT (RAT) TEST SYSTEM
CONDUCTED WITH EXAFIQUE PRODUCT
SINGLE-DOSE ACUTE TOXICITY TEST
RESULTS REPORT**



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	2 / 23

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

1. ÇALIŞMANIN ONAYI / APPROVAL OF THE STUDY.....	5
2. ÇALIŞMA BİLGİLERİ / INFORMATION OF THE STUDY	8
3. TEST BİRİMİ VE SPONSORA AIT BİLGİLER	8
INFORMATION ABOUT THE TEST UNIT AND SPONSORS	8
3.1. Test Birimine Ait Bilgiler	8
Test Unit Information	8
3.2. Sponsora Ait Bilgiler.....	9
Information About Sponsor.....	9
4. ÇALIŞMA TAKVİMİ	9
WORKING SCHEDULE	9
5. ÖZET.....	9
SUMMARY.....	9
6. MATERYAL METOD	10
MATERIAL METHOD.....	10
6.1. TESTE ALINACAK ÜRÜNLERE AIT BİLGİLER.....	10
INFORMATION ON THE PRODUCTS TO BE TAKEN TO THE TEST	10
6.1.1. TEST MADDESİ İLE İLGİLİ BİLGİLER.....	10
INFORMATION ABOUT THE TEST SUBSTANCE.....	10
6.1.2. TAŞIYICI MADDE İLE İLGİLİ BİLGİLER	11
INFORMATION ABOUT THE CARRIER SUBSTANCE.....	11
6.1.3. NEGATİF KONTROL	12
NEGATIVE CONTROL.....	12
6.2. INVİVO TEST	12
IN VIVO TEST	12
6.2.1. TEST SİSTEMİNE AIT BİLGİLER	13
INFORMATION ABOUT THE TEST SYSTEM.....	13
6.2.2. TEST GRUPLARI.....	14
TEST GROUPS.....	14
6.2.3. TEST ÖNCESİNDE YAPILAN İŞLEMLERE AIT BİLGİLER.....	14
INFORMATION ON PRE-TEST PROCEDURES.....	14
6.2.4. TEST SÜRESİNCE YAPILAN UYGULAMALAR, SÜRELERİ VE SIKLIKLARI	14
APPLICATIONS, DURATIONS AND FREQUENCIES DURING THE TEST.....	14

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.
This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.

RBK



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	3 / 23

6.2.5. TEST SÜRESİNCE YAPILAN GÖZLEMLER, SÜRELERİ VE SIKLIKLARI	15
<i>OBSERVATIONS, DURATION AND FREQUENCY MADE DURING THE TEST</i>	15
6.2.6. TEST SONRASI YAPILAN İŞLEMLERE AIT BİLGİLER.....	15
<i>INFORMATION ON PROCESSES AFTER TEST</i>	15
A. Makroskopik İnceleme Yapılan Dokular	15
<i>Tissues Subjected to Macroscopic Examination</i>	15
B. Ağırlık Ölçümü Yapılan Organlar	15
<i>Organs for Weight Measurement</i>	15
6.2.7. SONUÇLAR	15
<i>RESULTS</i>	15
6.2.7.1. Yem/Su Tüketimi	15
<i>Feed/Water Consumption</i>	15
6.2.7.2. Vücut Ağırlık Değişimi	16
<i>Body Weight Change</i>	16
6.2.7.3. Çalışma Süresince Elde Edilen Klinik Gözlem Verileri	16
<i>Clinical Observation Data Obtained During the Study</i>	16
6.2.7.4. Mortalite	17
<i>Mortality</i>	17
6.2.7.5. Oftalmik İnceleme.....	17
<i>Ophthalmic Examination</i>	17
6.2.7.6. Klinik Laboratuvar Gözlemleri.....	17
6.2.7.6.1. Ağırlık – Karaciğer İndeksi	17
<i>Weight - Liver Index</i>	17
6.2.7.6.1.1. Makroskopik İnceleme Sonuçları.....	18
<i>Macroscopic Examination Results</i>	18
7. TARTIŞMA	18
<i>DISCUSSION</i>	18
8. TEST SÜRESİNCE OLUŞAN SAPMALAR.....	19
<i>DEVIATIONS DURING THE TEST</i>	19
9. LİTERATÜR	19
<i>LITERATURE</i>	19
10. ARŞİV MATERYALİ.....	20
<i>ARCHIVE MATERIAL</i>	20

BBK OAZ



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	4 / 23

10.1. ARŞİVE TABİ DOKÜMANLAR LİSTESİ.....	20
LIST OF ARCHIVED DOCUMENTS.....	20
11. KULLANILAN CİHAZ/EKİPMAN/MALZEMELER	21
DEVICE / EQUIPMENT / MATERIALS USED	21
12. ÇALIŞMADA GÖREVLİ PERSONEL LİSTESİ.....	21
13. EKLER / ATTACHMENTS	21
EK-1/ANNEX-1.....	23

[Handwritten signature]



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	5 / 23

1. ÇALIŞMANIN ONAYI / APPROVAL OF THE STUDY

1.1. Yerel Etik Kurul Kararı / Local Ethics Committee Decision:

Deney hayvanı testi ve deney hayvanı kullanımı ile ilgili tüm prosedürler hayvan haklarına uygun olarak hazırlanmıştır". 02/01/2025 tarih ve 738. onay numaralı yerel etik kurul kararı ile çalışmanın başlanması uygun görülmüştür. Etik kurul kararı deney hayvanlarının kabul görmüş bilimsel, etik ve yasal normlara uygun olarak kullanımını garanti altına alınmıştır. Kurul aldığı bu kararlar sorumluluğu araştırmacılara devretmiştir.

All procedures related to experimental animal testing and use of experimental animals have been prepared in accordance with animal rights". It was deemed appropriate to start the study with the local ethics committee decision dated 02/01/2025 and approval numbered 738 Ethics committee decision guarantees the use of experimental animals in accordance with accepted scientific, ethical and legal norms. With this decision, the Board transferred the responsibility to the researchers.

1.2. Çalışma Yöneticisi Kalite Beyanı / Study Director Quality Statement:

Bu çalışmanın OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzlarına, Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2004/9/EC, 2004/10/EC direktiflerine ve "T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmeliği" ne göre hazırlandığını ve bu çerçevede yürütüldüğünü beyan ederim.

This study is in accordance with OECD Good Laboratory Practices Guidelines, European Parliament and Council's 2004/9/EC, 2004/10/EC directives and " I hereby declare that it has been prepared in accordance with the TR Ministry of Environment and Urbanization, Principles of Good Laboratory Practices, Harmonization of Test Units, Regulation on Good Laboratory Practices and Inspection of Studies" and carried out within this framework.

Bu raporun çalışmanın orijinal tanımlamalarını içerdiğini ve çalışma sonuçlarının kullanılan metotlara uygun olarak tespit edildiğini beyan ederim.

I declare that this report contains the original descriptions of the study and that the results of the study were determined in accordance with the methods used.

Ad-Soyad / Name-Surname
Çalışma Yöneticisi / Study Director

Tarih/Date: 28/08/2025

Adnan ÇİTİRİ
Veteriner Hekim
Dip No: 183000044



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	6 / 23

1.3. Kalite Güvence Beyanı / Quality Assurance Statement

İLU 2025 / 139 Kodlu ve EXAFIQUE ürününe ait Akut Tek Doz Toksikite Testi adlı çalışma OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzlarına, Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2004/9/EC, 2004/10/EC direktiflerine ve "T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmeliği" ne göre hazırlanmış ve bu çerçevede yürütülmüştür

The study titled Acute Single Dose Toxicity Test of EXAFIQUE product coded ILU 2025/139 was prepared in accordance with the OECD Good Laboratory Practice Guidelines, Directives 2004/9/EC, 2004/10/EC of the European Parliament and the Council and the "Regulation of the Ministry of Environment and Urbanization of the Republic of Turkey on the Principles of Good Laboratory Practices, Harmonization of Test Units, Supervision of Good Laboratory Practices and Studies" and carried out within this framework.

KALİTE GÜVENCE DENETİMLERİ / QUALITY ASSURANCE AUDIT

Denetim Türü Audit Type	Denetim Tarihi Audit Date	Raporun Çalışma Yöneticisine Sunulma Tarihi Date of Submission of the Report to the Study Director	Raporun Test Birimi Yöneticisine Sunulma Tarihi Date of Submission of the Report to the Test Unit Director
Çalışma Planı Denetimi Audit of the Study Plan	01/06/2025	01/06/2025	01/06/2025
Çalışma Denetimi Audit of Studying	28/07/2025	28/07/2025	28/07/2025
Çalışma Denetimi Audit of Studying	U.D./N.A.	U.D./N.A.	U.D./N.A.
Sonuç Raporu Denetimi Audit of the Result Report	01/09/2025	01/09/2025	01/09/2025

EXAFIQUE ürününe ait In vivo Akut Tek Doz Toksikite çalışması yukarıdaki tabloda verilen tarihlerde gerçekleşen denetimlerinde OECD İLU ilkeleri çerçevesinde gerçekleştirildiği gözlenmiştir. Elde edilen veriler ışığında hazırlanan bu raporun çalışmanın orijinal tanımlamalarını içerdiğini, elde edilen sonuçların kullanılan yöntemlere uygun olarak ham veriler ile uyumlu olarak aktarıldığını beyan ederim.

It has been observed that the In vivo Acute Single Dose Toxicity study of EXAFIQUE product was carried out within the framework of OECD ILU principles during the audits carried out on the dates given in the table above. I hereby declare that this report prepared in the light of the data obtained contains the original descriptions of the study and that the results obtained are transferred in accordance with the raw data in accordance with the methods used.

Fatma Nur İNÇEH
Kalite Güvence Sorumlusu / Quality assurance officer
Tarih / Date: 01/09/2025
İmza / Signature



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	7 / 23

1.4. Çalışma Yöneticisi Çalışma Onayı / Study Director Study Approval

Çalışma ILU ilkeleri doğrultusunda 21/07/2025 – 11/08/2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

The study was carried out between 21/07/2025 – 11/08/2025 in line with the principles of ILU.

GLP çalışmasında kullanılan test maddesinin karakterizasyon bilgileri sponsor tarafından paylaşılmamıştır. KOBAY A.Ş. tarafından sponsor tarafından sağlanan bilgilerin doğrulanmasına yönelik herhangi bir analiz yapılmamıştır. Paylaşılan bilgilerin çalışmanın yürütülebilmesi için yeterli olduğu kabul edilerek çalışma yürütülmüştür.

The characterization information of the test substance used in the GLP study was shared by the sponsor. No analysis was performed by KOBAY INC. to verify the information provided by the sponsor. The study was carried out by accepting that the information shared was sufficient for the study to be carried out.

28/08/2025 tarihinde yazımı tamamlanan rapor Kalite Güvence tarafından kontrolü yapıldıktan sonra 01/09/2025 tarihinde çalışma yöneticisi tarafından onaylanmıştır.

The report, which was completed on 28/08/2025 was approved by the Study Director on 01/09/2025 after being checked by Quality Assurance.

Ad-Soyad / Name-Surname
Çalışma Yöneticisi / Study Director
Tarih/Date: 01/09/2025
F. GÜNDÜZ
Veteriner Hekim
Dip No: 18300004



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	8 / 23

2. ÇALIŞMA BİLGİLERİ / INFORMATION OF THE STUDY

Çalışmanın Adı Study Name	"EXAFIQUE" ürününe ait tek doz akut toksisite testi (Rodent) Single dose acute toxicity test of "EXAFIQUE" product (Rodent)
Çalışmanın Kodu Study Code	ILU-2025 / 139
Çalışmanın Amacı Aim of the Study	Test maddesinin FDA kılavuzları doğrultusunda in-vivo test sistemlerinde 14 günlük çalışma ile uygulanan maruziyetin etkileri hakkında bilgi sağlamak ve daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç olup olmadığını göstermek To provide information on the effects of exposure applied by a 14-day study of the test substance in in-vivo test systems in line with FDA guidelines and to show whether longer-term studies are needed.
Rapor Tarihi Report Date	01/09/2025
Raporun Revizyon Numarası Revision Number of the Report	0
Raporun Kopya Sayısı Copy Number of the Report	2
Raporun Dağıtımı Distribution of the Report	Raporun 1. kopyası SPS-88'e; 2.kopyası ise Kobay DHL ILU arşivine teslim edilecektir. / 1st copy of the report to SPS-88; The second copy will be delivered to the KOBAY DHL GLP archive.

3. TEST BİRİMİ VE SPONSORA AİT BİLGİLER INFORMATION ABOUT THE TEST UNIT AND SPONSORS

3.1. Test Birimine Ait Bilgiler Test Unit Information

Test Biriminin Adı Name of the Test Unit	KOBAY Deney Hayvanları Laboratuvarı KOBAY Experimental Animal Laboratory
Test Biriminin Adresi Address of the Test Unit	Beytepe Mahallesi 1748 Sokak Numara 20 Çankaya/ANKARA Beytepe Neighborhood, 1748 Street, Number 20 Çankaya/ANKARA
Çalışma Yöneticisinin Adı Name of the Study Director	Adnan ÇİTİRİK
Çalışma Yöneticisinin Adresi Address of the Study Director	Beytepe Mahallesi 1748 Sokak Numara 20 Çankaya/ANKARA Beytepe Neighborhood, 1748 Street, Number 20 Çankaya/ANKARA

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.
This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.

[Handwritten signatures]



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	9 / 23

3.2. Sponsora Ait Bilgiler Information About Sponsor

Sponsorun Adı Sponsor Name	AYE EXOCURE/ Ahmet Yaşar EŞMEKAYA
Sponsorun Adresi Address of the Sponsor	Mutlukent Mahallesi 2024. Cadde No:16 06800 ÇANKAYA/ ANKARA/TÜRKİYE Mutlukent Neighborhood 2024th Street No:16 06800 ÇANKAYA/ ANKARA/TURKEY
Sponsor Kodu Sponsor Code	SPS-88

4. ÇALIŞMA TAKVİMİ WORKING SCHEDULE

TARİH/DATE	GERÇEKLEŞTİRİLEN İŞLEMLER	TRANSACTIONS PERFORMED
21.07.2025 28.07.2025	Test Sistemlerinin kabulü ve Karantina	Acceptance and Quarantine of Test Systems
28.07.2025	Dozların Uygulanması	Administration of Doses
28.07.2025 11.08.2025	Test Sistemlerinin Gözlemlenmesi	Observation of Test Systems
11.08.2025	Ötanazi ve ötanazi sonrası grosspatoloji incelemesi	Euthanasia and post-euthanasia gross-spatology examination
11.08.2025 28.08.2025	Sonuçların Değerlendirilmesi ve rapor yazımı	Evaluation of results and report writing
28.08.2025 01.09.2025	Sonuç Raporu Kalite Güvence Kontrolü	Final Report Quality Assurance Check

5. ÖZET SUMMARY

FDA tek doz toksisite testi, test maddesinin rodentlerde (sıçan) akut toksik etkilerini değerlendirmek amacıyla uygulanır. Bu testte, test maddesi hayvanlara tek bir doz şeklinde uygulanarak ve ardından 14 gün boyunca hayvanların yaşam belirtileri, davranış değişiklikleri, toksik semptomlar ve ölüm gibi parametreler izlenmiştir. Çalışma sonucunda, test maddesinin akut toksisite profili belirlenmiştir. Tek doz toksisite testi, güvenli dozun belirlenmesi ve insan sağlığı açısından risk değerlendirmesi yapılması açısından kritik bir öneme sahiptir.

The FDA single dose toxicity test is used to evaluate the acute toxic effects of a test substance in rodents (rats). In this test, the test substance was administered to animals as a single dose and then monitored for 14 days for parameters such as vital signs, behavioral changes, toxic symptoms and death. As a result of the study, the acute toxicity profile of the test substance was determined. Single dose toxicity testing is critical for determining the safe dose and risk assessment for human health.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	10 / 23

6. MATERYAL METOD

MATERIAL METHOD

6.1. TESTE ALINACAK ÜRÜNLERE AİT BİLGİLER

INFORMATION ON THE PRODUCTS TO BE TAKEN TO THE TEST

6.1.1. TEST MADDESİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

INFORMATION ABOUT THE TEST SUBSTANCE

Test maddesine ait aşağıda verilen bilgiler sponsor tarafından sağlanmıştır. Çalışma bu veriler ışığında Kobay A.Ş. laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

The following information about the test substance was provided by the sponsor. The study was carried out in the laboratory of Kobay A.Ş. in the light of these data.

Test Maddesinin Teslim Tarihi:

Test Item Delivery Date

11.06.2025

Test Maddesinin Adı:

Name of Test Item

EXAFIQUE

Test Maddesinin Bileşimi

Composition of the Test Item

U.D. / N.A.

Test Maddesinin Kullanım Amacı:

Purpose of Use of the Test Item

U.D. / N.A.

Test Maddesinin Seri/Lot Numarası:

Batch/Lot Number of Test Item

250611

Test Maddesinin Fiziksel Görünümü:

Physical Appearance of Test Item

Katı-toz / Solid-powder

Test Maddesinin Saflığı:

Test Item Purity

%100

Test Maddesinin Stabilitesi:

Stability of Test Item

Uygun / Available

Test Maddesinin Rengi:

Color of Test Item

Açık Kahverengi / Light Brown

Test Maddesinin Sterilitesi:

Sterility of Test Item

Uygun / Available

Test Maddesinin Ambalaj Şekli:

Packing of Test Item

Poşet / Bag

Test Maddesinin Üretim Tarihi:

Production Date of Test Item

28.05.2025

Test Maddesinin Son Kullanma Tarihi:

Test Item Expiry Date

28.05.2028

Test Maddesinin Analiz Sertifikası:(Varsa)

Certificate of Analysis of Test Item: (If any)

U.D. / N.A.

Test Maddesinin Raf ömrü:

Shelf life of Test Item

3 Yıl / years

Test Maddesinin Saklama Koşulları:

Test Item Storage Conditions

Oda koşulları / Room Temperature

Test Maddesinin Güvenlik Önlemleri:

Test Item Safety Precautions

U.D. / N.A.

Test Maddesinin Miktarı:

Amount of Test Item

2 gram

Test Maddesi Şahit Numune Miktarı:

Test Item Witness Sample Amount

100 Gram(Tüm testler için)

100 Grams (for all tests)

Test Maddesinin Kalan Miktarı:

1,1 gram

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.
This document; it is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.

[Handwritten signatures and initials]



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	11 / 23

Remaining Amount of Test Item

Test Maddesinin Şekli
Figure of Test Item



Test maddesinden kalan 1,1 gr test maddesi ise Test/Referans/Taşıyıcı Madde İade Formu ile (KBY_ILU_F_21_02) iade edilmiştir.

The remaining 1.1 g of test substance was returned using the Test/Reference/Carrier Substance Return Form (KBY_ILU_F_21_02).

6.1.2. TAŞIYICI MADDE İLE İLGİLİ BİLGİLER

INFORMATION ABOUT THE CARRIER SUBSTANCE

Taşıyıcı Maddesinin Teslim Tarihi: Delivery Date of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Adı: Name of Carrier Substance	Distile su / Distilled water
Taşıyıcı Maddesinin Seri/Lot Numarası: Serial/Lot Number of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Fiziksel Görünümü: Physical Appearance of Carrier Substance	Sıvı / Liquid
Taşıyıcı Maddesinin Saflığı: Purity of Carrier Substance	%100
Taşıyıcı Maddesinin Stabilitesi: Stability of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Rengi: Color of Carrier Substance	Şeffaf / Transparent
Taşıyıcı Maddesinin Sterilitesi: Sterility of Carrier Substance	Steril / Sterile
Taşıyıcı Maddesinin Ambalaj Şekli: Packing of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Üretim Tarihi: Production Date of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Son Kullanma Tarihi: Expiry Date of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Analiz Sertifika:(Varsa) Certificate of Analysis of Carrier Substance: (If any)	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Raf ömrü: Shelf life of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Saklama Koşulları: Storage Conditions of Carrier Substance	Oda Sıcaklığı / Room Temperature
Taşıyıcı Maddesinin Güvenlik Önlemleri:	U.D. / N.A.

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.
This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.

[Handwritten signatures and initials]



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	12 / 23

Safety Precautions of Carrier Substance

Taşıyıcı Maddesinin Miktarı:

Quantity of Carrier Substance

50 mL

Taşıyıcı Maddesi Şahit Numune Miktarı:

Carrier Material Witness Sample Quantity

U.D. / N.A.

Taşıyıcı Maddesinin Kalan Miktarı:

Remaining Amount of Carrier Substance

26 mL

6.1.3. NEGATİF KONTROL

NEGATIVE CONTROL

Negatif Kontrol Maddesinin Adı:

Name of Negative Control Substance

Distile su / Distilled water

Negatif Kontrol Maddesinin Seri/Lot Numarası:

Batch/Lot Number of Negative Control Substance

U.D. / N.A.

Negatif Kontrol Maddesinin CAS Numarası:

CAS Number of Negative Control Substance

U.D. / N.A.

Negatif Kontrol Maddesinin Fiziksel Görünümü:

Physical Appearance of Negative Control Substance

Sıvı / Liquid

Negatif Kontrol Maddesinin Saflığı:

Purity of Negative Control Substance

%100

Negatif Kontrol Maddesinin Rengi:

Color of Negative Control Substance

Şeffaf / Transparent

Negatif Kontrol Maddesinin Saklama Koşulları:

Storage Conditions of Negative Control Substance

Oda Sıcaklığı / Room Temperature

Negatif Kontrol Maddesinin Raf Ömrü:

Shelf Life of Negative Control Substance

U.D. / N.A.

Negatif Kontrol Maddesinin Güvenlik Önlemleri:

Safety Precautions of Negative Control Substance

U.D. / N.A.

Negatif Kontrol Maddesinin Miktarı:

Amount of Negative Control Substance

50 mL

Negatif Kontrol Maddesinin Kalan Miktarı:

Remaining Amount of Negative Control Substance

28,54 mL

6.2. İNVİVO TEST

IN VIVO TEST

FDA Farmasotikler için Tek Doz Akut Toksikite Çalışması

FDA Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.
This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.

[Handwritten signatures]



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	13 / 23

6.2.1. TEST SİSTEMİNE AİT BİLGİLER

INFORMATION ABOUT THE TEST SYSTEM

Test Sisteminin Türü Type of Test System	Sıçan Rat
Test Sisteminin Soyu/ Irkı Ancestry/Breed of the Test System	Sprague Dawley
Test Sisteminin Kaynağı Source of Test System	Kobay DHL.
Test Sisteminin Sayısı Number of Test System	20 (10 Erkek + 10 Dişi) 20 (10 Male + 10 Female)
Test Sisteminin Cinsiyeti Gender of the Test System	Erkek ve Dişi Male and Female
Test Sisteminin Ağırlığı / Yaşı Weight / Age of Test System	Genç yetişkin Young adult
Test Sisteminin Karantina Süresi Quarantine Period of Test System	7 gün 7 Days
Test Sistemi Kullanımının Gerekçelenirilmesi Justification for Test System Use	Referans alınan standartlar dikkate alındığında yaygın olarak kullanılan rodent türü sıçandır. Testlerde kullanılacak soylar genç sağlıklı yetişkin, dişiler nullipar olarak seçilmiştir. / Considering the referenced standards, the commonly used rodent species is the rat. The strains to be used in the tests were selected as young healthy adult, nulliparous females.
Test Sisteminin Barındırma Koşulları (Kafes Yerleşim Durumları) Housing Conditions of the Test System (Cage Layout Conditions)	Her kafeste 1 hayvan 1 animal per cages
Test Sisteminin Yem Türü / Sertifikası Feed Type / Certificate of Test System	Carfil
Test Sisteminin Beslenme Şekli Nutrition of the Test System	Ad Libitum
Test Sisteminin Su Şekli Water Type of the Test System	Ad Libitum
Test Sistemi Odası Sıcaklığı Test System Room Temperature	22 ± 3° C
Test Sistemi Odası Nem Koşulları Test System Room Humidity Conditions	%30 – 70 Nem 30 – 70% Humidity
Test Sistemi Odası Aydınlatma Test System Room Lighting	12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsü 12 hour daylight, 12 hour dark cycle

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.
This document; it is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	14 / 23

6.2.2. TEST GRUPLARI TEST GROUPS

Gruplar Group	Grup İsimlendirmesi Group Nomenclature	Test Sistemlerinin Sayısı Number of Test Systems
Test Grubu Test Group	TE (erkek/male), TD (dişi/female)	5 Erkek + 5 Dişi 5 Male + Female
Negatif Kontrol Negative Control	KE (erkek/male), KD (dişi/female)	5 Erkek + 5 Dişi 5 Male + Female

6.2.3. TEST ÖNCESİNDE YAPILAN İŞLEMLERE AİT BİLGİLER INFORMATION ON PRE-TEST PROCEDURES

"Deney Hayvanı Kabul Formu" (KBY_ILU_F_24_02) ile kabul edilen hayvanlar kabul işleminden itibaren 7 gün boyunca karantinede tutulmuştur. Karantina süresince elde edilen gözlemlerde test sistemlerine ait herhangi anormal bir bulguya rastlanılmamış olup tüm sonuçları "Karantina ve Klinik Gözlem Formu (KBY_ILU_F_25_01)"na kaydedilmiştir. Test sistemleri uygulamadan 4 saat önce uygulama öncesi mide içeriğinin test maddenin emilimini etkilemesini önlemek ve sonuçların güvenilirliğini artırmak için aç bırakılmıştır.

Test maddesi TS EN ISO 10993-12 doğrultusunda direkt uygulanabilir olduğundan oral gavaj ile kolay uygulanabilmesi için steril distile su ile çözündürülerek uygulanmıştır.

Animals accepted with the "Experimental Animal Acceptance Form" (KBY_ILU_F_24_02) were kept in quarantine for 7 days after acceptance. No abnormal findings of the test systems were observed during the quarantine period and all results were recorded in the "Quarantine and Clinical Observation Form" (KBY_ILU_F_25_01). Test systems were fasted 4 hours before administration to prevent gastric contents from affecting the absorption of the test substance and to increase the reliability of the results.

Since the test substance is directly applicable in accordance with TS EN ISO 10993-12, it was administered by dissolving with sterile distilled water for easy administration by oral gavage.

6.2.4. TEST SÜRESİNCE YAPILAN UYGULAMALAR, SÜRELERİ VE SIKLIKLARI APPLICATIONS, DURATIONS AND FREQUENCIES DURING THE TEST

Çalışmada, konvansiyonel yöntemlerle yetiştirilen genç yetişkin, erkek ve dişi Sprague Dawley sıçan kullanılmıştır. Tüm sıçanlar, oda sıcaklığında (22±3°C), %30-70 nemli ortamda ve 12 saatlik ışık-karanlık döngüsünde deney hayvanları kafes sistemlerinde muhafaza edilmiş ve ad libitum beslenmiştir.

Bu çalışmada, sıçanlara tek doz 300 mg/kg test maddesi oral gavaj yolla uygulanmıştır. Test maddesinin verilmesinin ardından hayvanlar, uygulama süresi boyunca belirli aralıklarla izlenmiştir.

Young adult male and female Sprague Dawley rats raised by conventional methods were used in the study. All rats were housed in experimental animal cage systems at room temperature (22±3°C), 30-70% humidity and 12-hour light-dark cycle and fed ad libitum.

In this study, rats were administered a single dose of 300 mg/kg test substance by oral gavage. After administration of the test substance, the animals were monitored at regular intervals throughout the administration period.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	15 / 23

6.2.5. TEST SÜRESİNCE YAPILAN GÖZLEMLER, SÜRELERİ VE SIKLIKLARI

OBSERVATIONS, DURATION AND FREQUENCY MADE DURING THE TEST

Uygulama yapıldıktan sonra test maddesinin emilimi sağlanabilmesi için test sistemlerine 4. Saat (uygulamadan sonra) sonunda yem ve su erişimi sağlanmıştır. Test sistemleri uygulamadan sonraki ilk 30 dakika boyunca en az bir kez, ilk 4 saat boyunca periyodik olarak ve daha sonra her gün, toplam 14 gün boyunca bireysel olarak gözlemlenmiştir. Gözlemlerde; deri, tüy, gözler, mukoz membranlar, solunum ve dolaşım fonksiyonu, otonomik ve merkezi sinir sistemleri, somato-motor aktivite ve davranış modelindeki değişiklikleri içerecek şekilde yapılarak tüm bulgular "Karantina ve Klinik Gözlem Formu"na (KBY_ILU_F_25_01) kaydedilmiştir. Yapılan tüm gözlemlerde sonucunda uygulama yapılan test sistemlerinden herhangi olumsuz bir bulguya rastlanılmamıştır.

After treatment, the test systems were given access to feed and water at the end of the 4th hour (after treatment) to allow absorption of the test substance. The test systems were observed at least once during the first 30 minutes after administration, periodically for the first 4 hours and then every day for a total of 14 days. Observations included changes in skin, hair, eyes, mucous membranes, respiratory and circulatory function, autonomic and central nervous systems, somato-motor activity and behavioral patterns and all findings were recorded on the "Quarantine and Clinical Observation Form" (KBY_ILU_F_25_01). As a result of all observations, no negative findings were found from the test systems.

Test sistemleri gözlemlerden sonra (14. gün) ötenazi yapılarak grosspatoloji incelemeler yapıldı.

The test systems were euthanized after the observations (14th day) and grosspathology examinations were performed.

6.2.6. TEST SONRASI YAPILAN İŞLEMLERE AİT BİLGİLER

INFORMATION ON PROCESSES AFTER TEST

A. Makroskopik İnceleme Yapılan Dokular

Tissues Subjected to Macroscopic Examination

Tüm organ ve dokular grosspatolojik olarak incelenmiştir.

All organs and tissues were examined gross-pathologically.

B. Ağırlık Ölçümü Yapılan Organlar

Organs for Weight Measurement

Nekropsi sonrası test ve kontrol test sistemlerinin karaciğer ağırlıkları kaydedilmiştir.

After necropsy, liver weights of the test and control test systems were recorded.

6.2.7. SONUÇLAR

RESULTS

6.2.7.1. Yem/Su Tüketimi

Feed/Water Consumption

Test süresince gerçekleştirilen gözlemlerde test sistemlerinin yem ve su tüketimlerinde herhangi bir olumsuzluk (yememe ve içmeme durumu) gözlenmemiştir.

Observations made during the test did not reveal any negative effects on the feed and water consumption of the test systems (no eating or drinking).



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	16 / 23

6.2.7.2. Vücut Ağırlık Değişimi Body Weight Change

	0. Gün Day 0.	2. Gün Day 2	4. Gün Day 4	7. Gün Day 7	9. Gün Day 9	11. Gün Day 11	14. Gün Day 14
TE-1	273	281	288	301	307	314	328
TE-2	253	257	264	279	291	317	349
TE-3	284	299	314	342	353	367	381
TE-4	270	284	299	318	341	359	387
TE-5	272	287	307	335	351	364	389
TD-1	296	299	302	309	308	315	327
TD-2	290	294	297	305	311	319	329
TD-3	267	271	273	279	280	286	295
TD-4	275	279	281	290	297	301	311
TD-5	279	282	287	294	299	302	308
KE-1	256	277	294	325	339	357	371
KE-2	254	263	277	298	311	326	342
KE-3	256	262	271	289	295	297	307
KE-4	263	274	288	307	309	318	336
KE-5	263	274	289	297	311	329	349
KD-1	271	275	281	292	296	301	309
KD-2	283	288	291	296	295	302	312
KD-3	275	279	288	297	301	307	314
KD-4	281	286	290	297	302	308	315
KD-5	280	286	289	297	295	302	309

Yukarıdaki bulunan tabloda gün aşırı alınan ağırlık ölçümlerde tüm test sistemlerinde rutin olarak ağırlık artışı gerçekleşmiş olup herhangi bir anormal durum gözlenmemiştir.

In the table above, weight-weight measurements taken every other day showed a routine weight increase in all test systems and no abnormal conditions were observed.

6.2.7.3. Çalışma Süresince Elde Edilen Klinik Gözlem Verileri

Clinical Observation Data Obtained During the Study

Çalışma süresince test sistemleri yem-su tüketimleri, deri-tüy yapısı, dışkı formu, ağız-burun-göz akıntısı, çevre ilgisi, ağrı bulgusu ve koordinasyon yönünden gözlenmiştir. Gözlem süresince test sistemlerinde olumsuz bir semptom gözlenmemiş olup elde edilen bulgular Karantina ve Klinik Gözlem Formu'na (KBY_ILU_F_25_01) kaydedilmiştir.

During the study, the test systems were observed in terms of feed and water consumption, skin-fur structure, fecal form, mouth-nose-eye discharge, environmental interest, pain symptom and coordination. No negative symptoms were observed in the test systems during the observation period and the findings were recorded in the Quarantine and Clinical Observation Form (KBY_ILU_F_25_01).



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	17 / 23

6.2.7.4. Mortalite

Mortality

Test süresince mortalite şekillenmemiştir.

No mortality occurred during the test.

6.2.7.5. Oftalmik İnceleme

Ophthalmic Examination

External olarak yapılan gözlemede herhangi bir bulgu görülmemiştir. External observation did not reveal any findings.

6.2.7.6. Klinik Laboratuvar Gözlemleri

Clinical Laboratory Observations

6.2.7.6.1. Ağırlık – Karaciğer İndeksi

Weight - Liver Index

Grup ve Test sistemi No Group and Test system Number	Başlangıç Ağırlık Initiation Weight	Bitiş Ağırlık Completion Weight	Karaciğer Ağırlık Liver Weight	Ağırlık Değişim Oranı (%) Weight Change Index (%)	Karaciğer Ağırlık İndeksi (%) Liver Weight Index (%)	
TEST GRUBU TEST GROUP	TE-1	273	328	11,9	20,147	3,628
	TE-2	253	349	12,8	37,945	3,668
	TE-3	284	381	13,56	34,155	3,559
	TE-4	270	387	16,26	43,333	4,202
	TE-5	272	389	14,72	43,015	3,784
	TD-1	296	327	9,92	10,473	3,034
	TD-2	290	329	9,92	13,448	3,015
	TD-3	267	295	8,95	10,487	3,034
	TD-4	275	311	9,64	13,091	3,100
	TD-5	279	308	8,84	10,394	2,870
KONTROL GRUBU CONTROL GROUP	KE-1	256	371	13,3	44,922	3,585
	KE-2	254	342	14,32	34,646	4,187
	KE-3	256	307	10,26	19,922	3,342
	KE-4	263	336	10,41	27,757	3,098
	KE-5	263	349	13,86	32,700	3,971
	KD-1	271	309	10,22	14,022	3,307
	KD-2	283	312	9,55	10,247	3,061
	KD-3	275	314	9,94	14,182	3,166
	KD-4	281	315	9,25	12,100	2,937
	KD-5	280	309	9,16	10,357	2,964

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.
This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.

BBB *S* *ATZ*



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	18 / 23

6.2.7.6.1.1. Makroskobik İnceleme Sonuçları

Macroscopic Examination Results

Yapılan makroskobik incelemelerde herhangi bir bulguya rastlanılmamıştır.

Macroscopic examination did not reveal any findings.

7. TARTIŞMA

DISCUSSION

Bu çalışmada, 300 mg/kg dozunda test maddesi, 5 erkek ve 5 dişi sıçan içeren test grubuna oral yolla gavaj ile uygulanmıştır. Aynı zamanda, kontrol gruplarına, en yüksek hacimde distile su verilerek karşılaştırma amacıyla çalışma oluşturulmuştur. Uygulama sonrası, hayvanlar 14 gün boyunca gözlemlenmiş ve belirtilen süre zarfında, test maddesinin akut toksisite etkilerini ortaya koyan herhangi bir anormal klinik bulgu gözlemlenmemiştir. Davranışsal değişiklikler, fizyolojik değişiklikler veya ölüm gibi akut toksisiteye işaret eden olumsuz durumlar kaydedilmemiştir.

OECD 420 ve FDA toksisite test yönergeleri doğrultusunda, test süresi boyunca yapılan gözlemler titizlikle kaydedilmiş, özellikle ilk 24 saat içinde sıçanlar her 30 dakikada bir izlenmiş, sonrasında günlerde ise günlük olarak sağlık durumları, hareketlilik ve vücut ağırlığı gibi parametreler takip edilmiştir. Ancak, test süresi boyunca sıçanların herhangi bir toksik etkiye bağlı olarak huzursuzluk, depresyon, solunum zorluğu veya motor koordinasyon kaybı gibi olumsuz semptomlar sergilemediği gözlemlenmiştir. Ayrıca, beslenme ve su alımında herhangi bir azalma yaşanmadığı ve sıçanların normal fizyolojik değerlerini sürdürdükleri kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, test maddesinin 300 mg/kg dozunda akut toksik etkiler göstermediğine işaret etmektedir.

Gözlemler esnasında herhangi bir anormal bulguya rastlanmadığından hematolojik ve histolojik incelemeler ise yapılmamıştır. OECD ve FDA yönergeleri, akut toksisite testlerinde yalnızca şüpheli veya gözlemlerle desteklenen toksik etkiler durumunda hematolojik ve histolojik testlerin yapılmasını önermektedir. Bu çalışma kapsamında, test maddesinin herhangi bir kan parametresi veya organ düzeyinde değişikliğe neden olmadığından, bu tür ek analizlere ihtiyaç duyulmamıştır. Ayrıca, hayvanların normal davranışsal profilleri ve fizyolojik parametreleri, test maddesinin dozunun güvenli bir aralıkta olduğunu ve genel toksik etkilerinin olmadığını göstermektedir.

In this study, the test substance at a dose of 300 mg/kg was administered orally by gavage to a test group of 5 male and 5 female rats. At the same time, the control groups were given the highest volume of distilled water for comparison. After administration, the animals were observed for 14 days and no abnormal clinical findings were observed during this period, indicating acute toxicity effects of the test substance. No adverse events indicative of acute toxicity such as behavioral changes, physiological changes or death were recorded.

In accordance with OECD 420 and FDA toxicity testing guidelines, observations during the test period were meticulously recorded, in particular, rats were monitored every 30 minutes for the first 24 hours and daily thereafter for parameters such as health status, mobility and body weight. However, during the test period, the rats did not exhibit any adverse symptoms such as restlessness, depression, respiratory distress or loss of motor coordination due to any toxic effects. Furthermore, there was no reduction in feeding and water intake and the rats maintained normal physiological values. These results indicate that the test substance does not show acute toxic effects at a dose of 300 mg/kg.

Hematologic and histologic examinations were not performed because no abnormal findings were observed during observations. OECD and FDA guidelines recommend that hematologic and histologic tests be performed in acute toxicity tests only in cases of suspected or observation-supported toxic effects. In this study, the test substance did not cause any changes in any blood parameters or organ levels, so such additional assays were not required. Furthermore, the normal behavioral profiles and physiological parameters of the animals indicate that the dose of the test substance was within a safe range and had no overall toxic effects.

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSUZ KOPYADIR.

This document, it is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.

IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	19 / 23

Test süresince, sıçanların vücut ağırlığı düzenli olarak kaydedilmiş ve gözlemler boyunca ağırlıklarında herhangi bir kayıp tespit edilmemiştir. Bu da, test maddesinin metabolizma üzerinde anlamlı bir baskı oluşturmadığını ve dozla ilişkili herhangi bir sistemik etki göstermediğini desteklemektedir. Ayrıca, test grubundaki tüm hayvanlar, kontrol grubuyla benzer şekilde normal davranışlar sergileyerek fiziksel sağlıklarını sürdürmüşlerdir. Bu durum, test maddesinin, akut toksisite açısından güvenli olduğunu ve ciddi sistemik veya organik etkilere yol açmadığını açıkça ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, 300 mg/kg dozundaki test maddesi, bu çalışmanın test süresi boyunca akut toksik etkiler göstermemiş ve gözlemler sırasında herhangi bir olumsuz etki kaydedilmemiştir. Hematolojik ve histolojik analizlerin yapılmaması, gözlemler sonucu elde edilen bulgularla desteklenmiştir, zira herhangi bir toksik etki sistemik veya organik düzeyde tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar, test maddesinin, belirlenen dozda, akut toksik etkilerden kaçınılmış bir güvenlik profilini işaret etmektedir. OECD 420 ve FDA standartlarına uygun olarak yapılan bu test, test maddesinin insan sağlığına yönelik güvenli bir profil sunduğunu ve ileri toksikolojik testler için risk oluşturmadığını ortaya koymaktadır.

During the test, the body weight of the rats was regularly recorded and no weight loss was detected throughout the observations. This supports that the test substance did not exert a significant metabolic stress and did not show any dose-related systemic effects. Furthermore, all animals in the test group maintained their physical health, exhibiting normal behavior similar to the control group. This clearly demonstrates that the test substance is safe in terms of acute toxicity and does not cause serious systemic or organic effects.

In conclusion, the test substance at a dose of 300 mg/kg did not show acute toxic effects during the test period of this study and no adverse effects were recorded during the observations. The absence of hematological and histological analyses was supported by the findings of the observations, as no toxic effects were detected at the systemic or organic level. These results indicate a safety profile of the test substance at the indicated dose with no acute toxic effects. This test, conducted in accordance with OECD 420 and FDA standards, demonstrates that the test substance presents a safe profile for human health and does not pose a risk for further toxicological testing.

8. TEST SÜRESİNCE OLUŞAN SAPMALAR DEVIATIONS DURING THE TEST

Test süresince meydana gelen sapmalar "Beyan Formu" (KBY_ILU_F_04_02) ile kaydedilmiştir. Meydana gelen sapmalar test tekrarını gerektirecek nitelikte görülmemiştir.

Deviations that occurred during the test were recorded using the "Declaration Form" (KBY_ILU_F_04_02). The deviations that occurred were not deemed to require a retest.

9. LİTERATÜR LITERATURE

- TS EN ISO 10993-1 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi- Bölüm 1: Bir risk yönetim sürecinde değerlendirme ve deney
- TS EN ISO 10993-2 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi – Bölüm 2: Hayvan refahı için gerekli şartlar
- TS EN ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing in a risk management process
- TS EN ISO 10993-2 Biological evaluation of medical devices – Part 2: Requirements for animal welfare
- FDA Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	20 / 23

- FDA Farmasotikler için Tek Doz Akut Toksikite Çalışması
- TS EN ISO 10993-12 Tıbbî cihazların biyolojik değerlendirilmesi- Bölüm 12: Numune hazırlama ve referans malzemeler
- KBY_ILU_PR_16 Çalışma Planı Hazırlama Prosedürü
- KBY_ILU_PR_20 Sonuç Raporu Hazırlama Prosedürü
- KBY_ILU_PR_24 Deney Hayvanı Talep ve Kabul Prosedürü
- KBY_ILU_PR_25 Deney Hayvanı Karantina Prosedürü
- KBY_ILU_PR_26 Deney Hayvanı Kimliklendirme Prosedürü
- TS EN ISO 10993-12 Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
- KBY_ILU_PR_16 Study Plan Preparation Procedure
- KBY_ILU_PR_20 Final Report Preparation Procedure
- KBY_ILU_PR_24 Experimental Animal Request and Acceptance Procedure
- KBY_ILU_PR_25 Experimental Animal Quarantine Procedure
- KBY_ILU_PR_26 Experimental Animal Identification Procedure

10. ARŞİV MATERYALİ ARCHIVE MATERIAL

10.1. ARŞİVE TABİ DOKÜMANLAR LİSTESİ LIST OF ARCHIVED DOCUMENTS

- KBY_ILU_F_01_03 İç yazışma Formu
- KBY_ILU_F_04_01 Rapor Kontrol Formu
- KBY_ILU_F_05_01 Ortam Sıcaklık ve Nem Takip Formu
- KBY_ILU_F_06_05 Ağırlık Performans Kontrol Formu
- KBY_ILU_F_11_01 Laboratuvar Aydınlatma Kontrol Formu
- KBY_ILU_F_12_05 Personel Görevlendirme Formu
- KBY_ILU_F_13_01 Atık Takip Formu
- KBY_ILU_F_14_01 Kafes Değişim Formu
- KBY_ILU_F_18_02 Sponsor Gizlilik Taahhütname Formu (ortak)
- KBY_ILU_F_18_03 Sponsor Teklif ve Sözleşmesi Formu (ortak)
- KBY_ILU_F_20_02 Sonuç Raporu Formu
- KBY_ILU_F_21_01 Test/Referans/Taşıyıcı Madde Kabul Formu
- KBY_ILU_F_21_02 Test/Referans/Taşıyıcı Madde İade Formu
- KBY_ILU_F_21_03 Test/Referans/Taşıyıcı Madde İmha Formu
- KBY_ILU_F_01_03 Internal Correspondence Form
- KBY_ILU_F_04_01 Report Control Form
- KBY_ILU_F_05_01 Temperature and Humidity Control Form
- KBY_ILU_F_06_05 Weight Performance Control Form
- KBY_ILU_F_11_01 Laboratory Lighting Control Form
- KBY_ILU_F_12_05 Personnel Assignment Form
- KBY_ILU_F_13_01 Waste Tracking Form
- KBY_ILU_F_14_01 Cage Change Form
- KBY_ILU_F_18_02 Sponsor Privacy Commitment Form (common)
- KBY_ILU_F_18_03 Sponsor Offer and Agreement Form (common)
- KBY_ILU_F_20_02 Result Report Form
- KBY_ILU_F_21_01 Test/Reference/Carrier Substance Acceptance Form
- KBY_ILU_F_21_02 Test/Reference/Carrier Substance Return Form
- KBY_ILU_F_21_03 Test/Reference/Carrier Material Disposal Form

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.
This document; it is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.

RBV
Ø
CAZ



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	21 / 23

- KBY_ILU_F_24_01 Deney Hayvanı Talep Formu
- KBY_ILU_F_24_02 Deney Hayvanı Kabul Formu
- KBY_ILU_F_25_01 Karantina ve Klinik Gözlem Formu
- KBY_ILU_F_25_02 Kafes Etiket Formu
- KBY_ILU_F_27_01 Ötenazi Kayıt Formu
- KBY_ILU_F_33_01 Nekropsi Formu
- KBY_ILU_F_37_01 Ham Veri Kayıt Formu
- KBY_ILU_L_37_01 Test Amaçlı Cihaz ve Sarf Listesi
- KBY_ILU_F_53_01 Özüt Hazırlama Formu
- KBY_ILU_L_04_01 Kalite Güvence Soru Listesi
- KBY_ILU_P_16_01 Çalışma Planı
- KBY_ILU_F_24_01 Experimental Animal Request Form
- KBY_ILU_F_24_02 Experimental Animal Acceptance Form
- KBY_ILU_F_25_01 Quarantine and Clinical Observation Form
- KBY_ILU_F_25_02 Lattice Label Form
- KBY_ILU_F_27_01 Euthanasia Registration Form
- KBY_ILU_F_33_01 Form Nekropsileri
- KBY_ILU_F_37_01 Raw Data Registration Form
- KBY_ILU_L_37_01 List of Devices and Consumables for Test Purpose
- KBY_ILU_F_53_01 Extract Preparation Form
- KBY_ILU_L_04_01 Quality Assurance Question List
- KBY_ILU_P_16_01 Study Plan

11. KULLANILAN CİHAZ/EKİPMAN/MALZEMELER

DEVICE / EQUIPMENT / MATERIALS USED

Çalışmada kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar ile kullanılan sarf malzemeler; "Test Amaçlı Cihaz ve Sarf Listesi" (KBY_ILU_L_37_01) ile ekte verilmiştir. *Devices and Equipment used in the study and consumables used; It is attached with "Test Purpose Device and Consumable List" (KBY_ILU_L_37_01).*

12. ÇALIŞMADA GÖREVLİ PERSONEL LİSTESİ

LIST OF PERSONNEL IN STUDY

Çalışma Yöneticisi: Study Director	Adnan ÇITIRIK	01/09/2025
Çalışma Personeli: Study Personnel	Yaşar Ahmet KÜÇÜK	01/09/2025
Çalışma Personeli: Study Personnel	Rüstem Burak KAMACI	01/09/2025
Kalite Güvence Personeli: Quality Assurance Personnel	İlayda LENGERLİ	01/09/2025

İMZA:

SIGNATURE:

İMZA:

SIGNATURE:

13. EKLER / ATTACHMENTS

Ek1/ Annex1: GLP Sertifikası/GLP Certificate



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	22 / 23

KISALTMALAR / ABBREVIATIONS

ILU / GLP	İyi Laboratuvar Uygulamaları / <i>Good Laboratory Practice</i>
° C	Santigrat derece / <i>Celcius</i>
mL	Mililitre / <i>Mililiter</i>
mg	Miligram
kg	kilogram
ODTÜ/METU	Orta Doğu Teknik Üniversitesi / <i>Middle East Technichal University</i>
OECD	Ekonomik Kalkınma ve İş birliği Örgütü / <i>Organisation for Economic Co-operation and Deve- lopment</i>
U.D / NA	Uygulanabilir Değil / <i>Not Available</i>
TE	Test erkek / <i>Test male</i>
TD	Test dişi / <i>Test female</i>
KE	Kontrol Erkek / <i>Control male</i>
KD	Kontrol Dişi / <i>Control female</i>

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.
This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.

BBW
PAZ



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	23 / 23

EK-1/ANNEX-1



TÜRK AKREDİTASYON KURUMU

OECD İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI UYGUNLUK BEYANI

Dosya No. AB-0014-IL
STATEMENT OF GLP COMPLIANCE
File No. AB-0014-IL

Türk Akreditasyon Kurumu

Aşağıda bilgileri verilen test birimini, OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzlarına, Avrupa Parlamentosu ve Konseyinin 2004/9/EC, 2004/10/EC Direktiflerine ve T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmeliklerine göre denetlemiştir.

Turkish Accreditation Agency

inspected the following test facility regarding compliance with the OECD Principles of Good Laboratory Practice, Directives 2004/9/EC, 2004/10/EC of the European Parliament and Council, Regulation of the Ministry of Environment and Urbanization on Principles of Good Laboratory Practice, Harmonization of Test Facilities, Inspection of Good Laboratory Practice and Studies

Test biriminin adı ve adresi / Name and address of the test facility:

KOBAY DENEY HAYVANLARI LABORATUVARI SAN VE TİC. A.Ş.
Merkezi/Center: OSTİM ÖZÜ Teknokent Uzayçığı Caddesi 1306 Sokak No 16 ANKARA
Şube/Branch: Beştepe Mahallesi, 1748 Sokak No 1/2 Çankaya/ANKARA

Uzmanlık Alanları / Areas of expertise:

Merkez / Center:

Fiziksel-Kimyasal Testler / Physical-Chemical Tests

Zehirlilik Çalışmaları / Toxicity Studies

Diğer Çalışmalar - Biyogüvenlik Testleri, Biyoyumunluk Testleri, Mikrobiyolojik Güvenlik Testleri, Biyobitlik Testleri, Mikrobiyolojik Deneyler, Farmakokinetik, Farmakodinamik / Other Studies - Biosafety Studies, Biocompatibility Tests, Microbiological Safety Tests, Bioefficacy Tests, Microbiological Tests, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics

Şube / Branch:

Fiziksel-Kimyasal Testler / Physical-Chemical Tests

Zehirlilik Çalışmaları / Toxicity Studies

Diğer Çalışmalar - Biyogüvenlik Testleri, Biyoyumunluk Testleri, Mikrobiyolojik Güvenlik Testleri, Biyobitlik Testleri, Mikrobiyolojik Deneyler, Farmakokinetik, Farmakodinamik / Other Studies - Biosafety Studies, Biocompatibility Tests, Microbiological Safety Tests, Bioefficacy Tests, Microbiological Tests, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics

Yapılan denetimde, yukarıda belirtilen test biriminin ilgili uzmanlık alanlarında OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensiplerine uygun olarak çalıştığı tespit edilmiştir. / It was established that the aforementioned test facility was operating in the areas of expertise in compliance with OECD Principles of Good Laboratory Practice at the time of inspection.

Denetim Tarihi / Date of inspection: 17.07.2024
Revizyon Tarihi-No / Date of revision-No: 18.11.2024 / 04
Yürürlük Tarihi / Date of issue: 20.01.2021
Geçerlilik Tarihi / Valid until: 19.01.2029

G. Banu MÜDERRİSOĞLU
Genel Sekreter / Secretary General

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSUZ KOPYADIR.
This document; it is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU
RESULT REPORT

Doküman No <i>Document No</i>	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi <i>Publication Date</i>	28.08.2020
Revizyon Tarihi <i>Revision Date</i>	14.01.2024
Revizyon No <i>Revision No</i>	08
Sayfa Numarası <i>Page Number</i>	1 / 23

**KOBAY DENEY HAYVANLARI LABORATUARI A.Ş. TARAFINDAN
GLP STANDARTLARINDA
NO-RODENT (TAVŞAN) TEST SİSTEMİNDE
EXAFIQUE ÜRÜNÜ İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN
TEK DOZ AKUT TOKSİSİTE TESTİ
SONUÇ RAPORU**

***BY KOBAY LABORATORY ANIMALS INC.
IN GLP STANDARDS
NON-RODENT (RABBIT) TEST SYSTEM
CONDUCTED WITH EXAFIQUE PRODUCT
SINGLE-DOSE ACUTE TOXICITY TEST
RESULTS REPORT***



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	2 / 23

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

1. ÇALIŞMANIN ONAYI / APPROVAL OF THE STUDY.....	5
2. ÇALIŞMA BİLGİLERİ / INFORMATION OF THE STUDY	8
3. TEST BİRİMİ VE SPONSORA AIT BİLGİLER	8
INFORMATION ABOUT THE TEST UNIT AND SPONSORS	8
3.1. Test Birimine Ait Bilgiler	8
Test Unit Information	8
3.2. Sponsora Ait Bilgiler	9
Information About Sponsor	9
4. ÇALIŞMA TAKVİMİ	9
WORKING SCHEDULE	9
5. ÖZET.....	9
SUMMARY.....	9
6. MATERYAL METOD	10
MATERIAL METHOD.....	10
6.1. TESTE ALINACAK ÜRÜNLERE AIT BİLGİLER.....	10
INFORMATION ON THE PRODUCTS TO BE TAKEN TO THE TEST	10
6.1.1. TEST MADDESİ İLE İLGİLİ BİLGİLER.....	10
INFORMATION ABOUT THE TEST SUBSTANCE.....	10
6.1.2. TAŞIYICI MADDE İLE İLGİLİ BİLGİLER	11
INFORMATION ABOUT THE CARRIER SUBSTANCE.....	11
6.1.3. NEGATİF KONTROL	12
NEGATIVE CONTROL	12
6.2. İNVİVO TEST	13
IN VIVO TEST	13
6.2.1. TEST SİSTEMİNE AIT BİLGİLER	13
INFORMATION ABOUT THE TEST SYSTEM.....	13
6.2.2. TEST GRUPLARI.....	14
TEST GROUPS.....	14
6.2.3. TEST ÖNCESİNDE YAPILAN İŞLEMLERE AIT BİLGİLER.....	14
INFORMATION ON PRE-TEST PROCEDURES.....	14
6.2.4. TEST SÜRESİNCE YAPILAN UYGULAMALAR, SÜRELERİ VE SIKLIKLARI	14
APPLICATIONS, DURATIONS AND FREQUENCIES DURING THE TEST.....	14



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	3 / 23

6.2.5. TEST SÜRESİNCE YAPILAN GÖZLEMLER, SÜRELERİ VE SIKLIKLARI	15
<i>OBSERVATIONS, DURATION AND FREQUENCY MADE DURING THE TEST</i>	15
6.2.6. TEST SONRASI YAPILAN İŞLEMLERE AIT BİLGİLER.....	15
<i>INFORMATION ON PROCESSES AFTER TEST.....</i>	15
A. Makroskopik İnceleme Yapılan Dokular	15
<i>Tissues Subjected to Macroscopic Examination</i>	15
B. Ağırlık Ölçümü Yapılan Organlar	15
<i>Organs for Weight Measurement.....</i>	15
6.2.7. SONUÇLAR	16
<i>RESULTS.....</i>	16
6.2.7.1. Yem/Su Tüketimi	16
<i>Feed/Water Consumption.....</i>	16
6.2.7.2. Vücut Ağırlık Değişimi	16
<i>Body Weight Change.....</i>	16
6.2.7.3. Çalışma Süresince Elde Edilen Klinik Gözlem Verileri	16
<i>Clinical Observation Data Obtained During the Study.....</i>	16
6.2.7.4. Mortalite	17
<i>Mortality.....</i>	17
6.2.7.5. Oftalmik İnceleme.....	17
<i>Ophthalmic Examination.....</i>	17
6.2.7.6. Klinik Laboratuvar Gözlemleri	17
6.2.7.6.1. Ağırlık – Karaciğer İndeksi.....	17
<i>Weight - Liver Index</i>	17
6.2.7.6.1.1. Makroskopik İnceleme Sonuçları.....	17
<i>Macroscopic Examination Results.....</i>	17
7. TARTIŞMA	17
<i>DISCUSSION.....</i>	17
8. TEST SÜRESİNCE OLUŞAN SAPMALAR.....	19
<i>DEVIATIONS DURING THE TEST</i>	19
9. LİTERATÜR	19
<i>LITERATURE.....</i>	19
10. ARŞİV MATERYALİ.....	20
<i>ARCHIVE MATERIAL</i>	20



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	4 / 23

10.1. ARŞİVE TABİ DOKÜMANLAR LİSTESİ.....	20
LIST OF ARCHIVED DOCUMENTS.....	20
11. KULLANILAN CİHAZ/EKİPMAN/MALZEMELER	21
DEVICE / EQUIPMENT / MATERIALS USED	21
12. ÇALIŞMADA GÖREVLİ PERSONEL LİSTESİ.....	22

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSUZ KOPYADIR.
This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	5 / 23

1. ÇALIŞMANIN ONAYI / APPROVAL OF THE STUDY

1.1. Yerel Etik Kurul Kararı / Local Ethics Committee Decision:

Deney hayvanı testi ve deney hayvanı kullanımı ile ilgili tüm prosedürler hayvan haklarına uygun olarak hazırlanmıştır. 02/01/2025 tarih ve 738. onay numaralı yerel etik kurul kararı ile çalışmanın başlanması uygun görülmüştür. Etik kurul kararı deney hayvanlarının kabul görmüş bilimsel, etik ve yasal normlara uygun olarak kullanımını garanti altına alınmıştır. Kurul aldığı bu kararlar sorumluluğu araştırmacılara devretmiştir.

All procedures related to experimental animal testing and use of experimental animals have been prepared in accordance with animal rights". It was deemed appropriate to start the study with the local ethics committee decision dated 02/01/2025 and approval numbered 738 Ethics committee decision guarantees the use of experimental animals in accordance with accepted scientific, ethical and legal norms. With this decision, the Board transferred the responsibility to the researchers.

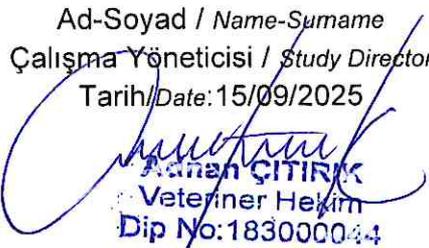
1.2. Çalışma Yöneticisi Kalite Beyanı / Study Director Quality Statement:

Bu çalışmanın OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzlarına, Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2004/9/EC, 2004/10/EC direktiflerine ve "T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmeliği" ne göre hazırlandığını ve bu çerçevede yürütüldüğünü beyan ederim.

Bu raporun çalışmanın orijinal tanımlamalarını içerdiğini ve çalışma sonuçlarının kullanılan metotlara uygun olarak tespit edildiğini beyan ederim.

This study is in accordance with OECD Good Laboratory Practices Guidelines, European Parliament and Council's 2004/9/EC, 2004/10/EC directives and " I hereby declare that it has been prepared in accordance with the TR Ministry of Environment and Urbanization, Principles of Good Laboratory Practices, Harmonization of Test Units, Regulation on Good Laboratory Practices and Inspection of Studies" and carried out within this framework.

I declare that this report contains the original descriptions of the study and that the results of the study were determined in accordance with the methods used.

Ad-Soyad / Name-Surname
Çalışma Yöneticisi / Study Director
Tarih/Date: 15/09/2025

Adnan ÇITIRIK
Veteriner Hekim
Dip No: 183000044



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	6 / 23

1.3. Kalite Güvence Beyanı / Quality Assurance Statement

ILU 2025 / 141 Kodlu ve EXAFIQUE ürününe ait Akut Tek Doz Toksikite Testi adlı çalışma OECD İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzlarına, Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2004/9/EC, 2004/10/EC direktiflerine ve "T.C. Çevre ve Şehircilik Bakanlığı İyi Laboratuvar Uygulamaları Prensipleri, Test Birimlerinin Uyumlaştırılması, İyi Laboratuvar Uygulamalarının ve Çalışmaların Denetlenmesi Hakkında Yönetmeliği" ne göre hazırlanmış ve bu çerçevede yürütülmüştür

The study titled Acute Single Dose Toxicity Test of EXAFIQUE product coded ILU 2025/141 was prepared in accordance with the OECD Good Laboratory Practice Guidelines, Directives 2004/9/EC, 2004/10/EC of the European Parliament and the Council and the "Regulation of the Ministry of Environment and Urbanization of the Republic of Turkey on the Principles of Good Laboratory Practices, Harmonization of Test Units, Supervision of Good Laboratory Practices and Studies" and carried out within this framework.

KALİTE GÜVENCE DENETİMLERİ / QUALITY ASSURANCE AUDIT

Denetim Türü Audit Type	Denetim Tarihi Audit Date	Raporun Çalışma Yöneticisine Sunulma Tarihi Date of Submission of the Report to the Study Director	Raporun Test Birimi Yöneticisine Sunulma Tarihi Date of Submission of the Report to the Test Unit Director
Çalışma Planı Denetimi Audit of the Study Plan	01/06/2025	01/06/2025	01/06/2025
Çalışma Denetimi Audit of Studying	01/09/2025	01/09/2025	01/09/2025
Çalışma Denetimi Audit of Studying	U.D./N.A.	U.D./N.A.	U.D./N.A.
Sonuç Raporu Denetimi Audit of the Result Report	15/09/2025	15/09/2025	15/09/2025

EXAFIQUE ürününe ait In vivo Akut Tek Doz Toksikite çalışması yukarıdaki tabloda verilen tarihlerde gerçekleşen denetimlerinde OECD İLU ilkeleri çerçevesinde gerçekleştirildiği gözlenmiştir. Elde edilen veriler ışığında hazırlanan bu raporun çalışmanın orijinal tanımlamalarını içerdiğini, elde edilen sonuçların kullanılan yöntemlere uygun olarak ham veriler ile uyumlu olarak aktarıldığını beyan ederim.

It has been observed that the In vivo Acute Single Dose Toxicity study of EXAFIQUE product was carried out within the framework of OECD ILU principles during the audits carried out on the dates given in the table above. I hereby declare that this report prepared in the light of the data obtained contains the original descriptions of the study and that the results obtained are transferred in accordance with the raw data in accordance with the methods used.

Fatma Nur İNÇEH

Kalite Güvence Sorumlusu / Quality assurance officer

Tarih / Date: 15/09/2025

İmza / Signature

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.

IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	7 / 23

1.4. Çalışma Yöneticisi Çalışma Onayı / Study Director Study Approval

Çalışma İLU ilkeleri doğrultusunda 25/08/2025 – 15/09/2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

The study was carried out between 25/08/2025 – 15/09/2025 in line with the principles of ILU.

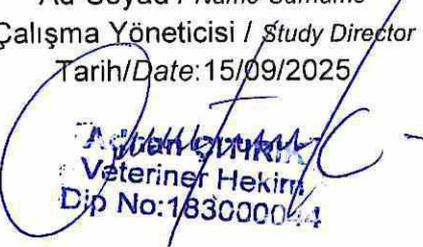
GLP çalışmasında kullanılan test maddesinin karakterizasyon bilgileri sponsor tarafından paylaşılmamıştır. KOBAY A.Ş. tarafından sponsor tarafından sağlanan bilgilerin doğrulanmasına yönelik herhangi bir analiz yapılmamıştır. Paylaşılan bilgilerin çalışmanın yürütülebilmesi için yeterli olduğu kabul edilerek çalışma yürütülmüştür.

The characterization information of the test substance used in the GLP study was shared by the sponsor. No analysis was performed by KOBAY INC. to verify the information provided by the sponsor. The study was carried out by accepting that the information shared was sufficient for the study to be carried out.

15/09/2025 tarihinde yazımı tamamlanan rapor Kalite Güvence tarafından kontrolü yapıldıktan sonra 15/09/2025 tarihinde çalışma yöneticisi tarafından onaylanmıştır.

The report, which was completed on 15/09/2025 was approved by the Study Director on 15/09/2025 after being checked by Quality Assurance.

Ad-Soyad / Name-Surname
Çalışma Yöneticisi / Study Director
Tarih/Date: 15/09/2025


Adnan Özkaya
Veteriner Hekim
Dip No: 18300004



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	8 / 23

2. ÇALIŞMA BİLGİLERİ / INFORMATION OF THE STUDY

Çalışmanın Adı Study Name	"EXAFIQUE" ürününe ait tek doz akut toksisite testi (Non-Rodent) Single dose acute toxicity test of "EXAFIQUE" product (Non-Rodent)
Çalışmanın Kodu Study Code	ILU-2025 / 141
Çalışmanın Amacı Aim of the Study	Test maddesinin FDA kılavuzları doğrultusunda in-vivo test sistemlerinde 14 günlük çalışma ile uygulanan maruziyetin etkileri hakkında bilgi sağlamak ve daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç olup olmadığını göstermek To provide information on the effects of exposure applied by a 14-day study of the test substance in in-vivo test systems in line with FDA guidelines and to show whether longer-term studies are needed.
Rapor Tarihi Report Date	15.09.2025
Raporun Revizyon Numarası Revision Number of the Report	0
Raporun Kopya Sayısı Copy Number of the Report	2
Raporun Dağıtım Distribution of the Report	Raporun 1. kopyası SPS-88'e; 2.kopyası ise Kobay DHL ILU arşivine teslim edilecektir. / 1st copy of the report to SPS-88; The second copy will be delivered to the KOBAY DHL GLP archive.

3. TEST BİRİMİ VE SPONSORA AİT BİLGİLER INFORMATION ABOUT THE TEST UNIT AND SPONSORS

3.1. Test Birimine Ait Bilgiler Test Unit Information

Test Biriminin Adı Name of the Test Unit	KOBAY Deney Hayvanları Laboratuvarı KOBAY Experimental Animal Laboratory
Test Biriminin Adresi Address of the Test Unit	Beytepe Mahallesi 1748 Sokak Numara 20 Çankaya/ANKARA Beytepe Neighborhood, 1748 Street, Number 20 Çankaya/ANKARA
Çalışma Yöneticisinin Adı Name of the Study Director	Adnan ÇITIRIK
Çalışma Yöneticisinin Adresi Address of the Study Director	Beytepe Mahallesi 1748 Sokak Numara 20 Çankaya/ANKARA Beytepe Neighborhood, 1748 Street, Number 20 Çankaya/ANKARA

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSUZ KOPYADIR.
This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	9 / 23

3.2. Sponsora Ait Bilgiler Information About Sponsor

Sponsorun Adı Sponsor Name	AYE EXOCURE/ Ahmet Yaşar EŞMEKAYA
Sponsorun Adresi Address of the Sponsor	Mutlukent Mahallesi 2024. Cadde No:16 06800 ÇANKAYA/ ANKARA/TÜRKİYE Mutlukent Neighborhood 2024th Street No:16 06800 ÇANKAYA/ ANKARA/TURKEY
Sponsor Kodu Sponsor Code	SPS-88

4. ÇALIŞMA TAKVİMİ WORKING SCHEDULE

TARİH/DATE	GERÇEKLEŞTİRİLEN İŞLEMLER	TRANSACTIONS PERFORMED
25.08.2025 01.09.2025	Test Sistemlerinin kabulü ve Karantina	Acceptance and Quarantine of Test Systems
01.09.2025	Dozların Uygulanması	Administration of Doses
01.09.2025 15.09.2025	Test Sistemlerinin Gözlemlenmesi	Observation of Test Systems
15.09.2025	Ötanazi ve ötanazi sonrası grosspatoloji incelemesi	Euthanasia and post-euthanasia gross-pathology examination
15.09.2025	Sonuçların Değerlendirilmesi ve rapor yazımı	Evaluation of results and report writing
15.09.2025	Sonuç Raporu Kalite Güvence Kontrolü	Final Report Quality Assurance Check

5. ÖZET SUMMARY

FDA tek doz toksisite testi, test maddesinin non-rodentlerde (tavşan) akut toksik etkilerini değerlendirmek amacıyla uygulanır. Bu testte, test maddesi hayvanlara tek bir doz şeklinde uygulanarak ve ardından 14 gün boyunca hayvanların yaşam belirtileri, davranış değişiklikleri, toksik semptomlar ve ölüm gibi parametreler izlenmiştir. Çalışma sonucunda, test maddesinin akut toksisite profili belirlenmiştir. Tek doz toksisite testi, güvenli dozun belirlenmesi ve insan sağlığı açısından risk değerlendirmesi yapılması açısından kritik bir öneme sahiptir.

The FDA single dose toxicity test is used to evaluate the acute toxic effects of a test substance in non-rodents (rabbit). In this test, the test substance was administered to animals as a single dose and then monitored for 14 days for parameters such as vital signs, behavioral changes, toxic symptoms and death. As a result of the study, the acute toxicity profile of the test substance was determined. Single dose toxicity testing is critical for determining the safe dose and risk assessment for human health.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	10 / 23

6. MATERYAL METOD MATERIAL METHOD

6.1. TESTE ALINACAK ÜRÜNLERE AİT BİLGİLER INFORMATION ON THE PRODUCTS TO BE TAKEN TO THE TEST

6.1.1. TEST MADDESİ İLE İLGİLİ BİLGİLER INFORMATION ABOUT THE TEST SUBSTANCE

Test maddesine ait aşağıda verilen bilgiler sponsor tarafından sağlanmıştır. Çalışma bu veriler ışığında Kobay A.Ş. laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.	The following information about the test substance was provided by the sponsor. The study was carried out in the laboratory of Kobay A.Ş. in the light of these data.
Test Maddesinin Teslim Tarihi: Test Item Delivery Date	11.06.2025
Test Maddesinin Adı: Name of Test Item	EXAFIQUE
Test Maddesinin Bileşimi: Composition of the Test Item	U.D. / N.A.
Test Maddesinin Kullanım Amacı: Purpose of Use of the Test Item	U.D. / N.A.
Test Maddesinin Seri/Lot Numarası: Batch/Lot Number of Test Item	250611
Test Maddesinin Fiziksel Görünümü: Physical Appearance of Test Item	Katı-toz / Solid-powder
Test Maddesinin Saflığı: Test Item Purity	%100
Test Maddesinin Stabilitesi: Stability of Test Item	Uygun / Available
Test Maddesinin Rengi: Color of Test Item	Açık Kahverengi / Light Brown
Test Maddesinin Sterilitesi: Sterility of Test Item	Uygun / Available
Test Maddesinin Ambalaj Şekli: Packing of Test Item	Poşet / Bag
Test Maddesinin Üretim Tarihi: Production Date of Test Item	28.05.2025
Test Maddesinin Son Kullanma Tarihi: Test Item Expiry Date	28.05.2028
Test Maddesinin Analiz Sertifikası:(Varsa) Certificate of Analysis of Test Item: (If any)	U.D. / N.A.
Test Maddesinin Raf ömrü: Shelf life of Test Item	3 Yıl / years
Test Maddesinin Saklama Koşulları: Test Item Storage Conditions	Oda koşulları / Room Temperature
Test Maddesinin Güvenlik Önlemleri: Test Item Safety Precautions	U.D. / N.A.
Test Maddesinin Miktarı: Amount of Test Item	5 gram
Test Maddesi Şahit Numune Miktarı: Test Item Witness Sample Amount	100 Gram(Tüm testler için 100 Grams (for all tests)

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.
This document; it is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	11 / 23

Test Maddesinin Kalan Miktarı:
Remaining Amount of Test Item

0

Test Maddesinin Şekli
Figure of Test Item



6.1.2. TAŞIYICI MADDE İLE İLGİLİ BİLGİLER

INFORMATION ABOUT THE CARRIER SUBSTANCE

Taşıyıcı Maddesinin Teslim Tarihi: Delivery Date of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Adı: Name of Carrier Substance	Distile su / Distilled water
Taşıyıcı Maddesinin Seri/Lot Numarası: Serial/Lot Number of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Fiziksel Görünümü: Physical Appearance of Carrier Substance	Sıvı / Liquid
Taşıyıcı Maddesinin Saflığı: Purity of Carrier Substance	%100
Taşıyıcı Maddesinin Stabilitesi: Stability of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Rengi: Color of Carrier Substance	Şeffaf / Transparent
Taşıyıcı Maddesinin Sterilitesi: Sterility of Carrier Substance	Steril / Sterile
Taşıyıcı Maddesinin Ambalaj Şekli: Packing of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Üretim Tarihi: Production Date of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Son Kullanma Tarihi: Expiry Date of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Analiz Sertifika:(Varsa) Certificate of Analysis of Carrier Substance: (If any)	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Raf ömrü: Shelf life of Carrier Substance	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Saklama Koşulları: Storage Conditions of Carrier Substance	Oda Sıcaklığı / Room Temperature
Taşıyıcı Maddesinin Güvenlik Önlemleri: Safety Precautions of Carrier Substance	U.D. / N.A.

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSUZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.

IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	12 / 23

Taşıyıcı Maddesinin Miktarı: Quantity of Carrier Substance	200 mL
Taşıyıcı Maddesi Şahit Numune Miktarı: Carrier Material Witness Sample Quantity	U.D. / N.A.
Taşıyıcı Maddesinin Kalan Miktarı: Remaining Amount of Carrier Substance	128 mL

6.1.3. NEGATİF KONTROL

NEGATIVE CONTROL

Negatif Kontrol Maddesinin Adı: Name of Negative Control Substance	Distile su / Distilled water
Negatif Kontrol Maddesinin Seri/Lot Numarası: Batch/Lot Number of Negative Control Substance	U.D. / N.A.
Negatif Kontrol Maddesinin CAS Numarası: CAS Number of Negative Control Substance	U.D. / N.A.
Negatif Kontrol Maddesinin Fiziksel Görünümü: Physical Appearance of Negative Control Substance	Sıvı / Liquid
Negatif Kontrol Maddesinin Saflığı: Purity of Negative Control Substance	%100
Negatif Kontrol Maddesinin Rengi: Color of Negative Control Substance	Şeffaf / Transparent
Negatif Kontrol Maddesinin Saklama Koşulları: Storage Conditions of Negative Control Substance	Oda Sıcaklığı / Room Temperature
Negatif Kontrol Maddesinin Raf Ömrü: Shelf Life of Negative Control Substance	U.D. / N.A.
Negatif Kontrol Maddesinin Güvenlik Önlemleri: Safety Precautions of Negative Control Substance	U.D. / N.A.
Negatif Kontrol Maddesinin Miktarı: Amount of Negative Control Substance	200 mL
Negatif Kontrol Maddesinin Kalan Miktarı: Remaining Amount of Negative Control Substance	128 mL



SONUÇ RAPORU

RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	13 / 23

6.2. İNVİVO TEST

IN VIVO TEST

FDA Farmasotikler için Tek Doz Akut Toksikite Çalışması

FDA Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals

6.2.1. TEST SİSTEMİNE AİT BİLGİLER

INFORMATION ABOUT THE TEST SYSTEM

Test Sisteminin Türü

Type of Test System

Tavşan

Rabbit

Test Sisteminin Soyu/ırkı

Ancestry/Breed of the Test System

Oryctolagus cuniculus

(Cins/Genus: New Zealand)

Test Sisteminin Kaynağı

Source of Test System

Kobay DHL.

Test Sisteminin Sayısı

Number of Test System

12

Test Sisteminin Cinsiyeti

Gender of the Test System

6 Erkek ve 6 Dişi

6 Male and 6 Female

Test Sisteminin Ağırlığı / Yaşı

Weight / Age of Test System

Genç yetişkin

Young adult

Test Sisteminin Karantina Süresi

Quarantine Period of Test System

7 gün

7 Days

Test Sistemi Kullanımının Gerekçelenirilmesi

Justification for Test System Use

Bu çalışmada referans olarak alınan "FDA Farmasotikler için Tek Doz Akut Toksikite Çalışması" rehberinde (<https://www.fda.gov/media/72288/download>) akut toksisite çalışmalarında "kemirgen olmayan bir tür de dahil olmak üzere en az iki memeli türünde denenmelidir." ifadesi yer almaktadır. Rehberde uygun olacak şekilde ilgili testler için uygulama kolaylığı nedeni ile ikinci memeli türü olarak tavşan seçilmiştir. / The "FDA Single Dose Acute Toxicity Study for Pharmaceuticals" guidance (<https://www.fda.gov/media/72288/download>), which was taken as reference in this study, states that acute toxicity studies "should be tested in at least two mammalian species, including a non-rodent species." In accordance with the guideline, the rabbit was chosen as thesecond mammalian species for the relevant tests due to its ease of administration.

Test Sisteminin Barındırma Koşulları (Kafes Yerleşim Durumları)

Housing Conditions of the Test System (Cage Layout Conditions)

Her kafeste 1 hayvan

1 animal per cages

Test Sisteminin Yem Türü / Sertifikası

Feed Type / Certificate of Test System

Carfil

Test Sisteminin Beslenme Şekli

Nutrition of the Test System

Ad Libitum

Test Sisteminin Su Şekli

Water Type of the Test System

Ad Libitum

Test Sistemi Odası Sıcaklığı

18 ± 3° C

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.

IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	14 / 23

Test System Room Temperature

Test Sistemi Odası Nem Koşulları

Test System Room Humidity Conditions

Test Sistemi Odası Aydınlatma

Test System Room Lighting

%30 – 70 Nem

30 – 70% Humidity

12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsü

12hour daylight, 12hour dark cycle

6.2.2. TEST GRUPLARI

TEST GROUPS

Gruplar Group	Grup İsimlendirmesi Group Nomenclature	Test Sistemlerinin Sayısı Number of Test Systems
Test Grubu Test Group	TE (erkek/male), TD (dişi/female)	3 Erkek + 3 Dişi 3 Male + 3 Female
Negatif Kontrol Negative Control	KE (erkek/male), KD (dişi/female)	3 Erkek + 3 Dişi 3 Male + 3 Female

6.2.3. TEST ÖNCESİNDE YAPILAN İŞLEMLERE AİT BİLGİLER

INFORMATION ON PRE-TEST PROCEDURES

"Deney Hayvanı Kabul Formu" (KBY_ILU_F_24_02) ile kabul edilen hayvanlar kabul işleminden itibaren 7 gün boyunca karantinede tutulmuştur. Karantina süresince elde edilen gözlemlerde test sistemlerine ait herhangi anormal bir bulguya rastlanılmamış olup tüm sonuçları "Karantina ve Klinik Gözlem Formu (KBY_ILU_F_25_01)"na kaydedilmiştir. Test sistemleri uygulamadan 4 saat önce uygulama öncesi mide içeriğinin test maddenin emilimini etkilemesini önlemek ve sonuçların güvenilirliğini artırmak için aç bırakılmıştır.

Test maddesi TS EN ISO 10993-12 doğrultusunda direkt uygulanabilir olduğundan oral gavaj ile kolay uygulanabilmesi için steril distile su ile çözündürülerek uygulanmıştır.

Animals accepted with the "Experimental Animal Acceptance Form" (KBY_ILU_F_24_02) were kept in quarantine for 7 days after acceptance. No abnormal findings of the test systems were observed during the quarantine period and all results were recorded in the "Quarantine and Clinical Observation Form" (KBY_ILU_F_25_01). Test systems were fasted 4 hours before administration to prevent gastric contents from affecting the absorption of the test substance and to increase the reliability of the results.

Since the test substance is directly applicable in accordance with TS EN ISO 10993-12, it was administered by dissolving with sterile distilled water for easy administration by oral gavage.

6.2.4. TEST SÜRESİNCE YAPILAN UYGULAMALAR, SÜRELERİ VE SIKLIKLARI

APPLICATIONS, DURATIONS AND FREQUENCIES DURING THE TEST

Çalışmada, konvansiyonel yöntemlerle yetiştirilen genç yetişkin, erkek ve dişi New Zealand tavşan kullanılmıştır. Tüm tavşanlar, oda sıcaklığında (18±3°C), %30-70 nemli ortamda ve 12 saatlik ışık-karanlık döngüsünde deney hayvanları kafes sistemlerinde muhafaza edilmiş ve ad libitum beslenmiştir.

Bu çalışmada, tavşanlara tek doz 300 mg/kg test maddesi oral gavaj yolla uygulanmıştır. Test

Young adult male and female New Zealand rabbits raised by conventional methods were used in the study. All rabbits were housed in experimental animal cage systems at room temperature (18±3°C), 30-70% humidity and 12-hour light-dark cycle and fed ad libitum.

In this study, rats were administered a single dose of 300 mg/kg test substance by oral gavage. After administration of the test substance, the animals were monitored at regular intervals throughout the administration period.

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.

IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	15 / 23

maddesinin verilmesinin ardından hayvanlar, uygulama süresi boyunca belirli aralıklarla izlenmiştir.

6.2.5. TEST SÜRESİNCE YAPILAN GÖZLEMLER, SÜRELERİ VE SIKLIKLARI OBSERVATIONS, DURATION AND FREQUENCY MADE DURING THE TEST

Uygulama yapıldıktan sonra test maddesinin emilimi sağlanabilmesi için test sistemlerine 4. Saat (uygulamadan sonra) sonunda yem ve su erişimi sağlanmıştır. Test sistemleri uygulamadan sonraki ilk 30 dakika boyunca en az bir kez, ilk 4 saat boyunca periyodik olarak ve daha sonra her gün, toplam 14 gün boyunca bireysel olarak gözlemlenmiştir. Gözlemlerde; deri, tüy, gözler, mukoz membranlar, solunum ve dolaşım fonksiyonu, otonomik ve merkezi sinir sistemleri, somato-motor aktivite ve davranış modelindeki değişiklikleri içerecek şekilde yapılarak tüm bulgular "Karantina ve Klinik Gözlem Formu"na (KBY_ILU_F_25_01) kaydedilmiştir. Yapılan tüm gözlemlerde sonucunda uygulama yapılan test sistemlerinden herhangi olumsuz bir bulguya rastlanılmamıştır.

Test sistemleri gözlemlerden sonra (14. gün) ötenazi yapılarak grosspatoloji incelemeler yapılmıştır.

After treatment, the test systems were given access to feed and water at the end of the 4th hour (after treatment) to allow absorption of the test substance. The test systems were observed at least once during the first 30 minutes after administration, periodically for the first 4 hours and then every day for a total of 14 days. Observations included changes in skin, hair, eyes, mucous membranes, respiratory and circulatory function, autonomic and central nervous systems, somato-motor activity and behavioral patterns and all findings were recorded on the "Quarantine and Clinical Observation Form" (KBY_ILU_F_25_01). As a result of all observations, no negative findings were found from the test systems.

Test systems were euthanized after observations (day 14) and gross-patological examinations were performed.

6.2.6. TEST SONRASI YAPILAN İŞLEMLERE AİT BİLGİLER INFORMATION ON PROCESSES AFTER TEST

A. Makroskopik İnceleme Yapılan Dokular Tissues Subjected to Macroscopic Examination

Tüm organ ve dokular grosspatolojik olarak incelenmiştir.

All organs and tissues were examined gross-patologically.

B. Ağırlık Ölçümü Yapılan Organlar Organs for Weight Measurement

Nekropsi sonrası test ve kontrol test sistemlerinin karaciğer ağırlıkları kaydedilmiştir.

After necropsy, liver weights of the test and control test systems were recorded.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	16 / 23

6.2.7. SONUÇLAR RESULTS

6.2.7.1. Yem/Su Tüketimi Feed/Water Consumption

Test süresince gerçekleştirilen gözlemlerde test sistemlerinin yem ve su tüketimlerinde herhangi bir olumsuzluk (yememe ve içmeme durumu) gözlenmemiştir.

Observations made during the test did not reveal any negative effects on the feed and water consumption of the test systems (no eating or drinking).

6.2.7.2. Vücut Ağırlık Değişimi Body Weight Change

	0.Gün Day 0.	2. Gün Day 2	4. Gün Day 4	7. Gün Day 7	9. Gün Day 9	11. Gün Day 11	14. Gün Day 14
TE-1	2800	2812	2836	2868	2872	2908	2970
TE-2	2852	2875	3020	3052	3128	3156	3210
TE-3	2783	2790	2842	2875	2908	2961	3010
TD-1	2662	2694	2748	2762	2800	2857	2920
TD-2	2541	2570	2605	2615	2640	2685	2723
TD-3	2522	2550	2545	2562	2588	2625	2678
KE-1	2561	2592	2647	2685	2700	2746	2795
KE-2	2730	2730	2797	2823	2887	2941	2994
KE-3	2400	2442	2479	2552	2574	2618	2675
KD-1	2311	2345	2394	2440	2481	2536	2588
KD-2	2430	2465	2483	2539	2560	2620	2687
KD-3	2305	2320	2348	2352	2400	2455	2497

Yukarıdaki bulunan tabloda gün aşırı alınan ağırlık ölçümlerde tüm test sistemlerinde rutin olarak ağırlık artışı gerçekleşmiş olup herhangi bir anormal durum gözlenmemiştir.

In the table above, weight-weight measurements taken every other day showed a routine weight increase in all test systems and no abnormal conditions were observed.

6.2.7.3. Çalışma Süresince Elde Edilen Klinik Gözlem Verileri Clinical Observation Data Obtained During the Study

Çalışma süresince test sistemleri yem-su tüketimleri, deri-tüy yapısı, dışkı formu, ağız-burun-göz akıntısı, çevre ilgisi, ağrı bulgusu ve koordinasyon yönünden gözlenmiştir. Gözlem süresince test sistemlerinde olumsuz bir semptom gözlenmemiş olup elde edilen bulgular Karantina ve Klinik Gözlem Formu'na (KBY_ILU_F_25_01) kaydedilmiştir.

During the study, the test systems were observed in terms of feed and water consumption, skin-fur structure, fecal form, mouth-nose-eye discharge, environmental interest, pain symptom and coordination. No negative symptoms were observed in the test systems during the observation period and the findings were recorded in the Quarantine and Clinical Observation Form (KBY_ILU_F_25_01).



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	17 / 23

6.2.7.4. Mortalite Mortality

Test süresince mortalite şekillenmemiştir.

No mortality occurred during the test.

6.2.7.5. Oftalmik İnceleme Ophthalmic Examination

External olarak yapılan gözlemede herhangi bir bulgu görülmemiştir. External observation did not reveal any findings.

6.2.7.6. Klinik Laboratuvar Gözlemleri Clinical Laboratory Observations

6.2.7.6.1. Ağırlık – Karaciğer İndeksi Weight - Liver Index

Grup ve Test sistemi No Group and Test system Number	Başlangıç Ağırlık Initiation Weight	Bitiş Ağırlık Completion Weight	Karaciğer Ağırlık Liver Weight	Ağırlık Değişim Oranı (%) Weight Change Index (%)	Karaciğer Ağırlık İndeksi (%) Liver Weight Index (%)	
TEST GRUBU TEST GROUP	TE-1	2800	2970	89,40	6,071	3,010
	TE-2	2852	3210	95,70	12,553	2,981
	TE-3	2783	3010	90,65	8,157	3,012
	TD-1	2662	2920	87,60	9,692	3,000
	TD-2	2541	2723	80,90	7,163	2,971
	TD-3	2522	2678	81,20	6,186	3,032
KONTROL GRUBU CONTROL GROUP	KE-1	2561	2795	83,50	9,137	2,987
	KE-2	2730	2994	88,60	9,670	2,959
	KE-3	2400	2675	79,90	11,458	2,987
	KD-1	2311	2588	77,40	11,986	2,991
	KD-2	2430	2687	81,30	10,576	3,026
	KD-3	2305	2497	75,45	8,330	3,022

6.2.7.6.1.1. Makroskopik İnceleme Sonuçları Macroscopic Examination Results

Yapılan makroskopik incelemelerde herhangi bir bulguya rastlanılmamıştır.

Macroscopic examination did not reveal any findings.

7. TARTIŞMA DISCUSSION

Bu çalışmada değerlendirilen test maddesi, 300 mg/kg dozunda oral yolla uygulanmıştır. Uygulama yöntemi olarak, hayvanlara gavaj (ağızdan sonda ile) uygulanması tercih edilmiştir. Gavaj, dozun doğru, güvenli ve kontrollü bir şekilde verilmesini sağlamak

The test substance evaluated in this study was administered orally at a dose of 300 mg/kg. The method of administration chosen was gavage (oral administration via a tube) in the animals. Gavage is a method commonly used in toxicological studies to ensure that the dose is

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.

IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	18 / 23

açısından toksikolojik çalışmalar için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Deney grubu 3 erkek ve 3 dişi olmak üzere toplam 6 sağlıklı Yeni Zelanda beyaz tavşanından oluşturulmuştur. Kontrol grubundaki hayvanlara ise aynı hacimde distile su uygulanmıştır. Tüm uygulamalar, uygun sterilite ve hijyen koşulları altında, hayvanlara minimum stres uygulanacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Uygulama sonrası hayvanlar bireysel kafeslerde tutulmuş, yem ve suya serbest erişim sağlanmıştır.

Test maddesinin uygulanmasını takiben ilk 24 saat içerisinde hayvanlar her 30 dakikada bir gözlemlenmiş, sonraki 13 gün boyunca ise günlük gözlemlerle takip edilmiştir. Gözlem parametreleri arasında davranışsal değişiklikler (aktivite düzeyi, huzursuzluk, letarji), postür ve motor koordinasyon, solunum paternleri, mukozaların görünümü, su ve yem tüketimi ile dışkılama düzeni yer almıştır. Ayrıca, tüm tavşanların vücut ağırlıkları gün aşırı aynı saatte ölçülerek kaydedilmiştir. Bu kapsamlı gözlem protokolü, OECD 420 yönergesi doğrultusunda planlanmış ve olası akut toksik etkilerin erken dönemde saptanmasına yönelik olarak uygulanmıştır.

Gözlemler süresince test grubundaki hiçbir tavşanda ölüm, ciddi klinik belirti veya davranışsal anormallik gözlemlenmemiştir. Solunum zorluğu, koordinasyon kaybı, postür bozukluğu veya depresif davranış gibi toksik etkilere dair herhangi bir semptom kaydedilmemiştir. Hayvanlar normal beslenme ve su tüketimi alışkanlıklarını sürdürmüş, dışkılama düzeninde herhangi bir anormallik gözlemlenmemiştir. Vücut ağırlığı ölçümleri, tüm hayvanlarda stabil seyretmiş; anlamlı bir artış veya azalma izlenmemiştir. Bu bulgular, test maddesinin uygulanan dozda akut toksisite oluşturmadığını ve organizmanın fizyolojik dengesini bozmadığını göstermektedir. OECD yönergelerine uygun olarak, gözlemler sonucunda herhangi bir toksik etkiye işaret edilmediği için hematolojik ya da histopatolojik analiz yapılmasına gerek duyulmamıştır.

Elde edilen bulgular, test maddesinin 300 mg/kg dozunda tavşanlar üzerinde herhangi bir akut toksik etki göstermediğini ortaya koymaktadır. Hayvanlarda ölüm, davranışsal değişiklikler, fizyolojik bozulmalar veya organ yetmezliğine işaret eden herhangi bir klinik belirtiye rastlanmamıştır. Tavşanların beslenme düzenleri, su alımları, motor hareketlilikleri ve vücut

administered accurately, safely and in a controlled manner. The experimental group consisted of a total of 6 healthy New Zealand white rabbits, comprising 3 males and 3 females. Animals in the control group were administered the same volume of distilled water. All applications were performed under appropriate sterility and hygiene conditions, ensuring minimal stress to the animals. After administration, the animals were kept in individual cages with free access to feed and water.

Following administration of the test substance, animals were observed every 30 minutes for the first 24 hours and then monitored daily for the subsequent 13 days. Observation parameters included behavioural changes (activity level, restlessness, lethargy), posture and motor coordination, breathing patterns, appearance of mucous membranes, water and feed consumption, and defecation patterns. In addition, the body weights of all rabbits were measured and recorded at the same time every other day. This comprehensive observation protocol was planned in accordance with OECD Guideline 420 and implemented to detect possible acute toxic effects at an early stage.

During the observation period, no deaths, serious clinical signs or behavioural abnormalities were observed in any of the rabbits in the test group. No symptoms indicative of toxic effects, such as respiratory distress, loss of coordination, postural abnormalities or depressive behaviour, were recorded. The animals maintained their normal feeding and water consumption habits, and no abnormalities in defecation patterns were observed. Body weight measurements remained stable in all animals; no significant increase or decrease was observed. These findings indicate that the test substance did not cause acute toxicity at the administered dose and did not disrupt the physiological balance of the organism. In accordance with OECD guidelines, no haematological or histopathological analysis was deemed necessary as the observations did not indicate any toxic effects.

The findings indicate that the test substance did not exhibit any acute toxic effects in rabbits at a dose of 300 mg/kg. No clinical signs indicative of death, behavioural changes, physiological disturbances or organ failure were observed in the animals. When the rabbits' feeding patterns, water intake, motor activity and body weights were

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.

IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	19 / 23

ağırlıkları incelendiğinde, metabolik faaliyetlerinin normal şekilde devam ettiği anlaşılmaktadır. Bu durum, test maddesinin sistemik düzeyde toksisite oluşturmadığını ve organizmanın homeostazını bozmadığını açıkça göstermektedir. Ayrıca, tavşanların bu tür çalışmalarda duyarlılığı yüksek bir model olması, elde edilen sonuçların geçerliliğini artırmaktadır. Çalışma kapsamında OECD 420 ve FDA toksisite test protokollerine titizlikle uyulmuş ve bilimsel veri üretimi için gerekli olan tüm gözlem kriterleri eksiksiz olarak sağlanmıştır.

Bu çalışma sonucunda, 300 mg/kg dozunda oral yolla uygulanan test maddesi, Yeni Zelanda beyaz tavşanları üzerinde akut toksisiteye dair herhangi bir olumsuz etki oluşturmamıştır. Hayvanların genel sağlık durumu, davranışsal profilleri ve fizyolojik parametreleri uygulama süresi boyunca normal sınırlarda seyretmiş, mortalite veya klinik toksisite semptomlarına rastlanmamıştır. Gözlemsel veriler doğrultusunda, hematolojik ve histolojik analizlere ihtiyaç duyulmamış; elde edilen bulgular test maddesinin güvenli bir toksikolojik profile sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, test maddesinin insan sağlığı açısından akut toksisite riski taşımadığını ve ileri toksikolojik değerlendirmelere geçiş için uygun bir aday olduğunu ortaya koymaktadır.

examined, it was understood that their metabolic activities continued normally. This clearly demonstrates that the test substance did not cause systemic toxicity and did not disrupt the organism's homeostasis. Furthermore, the high sensitivity of rabbits as a model in such studies enhances the validity of the results obtained. The study strictly adhered to OECD 420 and FDA toxicity test protocols, and all observation criteria necessary for scientific data production were fully met.

As a result of this study, the test substance administered orally at a dose of 300 mg/kg did not cause any adverse effects related to acute toxicity in New Zealand white rabbits. The general health status, behavioural profiles, and physiological parameters of the animals remained within normal limits throughout the application period, and no mortality or clinical toxicity symptoms were observed. Based on the observational data, haematological and histological analyses were not required; the findings obtained demonstrated that the test substance has a safe toxicological profile. This study demonstrates that the test substance does not pose an acute toxicity risk to human health and is a suitable candidate for further toxicological evaluation.

8. TEST SÜRESİNCE OLUŞAN SAPMALAR DEVIATIONS DURING THE TEST

Test süresince meydana gelen sapmalar "Beyan Formu" (KBY_ILU_F_04_02) ile kaydedilmiştir. Meydana gelen sapmalar test tekrarını gerektirecek nitelikte görülmemiştir.

Deviations that occurred during the test were recorded using the "Declaration Form" (KBY_ILU_F_04_02). The deviations that occurred were not deemed to require a retest.

9. LİTERATÜR LITERATURE

- TS EN ISO 10993-1 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi- Bölüm 1: Bir risk yönetim sürecinde değerlendirme ve deney
- TS EN ISO 10993-2 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi – Bölüm 2: Hayvan refahı için gerekli şartlar
- TS EN ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing in a risk management process
- TS EN ISO 10993-2 Biological evaluation of medical devices – Part 2: Requirements for animal welfare

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSUZ KOPYADIR.
This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	20 / 23

- FDA Farmasotikler için Tek Doz Akut Toksikite Çalışması
- EMA - Tıbbi ürünlerin klinik olmayan lokal tolerans testlerine ilişkin kılavuz
- EMA - Tıbbi Ürünlerin Sabit Kombinasyonlarının Klinik Dışı Geliştirilmesine İlişkin Kılavuz
- EMA - 'Tek doz toksisitesine ilişkin rehberlik notu'nun geri çekilmesine ilişkin sorular ve cevaplar.
- TS EN ISO 10993-12 Tıbbî cihazların biyolojik değerlendirilmesi- Bölüm 12: Numune hazırlama ve referans malzemeler
- KBY_ILU_PR_16 Çalışma Planı Hazırlama Prosedürü
- KBY_ILU_PR_20 Sonuç Raporu Hazırlama Prosedürü
- KBY_ILU_PR_24 Deney Hayvanı Talep ve Kabul Prosedürü
- KBY_ILU_PR_25 Deney Hayvanı Karantina Prosedürü
- KBY_ILU_PR_26 Deney Hayvanı Kimliklendirme Prosedürü
- KBY_ILU_PR_30 Histopatoloji Prosedürü
- FDA Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals
- EMA – Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products
- EMA – Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products
- EMA – Questions and answers on the withdrawal of the 'Note for guidance on single dose toxicity.
- TS EN ISO 10993-12 Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
- KBY_ILU_PR_16 Study Plan Preparation Procedure
- KBY_ILU_PR_20 Final Report Preparation Procedure
- KBY_ILU_PR_24 Experimental Animal Request and Acceptance Procedure
- KBY_ILU_PR_25 Experimental Animal Quarantine Procedure
- KBY_ILU_PR_26 Experimental Animal Identification Procedure
- KBY_ILU_PR_30 Histopathology Procedure

10. ARŞİV MATERYALİ

ARCHIVE MATERIAL

10.1. ARŞİVE TABİ DOKÜMANLAR LİSTESİ

LIST OF ARCHIVED DOCUMENTS

- KBY_ILU_F_01_03 İç yazışma Formu
- KBY_ILU_F_04_01 Rapor Kontrol Formu
- KBY_ILU_F_05_01 Ortam Sıcaklık ve Nem Takip Formu
- KBY_ILU_F_06_05 Ağırlık Performans Kontrol Formu
- KBY_ILU_F_11_01 Laboratuvar Aydınlatma Kontrol Formu
- KBY_ILU_F_12_05 Personel Görevlendirme Formu
- KBY_ILU_F_13_01 Atık Takip Formu
- KBY_ILU_F_14_01 Kafes Değişim Formu
- KBY_ILU_F_18_02 Sponsor Gizlilik Taahhütname Formu (ortak)
- KBY_ILU_F_01_03 Internal Correspondence Form
- KBY_ILU_F_04_01 Report Control Form
- KBY_ILU_F_05_01 Temperature and Humidity Control Form
- KBY_ILU_F_06_05 Weight Performance Control Form
- KBY_ILU_F_11_01 Laboratory Lighting Control Form
- KBY_ILU_F_12_05 Personnel Assignment Form
- KBY_ILU_F_13_01 Waste Tracking Form
- KBY_ILU_F_14_01 Cage Change Form
- KBY_ILU_F_18_02 Sponsor Privacy Commitment Form (common)
- KBY_ILU_F_18_03 Sponsor Offer and Agreement Form (common)

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSUZ KOPYADIR.
This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	21 / 23

- KBY_ILU_F_18_03 Sponsor Teklif ve Sözleşmesi Formu (ortak)
- KBY_ILU_F_20_02 Sonuç Raporu Formu
- KBY_ILU_F_21_01 Test/Referans/Taşıyıcı Madde Kabul Formu
- KBY_ILU_F_21_02 Test/Referans/Taşıyıcı Madde İade Formu
- KBY_ILU_F_21_03 Test/Referans/Taşıyıcı Madde İmha Formu
- KBY_ILU_F_24_01 Deney Hayvanı Talep Formu
- KBY_ILU_F_24_02 Deney Hayvanı Kabul Formu
- KBY_ILU_F_25_01 Karantina ve Klinik Gözlem Formu
- KBY_ILU_F_25_02 Kafes Etiket Formu
- KBY_ILU_F_27_01 Ötenazi Kayıt Formu
- KBY_ILU_F_33_01 Nekropsi Formu
- KBY_ILU_F_37_01 Ham Veri Kayıt Formu
- KBY_ILU_L_37_01 Test Amaçlı Cihaz ve Sarf Listesi
- KBY_ILU_F_53_01 Özüt Hazırlama Formu
- KBY_ILU_L_04_01 Kalite Güvence Soru Listesi
- KBY_ILU_P_16_01 Çalışma Planı
- KBY_ILU_F_20_02 Result Report Form
- KBY_ILU_F_21_01 Test/Reference/Carrier Substance Acceptance Form
- KBY_ILU_F_21_02 Test/Reference/Carrier Substance Return Form
- KBY_ILU_F_21_03 Test/Reference/Carrier Material Disposal Form
- KBY_ILU_F_24_01 Experimental Animal Request Form
- KBY_ILU_F_24_02 Experimental Animal Acceptance Form
- KBY_ILU_F_25_01 Quarantine and Clinical Observation Form
- KBY_ILU_F_25_02 Lattice Label Form
- KBY_ILU_F_27_01 Euthanasia Registration Form
- KBY_ILU_F_33_01 Form Nekropsileri
- KBY_ILU_F_37_01 Raw Data Registration Form
- KBY_ILU_L_37_01 List of Devices and Consumables for Test Purpose
- KBY_ILU_F_53_01 Extract Preparation Form
- KBY_ILU_L_04_01 Quality Assurance Question List
- KBY_ILU_P_16_01 Study Plan

11. KULLANILAN CİHAZ/EKİPMAN/MALZEMELER

DEVICE / EQUIPMENT / MATERIALS USED

Çalışmada kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar ile kullanılan sarf malzemeler; "Test Amaçlı Cihaz ve Sarf Listesi" (KBY_ILU_L_37_01) ile ekte verilmiştir.

Devices and Equipment used in the study and consumables used; It is attached with "Test Purpose Device and Consumable List" (KBY_ILU_L_37_01).



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	22 / 23

12. ÇALIŞMADA GÖREVLİ PERSONEL LİSTESİ

LIST OF PERSONNEL IN STUDY

Çalışma Yöneticisi:
Study Director

Adnan ÇITIRIK

15/09/2025

İMZA:

SIGNATURE:

Çalışma Personeli:
Study Personnel

Yaşar Ahmet KÜÇÜK

15/09/2025

İMZA:

SIGNATURE:

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.

ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.

This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.

IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.



SONUÇ RAPORU RESULT REPORT

Doküman No Document No	KBY_ILU_F_20_02
Yayın Tarihi Publication Date	28.08.2020
Revizyon Tarihi Revision Date	14.01.2024
Revizyon No Revision No	08
Sayfa Numarası Page Number	23 / 23

KISALTMALAR / ABBREVIATIONS

ILU / GLP	İyi Laboratuvar Uygulamaları / Good Laboratory Practice
° C	Santigrat derece / Celcius
mL	Mililitre / Mililiter
mg	Miligram
kg	kilogram
ODTÜ/METU	Orta Doğu Teknik Üniversitesi / Middle East Technichal University
OECD	Ekonomik Kalkınma ve İş birliği Örgütü / Organisation for Economic Co-operation and Deve- lopment
U.D / NA	Uygulanabilir Değil / Not Available
TE	Test erkek / Test male
TD	Test dişi / Test female
KE	Kontrol Erkek / Control male
KD	Kontrol Dişi / Control female

Bu doküman; KOBAY DHL A.Ş.'nin dokümanıdır. Yazılı izin alınmadan şirket dışına çıkartılamaz ve çoğaltılamaz.
ÇIKTI ALINDIĞINDA KONTROLSÜZ KOPYADIR.
This document; It is the document of KOBAY DHL A.Ş. It cannot be taken out of the company and reproduced without written permission.
IT IS UNCONTROLLED COPY WHEN PRINTED.