

Gutachten über die Genetische Toxikologie von *Ciclopirox*

erstellt von:

Prof. Dr. Rudolf Fahrig
Krippener Str. 18b
01259 Dresden
fahrig@resprotect.de

30. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

<i>I.</i>	<i>Datenlage genetische Toxikologie</i>	
1.	Indikatortests	3
1.1	UDS-Test in vitro	3
2.	Mutagenitätstests	3
2.1	Genmutationen in vitro	3
2.1.1	Salmonella-Mikrosomen (Ames)-Test	3
2.1.2	Genmutationstest mit Hefen	4
2.1.3	HPRT-Test mit Säugerzellen in Kultur	4
3.1	Chromosomenaberrationen in vivo	4
3.1.1	Keimzellen	4
3.1.2	Somazellen	4
3.1.2.1	Mikronukleustest mit NMRI Mäusen	5
3.1.2.2	Chromosomenaberrationstest im Knochenmark des Chinesischen Hamsters	5
3.2	Chromosomenaberrationen in vitro	5
3.2.1	Chromosomenaberration in V79 Zellen des Chinesischen Hamsters	5
3.3	Reziproke und nichtreziproke Rekombinationserfassung in Hefen	7
4.	Zelltransformation	7
<i>II.</i>	<i>Ganztierautoradiographische Untersuchungen zum Vorkommen im Knochenmark des Chinesischen Hamsters</i>	8
<i>III.</i>	<i>Wertung</i>	9
<i>VI.</i>	<i>Schlussfolgerung</i>	11
<i>VII.</i>	<i>Literatur</i>	13

Genetische Toxikologie von *Ciclopirox*

I. Datenlage

1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon (*Ciclopirox*) ist außerordentlich gründlich auf genetische Wirksamkeit hin untersucht worden. Im Einzelnen handelt es sich um folgende Untersuchungen:

1. Indikatortests

Als Hinweise auf genotoxische Wirkungen wurden Effekte an der DNA verwendet, die einer Mutation vorausgehen oder sie begleiten können, so ließ sich eine außerhalb der S-Phase stattfindende DNA-Reparatursynthese (UDS = unscheduled DNA synthesis) anhand des Einbaus neuer Basen in die DNA feststellen.

1.1 UDS-Test *in vitro*

Säugerzellen der Linie A 549 wurden mit und ohne externes metabolisierendes System (S9-Mix) im Konzentrationsbereich von 0,3 - 1000 µg/ml bzw. 0.01 - 30 µg/ml *Ciclopirox* untersucht. Endpunkt war der Einbau von ³H-Thymidin. Die Untersuchung erfolgte mittels "liquid scintillation counting". Es konnte keine Erhöhung außerplanmäßiger DNA-Synthese festgestellt werden (*Hoechst Report Nr. 89.1022*).

2. Mutagenitätstests

2.1 Genmutationen *in vitro*

2.1.1 Salmonella-Mikrosomen (Ames)-Test

In einem 1979 durchgeführten Ames-Test (*Hoechst Report Nr. 79.1038*) mit den Stämmen TA98, 100, 1535 und 1537 \pm S9-Mix wurde keine mutagene Wirkung von *Ciclopirox* festgestellt.

Ein im selben Jahr im Genetischen Institut der Universität Pavia mit den gleichen Stämmen durchgeführter Ames-Test (*Hoechst Report Nr. 79.1036*) brachte ebenfalls ein negatives Ergebnis. 1991 wurde ein Test unter Zusatz von Stamm TA 1538 und E.coli WP2uvrA durchgeführt. *Ciclopirox* war wiederum nicht mutagen. Ein Nagellack, der als Wirkform *Ciclopirox* enthielt (*Hoechst Report Nr. 88.2178*) war ebenfalls nicht mutagen.

2.1.2 Genmutationstest mit Hefen

Im haploiden Stamm 6126/16c von *Saccharomyces cerevisiae* wurden Rückmutation an verschiedenen Genorten gemessen (\pm S9-Mix). Es wurde kein Effekt gefunden.

2.1.3 HPRT-Test mit V79 Zellen des Chinesischen Hamsters

Ciclopirox wurde mit und ohne S9-Mix in zwei unabhängigen Versuchen getestet. Im ersten Versuch (*Hoechst Report Nr. 89.1286*) wurden in Dosen von 0.2 bis 1.5 $\mu\text{g/ml}$ ohne S9-Mix und 1,5 bis 4 $\mu\text{g/ml}$ mit S9-Mix weder toxische noch mutagene Wirkungen festgestellt. Im Wiederholungsversuch (*Hoechst Report Nr. 91.1127*) wurden Konzentrationen von 10 bis 90 mit S9-Mix und 0.15 - 6 $\mu\text{g/ml}$ ohne S9-Mix getestet. Es wurde eine dosisabhängige Cytotoxizität gemessen, jedoch keine mutagene Wirkung festgestellt.

3.1 Chromosomenaberrationen *in vivo*

3.1.1 Keimzellen

In einem Dominanten Letal-Test (*Hoechst Report Nr. 73.0603*) wurde *Ciclopirox* männlichen NMRI-Mäusen einmal in einer Dosis von 500 mg/kg Körpergewicht als Aufschwemmung in 2 %igem Stärkeschleim oral mit der Sonde appliziert. Gleichzeitig mitlaufende Kontrolltiere erhielten das Vehikel ohne Substanzzusatz. Anschließend wurden die Tiere über einen Zeitraum von 8 Wochen mit gleichaltrigen Weibchen gepaart. 13 bis 19 Tage nach Paarungsbeginn wurden die Weibchen getötet und seziiert.

Die Untersuchungen haben ergeben, dass die Verabreichung von *Ciclopirox* lediglich zu einer Herabsetzung der Fertilität der männlichen Tiere in der ersten Paarungswoche geführt hat. Die ausschließlich auf die erste Woche beschränkte Störung der Fertilität spricht in Anbetracht der hohen Dosierung für einen primär toxischen Effekt und nicht für eine mutagene Wirkung.

Gegenüber der Norm vermehrte prä- und postimplantative Keimlingsverluste wurden in keiner der 8 Paarungswochen festgestellt.

Daraus ist zu schließen, dass die Gabe von *Ciclopirox* an der Maus zu keinen Letalmutationen führt.

Die entwickelten Früchte wiesen keine auf die Substanz zu beziehenden äußeren Anomalien auf.

3.1.2 Somazellen

3.1.2.1 Mikronukleustest mit NMRI Mäusen

15 Weibchen und 15 Männchen wurden mit 500 mg/kg *Ciclopirox* durch orale Gabe behandelt. Die Behandlungszeiten waren 6, 24 und 48 Stunden. Pro Tier wurden 2000 PCEs gezählt. Es wurde keine Erhöhung der Mikronuklei festgestellt (*Hoechst Report Nr. 79.1039*).

3.1.2.2 Chromosomenaberrationstest im Knochenmark des Chinesischen Hamsters

In diesem Test (*Hoechst Report Nr. 89.1792*) wurde die MTD gegeben, d.h. 5000 mg/kg p.o.. Je 5 Weibchen und 5 Männchen wurden nach 12, 24 und 48 h Behandlungszeit getötet und 50 Metaphasen pro Tier auf Chromosomenaberration untersucht. Es zeigte sich nach *Ciclopirox*-Behandlung keine Erhöhung.

3.2 Chromosomenaberrationen *in vitro*

3.2.1 Chromosomenaberration in V79 Zellen des Chinesischen Hamsters

1. Versuch (*Hoechst Report Nr. 89.1601*)

Ciclopirox-Ca wurde mit und ohne S9-Mix untersucht. Die getesteten Konzentrationen waren:

<u>Ohne S9-Mix:</u>	<u>Mit S9-Mix:</u>
7 h: 0.2 µg/ml	7 h: 0.5 µg/ml
18 h: 0.5, 1.0, 2.0 µg/ml	18 h: 1.0, 2.0, 5.0 µg/ml
28 h: 2.0 µg/ml	28 h: 5.0 µg/ml

Ciclopirox-Ca induzierte bei allen Konzentrationen ab 18 h Behandlungszeit Chromosomenaberrationen. Ab 18 h Behandlungszeit war auch ein toxischer Effekt festzustellen. Als Maß für die toxische Wirkung diente der Mitoseindex. Sowohl die Reduktion des Mitoseindex als auch Zahl der Chromosomenaberrationen zeigte keine ausgeprägte Dosisabhängigkeit.

2. Versuch (*Hoechst Report Nr. 89.1183*)

Untersucht wurden 0.01 bis 2 µg/ml *Ciclopirox* mit und ohne S9-Mix (2 Parallelkulturen, Auswertung von je 100 Metaphasen). Auswertbare Metaphasen fanden sich mit und ohne S9-Mix bei:

7 h: 0.2 µg/ml
18 h: 0.5, 1.0, 2.0 µg/ml
28 h: 2.0 µg/ml

In allen Behandlungsgruppen war eine Erhöhung von Chromosomenaberrationen festzustellen. Starke toxische Effekte traten ab 18 h Behandlungszeit auf. Keiner der Effekte zeigte eine ausgeprägte Dosisabhängigkeit.

3. Versuch (Hoechst Report Nr. 89.1521)

Ciclopirox-Fe unterscheidet sich von *Ciclopirox* und *Ciclopirox-Ca* durch das Fehlen einer toxischen Wirkung (Reduktion des Mitose-Index) im Hauptversuch. Unter diesen Bedingungen wurden auch keine Chromosomenaberrationen induziert. Folgende Konzentrationen wurden geprüft:

<u>ohne S9-Mix</u>	<u>Mit S9-Mix</u>
7 h: 5 µg/ml	7 h: 4 µg/ml
18 h: 5, 2.5, 0.5 µg/ml	18 h: 4, 2, 0.4 µg/ml
28 h: 5 µg/ml	28 h: 4 µg/ml

4. Versuch (Hoechst Report Nr. 91.1126)

Es wurden wieder je 2 Parallelkulturen angelegt und 100 Metaphasen ausgewertet. Darüber hinaus kamen zwei verschiedene Behandlungsmedien zum Einsatz:

5 % FCS Behandlungsmedium

Ohne S9-Mix:

7 h: 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 0.75, 1.0 µg/ml

18 h: 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 µg/ml

28 h: 0.5, 1.5, 3.0, 4.0, 5.0 µg/ml

Mit S9-Mix

7 h: 0.1, 0.2, 0.5, 0.75, 1.0, 15, 30, 60, 70, 80 µg/ml

18 h: 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150 µg/ml

28 h: 1, 30, 60, 70, 80 µg/ml

0 % FCS Behandlungsmedium

Ohne S9-Mix

7 h: 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0 µg/ml

18 h: 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 7.5 µg/ml

28 h: 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 µg/ml

Mit S9-Mix

7 h: 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 40, 60 µg/ml

18 h: 0.5, 1, 5, 20, 40, 60, 100 µg/ml

28 h: 0.5, 1, 5, 20, 40, 60, 80 µg/ml

In allen Behandlungsgruppen wirkte *Ciclopirox* in höheren Konzentrationen toxisch (Reduktion des Mitoseindex) und induzierte Chromosomenaberrationen. Eine Dosisabhängigkeit des mutagenen Effektes war fast gar nicht ausgeprägt, die des toxischen Effektes nur teilweise.

3. Rekombinationen

3.1 Reziproke und nichtreziproke Rekombinationserfassung in Hefen

Im diploiden Stamm 6117 von *Saccharomyces cerevisiae* wurde *Ciclopirox* mit und ohne S9-Mix auf rekombinationsauslösende Wirkung untersucht (*Hoechst Report Nr. 78.0809*). Es wurde keine Erhöhung festgestellt.

4. Zelltransformation

Es wurden drei Tests durchgeführt. Der erste (*Hoechst Report Nr. 89.1776*) mit *Ciclopirox*-Ca, der zweite (*Hoechst Report Nr. 90.0273*) mit *Ciclopirox*-Fe und der dritte (*Hoechst Report Nr. 90.0111*) mit *Ciclopirox*. Weiterhin wurde auch Loprox®-Nagellack, welcher *Ciclopirox* als aktiven Wirkstoff enthält, untersucht (*Hoechst Report Nr. 88.2179*). Alle Untersuchungen wurden mit BALB/3T3 Zellen mit und ohne S9-Mix durchgeführt. Einzig Loprox® wurde als positiv eingestuft: In den Versuchen ohne S9-Mix bei 0.0013 und 0.0025 µl/ml und in den Versuchen mit S9-Mix bei 0.1, 0.2 und 0.4 µl/ml.

Die anderen drei Untersuchungen brachten ein negatives Ergebnis:

1. *Ciclopirox*-Ca wurde ohne S9-Mix in Konzentration von 0.12 bis 1.2 µg/ml, mit S9-Mix in solchen von 0.15 bis 1.5 µg/ml geprüft.
2. *Ciclopirox*-Fe wurde ohne S9-Mix in Konzentrationen von 0.025 bis 0.25 µg/ml, mit S9-Mix in solchen von 0.2 bis 2 µg/ml geprüft.
3. *Ciclopirox* wurde ohne S9-Mix in Konzentrationen von 0.01 bis 0.1 µg/ml, mit S9-Mix in solchen von 0.04 bis 0.4 µg/ml geprüft.

Worauf das positive Ergebnis mit Loprox® beruht, ist unklar. Diesem Ergebnis stehen 3 Untersuchungen mit negativem Resultat gegenüber. Insgesamt muss deshalb ein zelltransformierendes Potential von *Ciclopirox* verneint werden.

II. Ganztierautoradiographische Untersuchungen zum Vorkommen im Knochenmark des Chinesischen Hamsters

Hoe 296-¹⁴C

Ganztierautoradiographische Untersuchungen zum Vorkommen im Knochenmark nach einmaliger oraler Applikation von ca. 2000 mg/kg bzw. 500 mg/kg Körpergewicht an männliche und weibliche Chinesische Hamster.

Von zwölf gesunden, zwischen 21 und 34 g schweren männlichen und weiblichen Chinesischen Hamstern erhielten drei männliche und drei weibliche Tiere Hoe 296-[6-¹⁴C] oral mittels einer Schlundsonde in einer Richtdosis von 500 mg/kg Körpergewicht. Jeweils drei weitere Tiere jedes Geschlechts erhielten eine Richtdosis von 2000 mg/kg Körpergewicht. Hoe 296-¹⁴C wurde als Lösung in Sesamöl appliziert. Untersucht wurde die Verteilung der Totalradioaktivität im Organismus und im Besonderen ihr Vorkommen im Knochenmark mit Hilfe der Ganztierautoradiographie. Dazu wurden Schnitte durch Röhrenknochen und platte Knochen in verschiedenen Ebenen gelegt.

Da in den Studien hauptsächlich das Eindringen der Radioaktivität in das Knochenmark nachgewiesen werden sollte, wurden die Schnitte 68 h exponiert. Hierdurch waren viele der übrigen Organe und Gewebe überstrahlt, so daß zur Verteilung der Radioaktivität im übrigen Organismus nur begrenzte Aussagen möglich waren.

An allen Untersuchungszeitpunkten (1 h; 4 h; 24 H p.appl.), nach beiden Dosen und bei beiden Geschlechtern war nach oraler Gabe von Hoe 296-¹⁴C Radioaktivität im Knochenmark detektierbar. Dessen Konzentrationen entsprachen hierbei weitgehend denjenigen des Femur umgebenden Gewebes, waren aber jeweils deutlich höher als in der Knochencompacta.

Die Radioluminogramme der Ganztierschnitte zeigen eindeutig, daß die Radioaktivität nach oraler Applikation von Hoe 296-¹⁴C bei der für den *In-vivo*-Mikronucleustest und *In-vivo*-Chromosomenaberrationstest relevanten Tierspezies Chinesische Hamster das Knochenmark erreicht. Die Konzentrationen des Knochenmarks sind hierbei geringer als die korrespondierenden Blutkonzentrationen.

Die Konzentrationen in den übrigen untersuchten Organen und Geweben zeigen, dass das Prüfpräparat gut resorbiert wird und sich ubiquitär im Organismus verbreitet. Eine Ausnahme stellt hierbei das Zentrale Nervensystem dar, so dass von einer Undurchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke ausgegangen

werden kann. Die Elimination erfolgt wahrscheinlich renal und biliär.

III. Wertung

Ciclopirox ist sehr gründlich auf genetische Wirksamkeit hin untersucht worden. Alle relevanten genetischen Endpunkte wurden berücksichtigt. Einer absolut negativen Datenlage steht lediglich ein reproduzierbarer klastogener *In vitro*-Effekt entgegen. Die Verfolgung des genetischen Endpunkts Chromosomenaberrationen *in vivo* durch den Mikronukleustest mit Mäusen und den Chromosomenaberrationstest mit Hamstern brachte trotz Applikation hoher Dosen (5000 mg/kg) ein negatives Ergebnis.

Die Wertung stützt sich im Wesentlichen auf die Beantwortung folgender Fragen:

1. Kann auf Grund der bestehenden Datenlage ausgeschlossen werden, dass *Ciclopirox in vivo* Chromosomenaberrationen induziert?
2. Wenn bejaht werden kann, dass es sich bei *Ciclopirox* um ein spezifisches *In vitro*-Klastogen handelt, ist dann der klastogene Effekt vielleicht an toxische Konzentrationen gebunden?

Bei Bejahung der ersten Frage ist eine Gefährdung des Menschen durch *Ciclopirox* als vernachlässigbar gering anzusehen. Die Bejahung der zweiten Frage würde die Sicherheit dieser Aussage noch beträchtlich erhöhen.

Für die Beantwortung der ersten Frage ist entscheidend, dass *Ciclopirox* die Zellen des Knochenmarks in genügenden Konzentrationen erreicht, um eine Reduzierung des Mitoseindex zu bewirken. Die durchgeführten *In vivo*-Chromosomenaberrationstests geben keinen Aufschluss hierüber, da trotz der Höchstdosis von 5 g/kg keine Wirkung auf den Mitoseindex zu erkennen war. Aus den Ergebnissen der *In vitro*-Chromosomenaberrationstests kann geschlossen werden, dass *Ciclopirox* direkt wirksam ist und im Säuger inaktiviert werden dürfte: mit S9-Mix konnten erheblich höhere Dosen verwendet werden als ohne S9-Mix.

Um die Frage beantworten zu können, wurden gantztierautoradiographische Untersuchungen mit Hoe 296-¹⁴C zum Vorkommen im Knochenmark nach einmaliger oraler Applikation von ca. 2000 mg/kg bzw. 500 mg/kg Körpergewicht an männliche und weibliche Chinesische Hamster durchgeführt. An allen Untersuchungszeitpunkten (1 h; 4 h; 24 H p.appl.), nach beiden Dosen und bei beiden Geschlechtern war nach oraler Gabe von Hoe 296-¹⁴C Radioaktivität im Knochenmark detektierbar. Darüber hinaus gelang der Nachweis, dass *Ciclopirox* bei oraler Applikation im Blut in relativ hohen

Konzentrationen vorhanden ist. Bei gleicher Applikation und Dosis waren *in vivo* keine Chromosomenaberrationen aufgetreten. Da davon ausgegangen werden kann, dass *Ciclopirox* das Knochenmark in Konzentrationen erreicht, welche im *In vitro*-Chromosomenaberrationstest mit V79-Zellen des Chinesischen Hamsters klastogen wirkten, kann davon ausgegangen werden, dass *Ciclopirox in vivo* keine Chromosomenaberrationen induziert.

Die zweite Frage lässt sich durch genaue Betrachtung der in den *In vitro*-Chromosomenaberrationstests gewonnenen Daten beantworten und macht somit ebenfalls eine Beurteilung möglich:

Bei genauer Betrachtung der *In vitro*-Befunde zeigt sich nämlich, dass die klastogene Wirkung von *Ciclopirox* offensichtlich an dessen toxische Wirkung gebunden ist: Die Auslösung von Chromosomenaberrationen geschieht nicht dosisabhängig, sondern ist abhängig von der Reduktion des Mitoseindex. Einige Beispiele sollen diese Auffassung erläutern.

In *Hoechst Report Nr. 89.1183* ist in den Untersuchungen ohne S9-Mix und einer Behandlungszeit von 18 Stunden folgendes Ergebnis aufgeführt:

<i>Dosis: µg/ml</i> <i>Ciclopirox</i>	<i>Anzahl Aberrationen</i> <i>ohne Gaps</i>	<i>Mitoseindex</i> %
0	0	16.8
0	0	15.9
0.5	2	9.4
0.5	3	6.5
1	11	4.0
1	20	4.2
2	5	6.2
2	11	6.3

Toxizität und Klastogenität sind offensichtlich miteinander verbunden. In *Hoechst Report Nr. 91.1126* gibt es mehrere Beispiele, welche für diese Auffassung sprechen. Es genügt hier ein Auszug aus Tabelle 18-21 (-S9-Mix, 18 h):

<i>Dosis: µg/ml</i> <i>Ciclopirox</i>	<i>Anzahl Aberrationen</i> <i>ohne Gaps</i>	<i>Mitoseindex</i> %
0	0	11.9
0	0	12.9

1	11	6.3
1	10	5.7
3	1	10.4
3	2	11.6
5	6	7.9
5	6	5.2
6	6	10.1
6	0	13.6
7	6	7.6
7	2	9.4
8	3	8.4
8	6	9.6
10	5	9.9
10	1	12.9

Unterstützung erfährt die Auffassung, dass klastogene und toxische Wirkung miteinander korreliert sind, auch durch die Befunde mit *Ciclopirox*-Fe. Diese *Ciclopirox*-Verbindung wirkt nicht toxisch (keine Reduktion des Mitoseindex) und wirkt dementsprechend auch in hohen Dosen nicht klastogen.

Isoliert dastehenden positiven *In-vitro*-Befunden sollte von vornherein keine große Bedeutung beigemessen werden. Wenn, wie im vorliegenden Falle, die klastogene Wirkung an eine toxische Wirkung gebunden und darüber hinaus nicht dosisabhängig ist, darf dem Befund noch weniger Bedeutung beigemessen werden.

III. Schlussfolgerung

Ciclopirox ist umfassend auf genotoxische Wirksamkeit hin untersucht worden. Bis auf einen reproduzierbar positiven Befund im *In vitro*-Chromosomenaberrationstest mit V79-Zellen des Chinesischen Hamsters ist die Datenlage vollständig negativ. Die nicht dosisabhängige klastogene Wirkung in den Zellen des Chinesischen Hamsters ist an die Toxizität von *Ciclopirox* gebunden. Dies mindert die Bedeutung dieses Befundes erheblich. Völlige Bedeutungslosigkeit im Hinblick auf eine mögliche Gefährdung für den Menschen erhält der Befund durch den Nachweis, dass *Ciclopirox* bei oraler Applikation im Blut in relativ

hohen Konzentrationen vorhanden ist und das Knochenmark erreicht. Bei gleicher Applikation und Dosis waren *in vivo* keine Chromosomenaberrationen aufgetreten. Da davon ausgegangen werden kann, dass *Ciclopirox* das Knochenmark in Konzentrationen erreicht, welche im *In vitro*-Chromosomenaberrationstest mit V79-Zellen des Chinesischen Hamsters klastogen wirkten, kommt diesem Befund entscheidende Bedeutung zu. Selbst wenn man rein hypothetisch annimmt, dass in anderen *In vitro*-Chromosomenaberrationstests eine klastogene Wirkung auftreten könnte, die nicht an die Toxizität der Substanz gebunden ist, so müsste man in jedem Fall zu dem Schluss kommen, dass *Ciclopirox* keine systemische klastogene Wirkung besitzt. Keinesfalls kann aus den vorliegenden Befunden eine mögliche Gefährdung für den Menschen abgeleitet werden.

Prof. Dr. Rudolf Fahrig
Dresden, den 30.1.2021

Literatur

Report-No. 01-L42-0811-95

Hoe 296-¹⁴C: Ganztierautoradiographische Untersuchungen zum Vorkommen im Knochenmark nach einmaliger oraler Applikation von ca. 2000 mg/kg bzw. 500 mg/kg Körpergewicht an männliche und weibliche chinesische Hamster

Report-No. 91.1126

Ciclopirox:

Chromosome Aberrations in vitro in V79 Chinese Hamster Cells

Report-No. 89.1601

Ciclopirox-Ca:

Chromosome Aberrations in vitro in V79 Chinese Hamster Cells

Report-No. 89.1792

Evaluation of Ciclopirox in the in vivo cytogenetic test in bone marrow cells of the Chinese Hamster - Chromosome Analysis -

Report-No. 73.0603 01

Bericht über die Prüfung von A 43296 auf mutagene Wirkung an NMRI-Mäusen bei oraler Applikation

Report-No. 79.1039 1

Prüfung von HOE 296 auf mutagene Wirkung im Mikronukleus-Test an NMRI-Mäusen bei oraler Verabreichung

Report-No. 91.0265

Ciclopirox:

Study of the mutagenic potential in strains of *Salmonella typhimurium* (Ames Test) and *Escherichia coli*

Report-No. 79.1036 20

Bacterial test for detection of mutagenic activity of chemical compounds

Report-No. 79.1038 1

Test for mutagenicity in bacteria strains in the absence and presence of a liver preparation

Report-No. 79.6037 15

Test for point mutation induction in *Saccharomyces cerevisiae*

Report-No. 91.1127

Ciclopirox:

Detection of gene mutations in somatic cells in culture

HGPRT-test with V79 cells

Report-No. 89.1286

Ciclopirox:

Detection of gene mutations in somatic cells in culture

HGPRT-test with V79 cells

Report-No. 89.1022

Evaluation of Ciclopirox in the unscheduled DNA synthesis test in mammalian cells in vitro

Report-No. 78.0809 15

Test of genetic damage by means of gene conversion and mitotic crossing-over in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*

Report-No. 90.0111 1

Cell transformation assay using mouse embryo fibroblasts BALB/C3T3 cells with Ciclopirox

Report-No. 90.0273

CCR Project 147003: Cell transformation assay using mouse embryo fibroblasts BALB/C3T3 cells with Ciclopirox-Fe

Report-No. 89.1776 1

CCR Project 147104: Cell transformation assay using mouse embryo fibroblasts BALB/C3T3 cells with Ciclopirox-Ca

Report-No. 88.2178 1

Salmonella/Mammalian microsome plate incorporation mutagenicity assay (Ames Test)

Report-No. 88.2179 1

Morphological transformation of BALB/3T3 mouse embryo cells

