

8EHQ-0699-14498

TSCA HEALTH & SAFETY STUDY COVER SHEET

TSCA CBI STATUS:

-CHECK IF THIS PAGE CONTAINS CONFIDENTIAL BUSINESS INFORMATION (CBI)

Clearly mark the confidential information with bracketing and check the box in the appropriate section (Contains CBI). Submit a sanitized cover sheet with CBI deleted. Mark the sanitized copy, "Public Display Copy" in the heading.

CONTAINS NO CBI

1.0 SUBMISSION TYPE - Contains CBI <input type="checkbox"/> 8(d) <input checked="" type="checkbox"/> 8(e) <input type="checkbox"/> FYI <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> OTHER: Specify _____ XX- Initial Submission -Follow-up Submission <input type="checkbox"/> Final Report Submission Previous EPA Submission Number or Title if update or follow-up: _____ Docket Number, if any: # _____ <input type="checkbox"/> continuation sheet attached		
2.1 SUMMARY/ABSTRACT ATTACHED (may be required for 8(e): optional for §4, 8(d) & FYI) X - YES <input type="checkbox"/> NO	2.2 SUBMITTER TRACKING NUMBER OR INTERNAL ID Cert# P 917006915 99-2-51	2.3 FOR EPA USE ONLY
3.0 CHEMICAL/TEST SUBSTANCE IDENTITY - Contains CBI <i>Reported Chemical Name (specify nomenclature if other than CAS name):</i> CAS#: 120983-64-4 2-(1-Chlorocyclopropyl)-1-(2-chlorophenyl) = -3-(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-ol Purity _____ % <input type="checkbox"/> - Single Ingredient <input type="checkbox"/> Commercial/Tech Grade <input type="checkbox"/> Mixture Trade Name: SXX 0665 Common Name: _____		
4.0 REPORT/STUDY TITLE - Contains CBI Untersuchungen zur Akuten Intra-peritonealen Toxizität an Ratten Report # 20095, Study # T7034875 <input type="checkbox"/> Continuation sheet attached		
5.1 STUDY/TSCATS INDEXING TERMS [CHECK ONE] HEALTH EFFECTS (HE): X ENVIRONMENTAL EFFECTS (EE): _____ ENVIRONMENTAL FATE (EF): _____		
5.2 STUDY/TSCATS INDEXING TERMS (see instructions for 4 digit codes) STUDY TYPE: TOX SUBJECT: _____ ROUTE OF EXPOSURE (HE only): _____ VEHICLE OF EXPOSURE (HE only): _____ ORGANISM (HE, EE only): RATT EXPOSURE (HE only): _____ Other: _____ Other: _____ Other: _____		
6.0 REPORT/STUDY INFORMATION <input checked="" type="checkbox"/> Contains CBI <input type="checkbox"/> Study is GLP Laboratory: Bayer Ag - Wuppertal Tox Lab Report/Study Date: 3/22/91 Source of Data/Study Sponsor (if different than submitter): Bayer AG Number of pages: 56 <input type="checkbox"/> continuation sheet attached		
7.0 SUBMITTER INFORMATION <input checked="" type="checkbox"/> Contains CBI Submitter: Donald W. Lamb, Ph.D Title: V. P., Prod. Safety & Reg. Affrs Phone: 412-777-7431 Company Name: Bayer Corporation Company Address: 100 Bayer Road Pittsburgh, PA 15205-9741 Submitter Address (if different): _____ Technical Contact: Donald W. Lamb, Ph.D Phone: (412)777-7431 <input type="checkbox"/> continuation sheet attached		
8.0 ADDITIONAL/OPTIONAL STUDY COMMENTS <input checked="" type="checkbox"/> Contains CBI SXX 0665 is a metabolite of toxicological concern for a compound (JAU 6476) which is under development as a fungicide. <input type="checkbox"/> continuation sheet attached		

1999 JUN 30 AM 11:52
RECEIVED
DEPT NCIC

RECEIVED
DEPT NCIC

Submitter Signature:

Donald W. Lamb

Date: 6/23/99



8EHQ-99-14498



88990000217

9.0 CONTINUATION SHEET

TSCA CBI STATUS:

CHECK IF THIS PAGE CONTAINS CONFIDENTIAL BUSINESS INFORMATION (CBI)

Clearly mark the confidential information with bracketing and check the box in the appropriate section (*☐ Contains CBI*).
Submit a sanitized cover sheet with CBI deleted. Mark the sanitized copy, "Public Display Copy" in the heading.

Submitter Tracking Number/Internal ID

P917006915
99-2-51

CONTINUED FROM COVER SHEET SECTION # 2.1

SXX 0665 is a compound which was under development as a potential fungicide, but development of this compound was ceased due to the toxicity profile of the compound. A related fungicide, JAU 6476 is presently under development, and it has been shown that JAU 6476 breaks down to SXX 0665, upon drying, after application to plants/seeds, and upon administration to test animals. (Note: The extent of breakdown varies considerably based on the plant/seed to which JAU 6476 is applied). However, as JAU 6476 has fungicide properties, and the development of JAU 6476 as a fungicide is not based on the conversion of JAU 6476 to SXX 0665, JAU 6476 is not considered to be a delivery system for applying SXX 0665 to plants/seeds. Therefore, although SXX 0665 does have fungicide activity and may be of toxicological concern for evaluating risk assessment and in determining RFD values for JAU 6476, SXX 0665 is strictly a metabolite of JAU 6476 and is not a compound which is being developed for commercial use. Thus, SXX 0665 is not regulated by TSCA 8(e) Adverse Effects Regulations. However, as SXX 0665 is a metabolite of toxicological concern for a compound (i.e., JAU 6476) which is under development as a fungicide, and this study contains data that triggers reporting (i.e., apathy and decreased motility occurred in two or more non-moribund animals, with the duration of the signs being greater than two days), thus, this study is being reported.

To put the findings of this acute intraperitoneal toxicity study in rats with SXX 0655 in perspective, relative to the development of JAU 6476, the results of this study have been compared to the results from a rat acute oral toxicity study with JAU 6476, the parent compound. In the JAU 6476 study, the LD50 was >6,200 mg/kg for both sexes. The only clinical signs observed were decreased motility and diarrhea at a dose of 6,200 mg/kg, with the signs only lasting up to 6 hours after administration.

Abstract

The acute intraperitoneal toxicity of SXX 0665 was evaluated in the rat.

The LD50 for males was > 450 < 500 mg/kg and for females was 632 mg/kg.

Clinical signs included: piloerection, apathy, decreased motility, staggering gait, labored breathing, spasmodic state, and atony. With the exception of apathy and decreased motility, none of the clinical signs lasted more than 2 days in more than 2 non-moribund animals. Apathy occurred in 2 or more non-moribund animals in the 355, 400, and 500 mg/kg male dose groups. Decreased motility occurred for more than 2 days in 2 non-moribund males in the 400 mg/kg dose group.

BAYER AG
Fachbereich Toxikologie
Friedrich-Ebert-Str. 217-333
5600 Wuppertal 1

Bericht Nr.: 20095 __
Berichtsdatum: 22.3.1991

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Verwertung oder Weiter-
gabe nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet

SXX 0665

FILE

8803

UNTERSUCHUNGEN ZUR AKUTEN INTRAPERITONEALEN TOXIZITÄT AN RATTEN

von

Dr. F. Krötlinger

Studiennummer: T7034875

Solange die in diesem Bericht enthaltenen Ergebnisse nicht publiziert worden sind, dürfen sie nur mit Einverständnis der BAYER AG verwendet werden. Eine weitere Vervielfältigung dieses Berichtes - auch auszugsweise - ist nicht gestattet.

This page is intentionally left blank for the purpose of submitting administrative information that is required by regulations promulgated by various countries.

Confidential

Copyright by Bayer AG
the reproduction or distribution
is only permitted with the consent
of Bayer AG.

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vorwertung oder Weiter-
gabe nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet

GLP-ERKLÄRUNG DES VERSUCHSLEITERS

Die Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den OECD-Grundsätzen der Guten Laborpraxis (GLP) vom 4.2.1983, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr.42a vom 2.3.1983 und Bundesgesetzblatt, Teil I vom 22.3.1990, durchgeführt.

Entsprechend diesen Grundsätzen werden alle Versuchsunterlagen bei der BAYER AG aufbewahrt.

F. Krötlinger
.....

Dr. F. Krötlinger
(Versuchsleiter)

7-1-1991

.....
Datum

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Weitergabe
ohne schriftliche Genehmigung der Bayer AG gestattet

INHALTSVERZEICHNIS

1.	QUALITÄTSSICHERUNGSERKLÄRUNG.....	6
2.	UNTERSCHRIFTEN.....	7
3.	ZUSAMMENFASSUNG.....	8
4.	EINLEITUNG.....	9
5.	STUDIENIDENTIFIKATION UND VERANTWORTLICHKEITEN..	9
5.1.	Studienidentifikation.....	9
5.2.	Verantwortlichkeiten.....	9
6.	MATERIAL UND METHODEN.....	10
6.1.	Prüfmuster.....	10
6.2.	Versuchstiere.....	11
6.2.1.	Spezieswahl.....	11
6.2.2.	Eingewöhnung.....	11
6.2.3.	Gesundheitsstatus.....	11
6.2.4.	Alter und Körpergewicht.....	11
6.3.	Versuchstierhaltung.....	11
6.3.1.	Unterbringung der Tiere.....	11
6.3.2.	Räumlichkeiten.....	12
6.3.3.	Reinigung, Desinfektion.....	12
6.3.4.	Klimabedingungen.....	12
6.3.5.	Ernährung.....	12
6.4.	Versuchsmethoden.....	13
6.5.	Versuchsdurchführung.....	13
6.5.1.	Prüfmusterformulierung.....	13
6.5.2.	Gruppierung und Identifikation der Versuchstiere	13
6.5.3.	Applikation und Dosierung.....	14
6.5.4.	Untersuchungen.....	14
6.5.4.1	Klinische Beobachtung.....	14
6.5.4.2	Nachbeobachtung.....	15
6.5.4.3.	Körpergewichte.....	15
6.5.4.4.	Sektion.....	15
6.5.5.	LD50-Berechnung.....	16

7.	ERGEBNISSE.....	17
7.1.	Dosiswirkungstabelle (LD50).....	17
7.2.	Klinische Befunde.....	18
7.3.	Körpergewichte.....	18
7.4.	Pathologisch-anatomische Befunde.....	19
8.	DISKUSSION UND BEWERTUNG.....	20
9.	LITERATUR.....	21
10.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	22
11.	ANHANG/ANNEX.....	23

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Weiter-
gabe nur mit Genehmigung der
Bayer AG gestattet

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung,
Abgabe nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet

1. QUALITÄTSSICHERUNGSERKLÄRUNG

Prüfsubstanz: SXX 0665

Studien-Nr.: T 7034875

Diese Studie wurde durch die Qualitätssicherung zu den untenstehenden Terminen überprüft. Die Ergebnisse der Überprüfungen und Inspektionen wurden dem Versuchsleiter und, wenn notwendig, auch dem Institutsleiter oder weiteren betroffenen Personen schriftlich mitgeteilt.

Datum der
Überprüfung/Inspektion

Datum der Weiterleitung
des Inspektionsberichts

25.09.1990 (Prüfplan)
09.10.1990

25.09.1990
09.10.1990

Die Versuchsergebnisse und die Methoden sind im Bericht korrekt wiedergegeben.

Qualitätssicherung
PH-AQ-S/GLP, Bayer AG

Datum.....*18.3.91*.....

Verantwortlich:.....*Lehn*.....
(Dr. H. Lehn)

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Weiter-
gabe nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet

2. UNTERSCHRIFTEN

Versuchsleiter:

F. Krötlinger
.....
(Dr. F. Krötlinger)

15.3.1991
.....
(Datum)

Abteilungsleiter:

W. Flucke
.....
(Dr. W. Flucke)

18.3.91
.....
(Datum)

3. ZUSAMMENFASSUNG

Mit dem Prüfmuster SXX 0665 wurden Untersuchungen zur akuten intraperitonealen Toxizität an männlichen und weiblichen Ratten durchgeführt.

Die methodische Durchführung erfolgte in Anlehnung an die OECD - Guideline for Testing of Chemicals; Section 4: Health Effects, No. 401 - "Acute Oral Toxicity"; adopted: 24th February 1987 (1) bzw. an die Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision F, Hazard Evaluation: Human and Domestic Animals, Series 81-1 Acute Oral Toxicity Study (Revised Edition, November 1984) (2).

LD50:

Ratte ♂:	>450 mg/kg Kgw. < 500 mg/kg Kgw.
Ratte ♀:	632 mg/kg Kgw. (approximativ)

Das Prüfmuster erwies sich nach akuter intraperitonealer Applikation an Ratten als leicht toxisch. Die beobachteten Symptome traten zum Teil kurz nach der Applikation auf und dauerten bei den männlichen Tieren maximal bis zum 11. Versuchstag und bei den weiblichen Tieren maximal bis zum 4. Tag an. Symptomlos wurde die Dosierung von 10 mg/kg Kgw. von männlichen und weiblichen Tieren vertragen.

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

4. EINLEITUNG

Mit SXX 0665 wurden an der Ratte Untersuchungen zur akuten intraperitonealen Toxizität durchgeführt.

Die Untersuchungen dienen dem Zweck, eine Abschätzung des gesundheitsgefährdenden Potentials im Vergleich mit demjenigen nach oraler und dermalen Applikation vornehmen zu können. Dieser Vergleich ergibt außerdem Hinweise auf gute oder schlechte Bioverfügbarkeit nach oraler oder dermalen Applikation. Weiterhin kann das akute toxische Wirkungsprofil eines Prüfmusters, das oral und dermal schlecht resorbiert wird, nach intraperitonealer Applikation besser ermittelt werden.

Die Versuche wurden im Institut für Toxikologie Landwirtschaft des Fachbereichs Toxikologie der BAYER AG, Wuppertal, Friedrich-Ebert-Str. 217-333, durchgeführt.

5. STUDIENIDENTIFIKATION UND VERANTWORTLICHKEITEN5.1. Studienidentifikation

Studien-Nummer:

T 7034875

Zeitraum der Untersuchungen:

September bis November 1990

5.2. Verantwortlichkeiten

Institutsleiter

Toxikologie Landwirtschaft:

Dr. L. Machemer

Abteilungsleiter:

Dr. W. Flucke

Versuchsleiter:

Dr. F. Krötlinger

Analytik:

Dr. W. Gau,
D.I. K. Riegner

Qualitätssicherung (Leitung):

Dr. H. Lehn

Inspektionen:

Dr. H.-P. Schulz

Berichtsprüfung:

Dr. P. Andrews

Archivierung der Versuchsdaten:

Dr. E.A. Löbbecke

A

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Ver-
gabe nur mit Genehmigung der
Bayer AG gestattet

6. MATERIAL UND METHODEN**6.1. Prüfmuster**

Prüfmusterbe-
zeichnung: SXX 0665

Hersteller: Bayer AG

Indikation: Fungizid

Partie-Nr.: 17005/89

Gehalt: 94,0%
(siehe Seite 52 im Anhang)

Freigabe: bis 13.12.1990

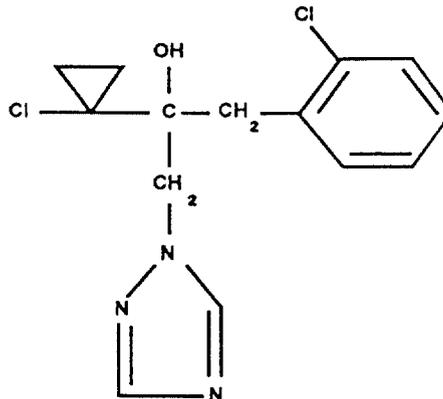
Aggregatzustand: fest

Aussehen: beige-braunes Pulver

Aufbewahrung: Laborabzug bei 17,5° C bis 27,5° C

Chemische
Bezeichnung (vorl.): 2-(1-Chlorcyclopropyl)-1-(2-chlorphenyl)-
-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-ol

Konstitutionsformel:



Molare Masse: 312,0 g/mol

Summenformel: C₁₄H₁₅Cl₂N₃O

Ar

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
 Besondere Vertraulichkeit
 gibt nur mit Einwilligung der
 Bayer AG gestattet

6.2. Versuchstiere

6.2.1. Spezieswahl

Es wurden SPF-gezüchtete Wistar-Ratten des Stammes Bor: WISW (SPF-Cpb) der Versuchstierzucht Winkelmann, Borcheln, Kreis Paderborn, eingesetzt. Tiere dieses Stammes werden bei der BAYER AG seit Jahren für toxikologische Studien verwendet. Historische Daten zu Physiologie und Spontanalterationen liegen vor. Der Gesundheitsstatus der Zucht wird routinemäßig stichprobenweise auf die wichtigsten spezifischen Infektionserreger untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden aufbewahrt.

6.2.2. Eingewöhnung

Nach der Lieferung wurden die Tiere bis zum Behandlungsbeginn mindestens 7 Tage lang an die Haltungsbedingungen adaptiert.

6.2.3. Gesundheitsstatus

Es wurden nur gesunde, symptomfreie Tiere für den Versuch verwendet. Eine Vakzinierung oder Behandlung der Tiere mit Antiinfektiva fand weder vor der Tierlieferung noch während der Adaptationszeit oder Versuchszeit statt. Die Weibchen waren nulliparae und nicht trächtig.

6.2.4. Alter und Körpergewicht

Bei Versuchsbeginn hatten die männlichen Tiere ein mittleres Anfangsgewicht von 181 g (172 bis 190 g) und die weiblichen Tiere von 181 g (171 bis 190 g), dies entspricht einem Alter von ca. 8 (♂) bzw. 11 (♀) Wochen.

6.3. Versuchstierhaltung

6.3.1. Unterbringung der Tiere

Die Tiere wurden während der Adaptationszeit konventionell in Makrolon®-Käfigen Typ III (5 Tiere pro Käfig) und während der Versuchszeit in Makrolon®-Käfigen Typ II (1 Tier pro Käfig) gehalten (6,9). Ausnahme hiervon sind die Weibchen der Dosierung 100 mg/kg Kgw., die während der Versuchszeit in Typ III-Käfigen (5 Tiere pro Käfig) gehalten wurden, und die männlichen und weiblichen Tiere der Dosisgruppe 500 mg/kg Kgw., die erst am 2. Versuchstag in Typ II-Käfige einzeln gesetzt wurden. Die Käfige wurden mindestens zweimal wöchentlich gewechselt.

Als Einstreumaterial wurde staubarmes Holzgranulat Typ S 8/15 verwendet (Lieferant: Ssniff, Spezialdiäten GmbH, Soest/ Westfa-

len). Das Holzgranulat wurde stichprobenweise auf Schadstoffgehalte untersucht. Unterlagen werden aufbewahrt. Die Analyseergebnisse ergaben keine Anhaltspunkte für eine Beeinflussung des Versuchsziels.

6.3.2. Räumlichkeiten

Alle Tiere dieser Studie befanden sich in einem Tierraum. Aus Kapazitätsgründen waren zeitweise Ratten anderer toxikologischer Studien im selben Tierraum untergebracht. Durch eine ausreichende räumliche Trennung und entsprechende Organisation der Arbeitsabläufe wurde eine Verwechslung von Tieren ausgeschlossen. Die Behandlung der Tiere fand in einem getrennten Raum statt.

6.3.3. Reinigung, Desinfektion

Der Tierraum wurde einmal wöchentlich gereinigt und mindestens einmal monatlich mit Zephirol® 10% (10 g Benzalkoniumchlorid/100 g; Anwendungsverdünnung 2%, d.h. 20 ml auf 1 l Wasser) desinfiziert. Dabei wurde eine Kontamination des Futters und der Kontakt mit Versuchstieren ausgeschlossen. Schädlingsbekämpfungen wurden in den Tierräumen nicht durchgeführt.

6.3.4. Klimabedingungen

Das Stallklima wurde wie folgt eingestellt:

Raumtemperatur:	22° ± 2° C (bei Außentemperatur über 24° C nach oben gleitend)
Luftfeuchtigkeit (relativ):	ca. 50%
Hell-/Dunkelrhythmus:	ca. 12-stündig, künstliche Beleuchtung
Luftdurchsatz:	mindestens 10 mal pro Stunde

Gelegentliche Abweichungen von diesen Vorgaben, z.B. infolge Reinigung des Tierraumes, kamen vor. Sie hatten keinen erkennbaren Einfluß auf den Versuchsablauf.

6.3.5. Ernährung

Die Ernährung bestand aus "Altromin® 1324 - Halteungsdiät für Ratten und Mäuse", deren Gehalt der Komponenten "Altromin® 1320" entspricht, (Hersteller: Altromin GmbH und Co KG, Lage) und aus Leitungswasser (Tränkflaschen). Futter (siehe 6.5.3.) und Wasser standen zur ad-libitum-Aufnahme zur Verfügung.

Die nutritive Zusammensetzung (Spezifikation, siehe Seite 56 im Anhang) und der Schadstoffgehalt der Standarddiät wurden routinemäßig stichprobenweise kontrolliert und analysiert.

Das Leitungswasser entsprach Trinkwasserqualität (10). Ergebnisse der Analysen des Wassers werden bei der BAYER AG aufbewahrt. Die vorliegenden Daten ergaben keine Anhaltspunkte für eine Beeinflussung des Versuchsziels.

Zur Tränkung wurden in den Typ III-Käfigen ca. 750 ml und in den Typ II-Käfigen ca. 300 ml fassende Polycarbonatflaschen verwendet (6,9).

6.4. Versuchsmethoden

Die methodische Durchführung erfolgte in Anlehnung an die folgenden Richtlinien:

OECD - Guideline for Testing of Chemicals; Section 4: Health Effects, No. 401 - "Acute Oral Toxicity"; adopted: 24th February 1987 (1).

Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision F, Hazard Evaluation: Human and Domestic Animals, Series 81-1 Acute Oral Toxicity Study (Revised Edition, November 1984) (2).

6.5. Versuchsdurchführung

6.5.1. Prüfmusterformulierung

Das Prüfmuster wurde unmittelbar (< 1 Stunde) vor Applikation in physiologischer Kochsalzlösung mit Hilfe von Cremophor® EL 1% v/v formuliert. Die Applikationsformulierungen wurden vor und während der Applikation auf einem Magnetrührwerk durchmischt. Die Stabilität und Homogenität in der Applikationsformulierung wurden bestätigt (Analysezertifikate, siehe Seite 53 bis 55 im Anhang).

6.5.2. Gruppierung und Identifikation der Versuchstiere

Die Tiere werden vor der Applikation aufgrund vorgegebener Körpergewichtsklassen ausgewählt und, beim Einsatz mehrerer Gruppen pro Applikationstag und Geschlecht, mit Hilfe von Randomlisten, die mit einem Rechenprogramm auf einer Rechenanlage (HP 3000) erzeugt werden, auf die Behandlungsgruppen verteilt.

Die Identifizierung der Tiere erfolgt durch Käfigkarten, auf denen Prüfmuster, Tiernummer, Dosis, Geschlecht und Studiennummer angegeben werden, durch individuelle Markierung mit wäßriger, gesättigter Pikrinsäurelösung und durch Tiernumerierung auf dem Schwanz mit einem wasserfesten Faserstift.

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Weitergabe
nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet

6.5.3. Applikation und Dosierung

Das Prüfmuster wurde nicht nüchternen männlichen und weiblichen Ratten (jeweils 5 Tiere pro Gruppe) einmal mittels einer Glas-spritze mit Injektionsnadel intraperitoneal verabreicht.

Das Applikationsvolumen betrug 10 ml/kg Kgw..

6.5.4. Untersuchungen

6.5.4.1 Klinische Beobachtung

Das Aussehen und das Verhalten werden am Applikationstag mehrmals und danach wenigstens einmal pro Tag protokolliert. Im Falle des Auftretens von Symptomen werden die Art, die Dauer und die Intensität der Symptome in Einzelbefundung ermittelt. Sie sind im Anhang als Gruppenbefunde und tierindividuelle Befunde aufgeführt. Bei Todesfällen wird der Zeitpunkt des Todes registriert.

Die Zeitangaben beziehen sich am Applikationstag (1. Versuchstag) auf den Applikationszeitpunkt. Wegen einer besseren Übersicht erfolgen bei Zeitangaben von über einer Stunde Angleichungen auf viertel Stunden. Angegeben werden der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens eines Symptoms und am Applikationstag der Zeitpunkt, an dem das Symptom nicht mehr beobachtet wird bzw. an den darauffolgenden Tagen der Versuchstag, an dem das Symptom zum letztenmal beobachtet wird.

Die Angaben in Tagen stellen Versuchstage dar. Wenn Symptome nach einem beobachtungsfreien Intervall (z.B. über Nacht) zwischen zwei Versuchstagen nicht mehr auftreten, wird angenommen, daß sie den vollen vorherigen Versuchstag zu beobachten waren.

Entsprechend werden Todesfälle, die in diesem beobachtungsfreien Intervall (z.B. über Nacht) auftreten, dem vorherigen Versuchstag zugeteilt.

Bei der klinischen Beobachtung werden alle beobachteten, vom Normalzustand abweichenden Befunde registriert, wobei besonderes Augenmerk auf folgende Organsysteme, Lokalisationen bzw. physiologische Funktionen gerichtet wird:

Exterieur

Fell, Hautfarbe, Ödeme, Augen, Tränen-, Nasen- und Speichelfluß etc.

Vertraulich
Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Weitergabe nur mit Genehmigung der Bayer AG gestattet

Verhalten	Fellpflege, Lautäußerung, Erregung, Aggressivität, Grab- und Putzbewegungen, Kannibalismus etc.
Nervensystem	Apathie, Motilität, Reflexe, Gangart, Lähmungen, Krämpfe, Tremor etc.
Atmung	soweit beurteilbar, z.B. Frequenz etc.
Kreislauf	soweit beurteilbar, z.B. Herzfrequenz, Blässe etc.
Körperhaltung	Bauch- und Seitenlage etc.
Magen-Darm-Funktion	Kotbeschaffenheit etc.

6.5.4.2 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage.

6.5.4.3. Körpergewichte

Die Körpergewichte der Ratten wurden an Tag 1 vor der Applikation und an Tag 4, 8 und 15 ermittelt. Zusätzlich werden die gestorbenen Tiere, sofern sie nicht an einem regulären Wägetag starben, am Tag, an dem das Tier starb bzw. tot aufgefunden wurde, gewogen. Stirbt ein Tier, so wird das zuletzt ermittelte Gewicht am lebenden Tier mit einem "+"-Zeichen in den Körpergewichtstabellen versehen. Als Finalgewicht wird das zuletzt ermittelte Gewicht des am Ende der Nachbeobachtungszeit getöteten Tieres oder das Gewicht des toten Tieres aufgeführt. Stirbt ein Tier am 1. Versuchstag, so entfällt das Finalgewicht.

6.5.4.4. Sektion

Die Tiere wurden am Ende der Nachbeobachtungszeit durch Inhalation von Diethylether betäubt und getötet. Danach wurden sie, ebenso wie interkurrent gestorbene Tiere, pathologisch-anatomisch untersucht.

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
 Herstellung, Verwendung oder Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

6.5.5. LD50-Berechnung

Ist eine Berechnung der mittleren (medianen) letalen Dosis (LD50) möglich, so erfolgt sie rechnergestützt (HP 3000) nach BLISS (4,5) in einer von ROSIELLO et al. (8) und BAIRD et al. (3) beschriebenen Form.

Die approximative LD50 wird ohne Angaben über Steigung und Vertrauensbereich rechnergestützt abgeschätzt, und zwar dann, wenn im Mortalitätsbereich $>0\%$ $<100\%$ nur 2 Dosisgruppen eingesetzt werden konnten und mindestens ein 0% oder 100%-Wert vorliegt. Das Verfahren der Abschätzung wird analog der LD50-Berechnung rechnergestützt vorgenommen.

Ausführliche Angaben zum Berechnungsprogramm sind dem Bericht von PAULUHN zu entnehmen (7).

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Weitergabe
nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Verbreitung oder Weitergabe nur mit Erlaubung der Bayer AG gestattet

7. ERGEBNISSE7.1. Dosiswirkungstabelle (LD50)

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur akuten intraperitonealen Toxizität an der Ratte mit Angaben zur LD50 sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt. Die graphische Darstellung der LD50 der weiblichen Tiere befindet sich auf Seite 23 im Anhang.

Tabelle 1:

Dosis (mg/kg Kgw.)	Toxikol. Ergebnis*	Dauer der Symptome	Todes- zeitpunkt	Morta- lität(%)
Dose (mg/kg b.w.)	Toxicol. results*	Duration of signs	Time of death	Morta- lity(%)
Ratte/rat - männlich/male				
10.0**	0/ 0/ 5	--	--	0
100.0**	0/ 5/ 5	7'-3h00'	--	0
355.0**	0/ 5/ 5	4'-5d	--	0
400.0**	0/ 5/ 5	5'-4d	--	0
450.0**	0/ 5/ 5	7'-15d	--	0
500.0**	3/ 5/ 5	6'-15d	1d-6d	60
800.0**	5/ 5/ 5	4'-3d	2d-3d	100

LD50 > 450 mg/kg Kgw (mg/kg b.w.) < 500 mg/kg Kgw. (mg/kg b.w.)

Ratte/rat - weiblich/female				
10.0**	0/ 0/ 5	--	--	0
100.0	0/ 5/ 5	6'-1h15'	--	0
500.0	1/ 5/ 5	6'-4d	4d	20
800.0	4/ 5/ 5	5'-3d	2d-3d	80
1000.0	5/ 5/ 5	4'-2d	2d	100

Approximative LD50= 632 mg/kg Kgw. (mg/kg b.w.)

- *: 1. Zahl = Anzahl der gestorbenen Tiere
2. Zahl = Anzahl der Tiere mit Symptomen
3. Zahl = Anzahl der eingesetzten Tiere
**: Dosis für die LD50-Berechnung nicht relevant

- *: 1st figure = number of dead animals
2nd figure = number of animals with symptoms
3rd figure = number of animals in the group
**: dose for the calculation of the LD50 not essential

7.2. Klinische Befunde

Nach 100 mg/kg Kgw. zeigten männliche und weibliche Tiere Apathie und erschwerte Atmung. Bei den männlichen Tieren waren zusätzlich verminderte Motilität, taumelnder Gang und Schläffheit zu beobachten. Diese Symptome waren bei den Weibchen erst in höheren Dosierungen festzustellen. Bei beiden Geschlechtern kamen in höheren Dosierungen gestäubtes Fell, geringe oder keine Reflexe, Seiten- oder Bauchlage, Verkrampfung, zeitweise Zuckungen, gestreckte Extremitäten und Tränenfluß hinzu. Vereinzelt traten auch verengte Lidspalten, weicher Kot, vermehrte Urinausscheidung, dunkel verfärbter Urin, Abmagerung, gespreizte hintere Extremitäten und eine matte, zum Teil auch trockene Hornhaut auf. Bei jeweils einem Tier konnten Rückenlage und eine blutige Schnauze (Tier Nr.52), Blässe, rote Tränen, rotverkrustete Augenlider und eine matte, vorgestülpte Hornhaut am linken Auge (Tier Nr.10) und kein Kot im Käfig (Tier Nr.56) beobachtet werden. Die überwiegend bis zu mittelstark ausgeprägten Symptome traten zum Teil kurz nach der Applikation auf und dauerten bei den männlichen Tieren mit Ausnahme von Tier Nr.10 und 56, welche bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (15. Versuchstag) Veränderungen an der Hornhaut zeigten, maximal bis zum 11. Versuchstag und bei den weiblichen Tieren maximal bis zum 4. Tag an. Bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit war bei Tier Nr.10 die Hornhaut des linken Auges vorgestülpt und matt, bei Tier Nr.56 war die Hornhaut matt. Die erwähnten Augenbefunde sind als sekundäre Folge der Seitenlage und der verminderten Reflexe zu werten. Hierbei trocknet die Hornhaut wegen der fehlenden Lidbewegungen aus und es können, wegen Seitenlage, oberflächliche Schäden an Augen auftreten.

Symptomlos wurde die Dosierung von 10 mg/kg Kgw. von männlichen und weiblichen Tieren vertragen.

Gruppenbefunde, siehe Seite 24 bis 28 im Anhang, tierindividuelle Befunde, siehe Seite 29 bis 39 im Anhang.

7.3. Körpergewichte

Eine Beeinflussung der Körpergewichte im Verlauf der Nachbeobachtungszeit war bei männlichen Tieren ab einer Dosierung von 355 mg/kg Kgw. und bei weiblichen Tieren ab einer Dosierung von 500 mg/kg Kgw. festzustellen. Bei den Weibchen traten in den Dosierungen 10 und 100 mg/kg Kgw. vereinzelt leichte Gewichtsabnahmen bzw. Verzögerungen in der Körpergewichtsentwicklung auf.

Einzel- und Mittelwerte, siehe Seite 40 bis 43 im Anhang.

Vertraulich
Eigentum der Firma Bayer AG
Einschließl. Vermerk oder
Gabe nur mit Erlaubnis der
Bayer AG gestattet

A

7.4. Pathologisch-anatomische Befunde

- Tiere, gestorben während der Nachbeobachtungszeit:
 Lunge gebläht, fleckig, vereinzelt Flüssigkeit in der Lunge; hellbeige oder gelb-beige (Tier Nr.50), bis ca. 0,4 x 1,0 cm große Ablagerungen auf den Bauchorganen und dem Bauchfell, vereinzelt nur auf dem Bauchfell; Leber Läppchenzeichnung, blaß, fleckig, mit einigen hellen, bis ca. 0,3 x 0,3 cm großen Bezirken, Schnittfläche: hell (Tier Nr.21); vereinzelt Milz fleckig, blaß oder dunkel, leicht geschwollen (Tier Nr.17); Nieren blaß, vereinzelt fleckig; vereinzelt Magen gebläht, mit dunklem, flüssigem oder etwas dunklem, schleimigem (Tier Nr.15) Inhalt oder mit etwas Futterbrei (Tier Nr.9) gefüllt; Vormagen prall mit Futter gefüllt (Tier Nr.7); Drüsenmagen vereinzelt mit dunklem, schleimigem, dunklem, flüssigem (Tier Nr.22) oder dunklem (Tier Nr.25) Inhalt, vereinzelt mit ulkus-ähnlichen Herden; Dünndarm vereinzelt leer oder mit dunklem, gelbem oder rotem (Tier Nr.7), schleimigem Inhalt; Inhalt des Caecums vereinzelt fest, dunkel (Tier Nr.7); Colon vereinzelt leer; Fettgewebe am Nebenhoden rot (Tier Nr.7), Hoden dunkelviolett, Schnittfläche: dunkelviolett (Tier Nr.7); Blase mit dunkler Flüssigkeit (Tier Nr.25), dunklem Urin (Tier Nr.17) oder prall mit Urin (Tier Nr.19) gefüllt.

- Tiere, getötet am Ende der Nachbeobachtungszeit:

Bei männlichen Tieren ab der Dosierung von 355 mg/kg Kgw.:
 Milz stellenweise mit weißlicher Oberfläche (Tier Nr.10);
 Leber: der mittlere und/oder der linke seitliche Leberlappen stellenweise mit weißlicher Oberfläche, der mittlere und der linke seitliche Leberlappen miteinander verwachsen (Tier Nr.56), auf dem linken seitlichen Leberlappen vereinzelt 0,2 x 0,2 cm große, helle Bezirke, Schnittfläche: leberfarben (Tier Nr.57) bzw. mit einigen hellbeigen, ca. 0,4 x 0,4 cm großen Bezirken auf der Oberfläche, Schnittfläche: leberfarben (Tier Nr.10), leicht geschwollen (Tier Nr.10).

Bei weiblichen Tieren keine Hinweise auf prüfmusterbedingte, makroskopisch erkennbare Organschädigungen.

Individuelle Sektionsbefunde, siehe Seite 44 bis 51 im Anhang.

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
 Nach dem Verfall der
 GDB auf die
 Bayer AG gestattet

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Weiter-
gabe nur mit Genehmigung der
Bayer AG gestattet

8. DISKUSSION UND BEWERTUNG

An männlichen und weiblichen Ratten wurde das Prüfmuster SXX 0665 auf seine akute intraperitoneale Toxizität untersucht. Es wurde eine LD50 von >450 <500 mg/kg Kgw. für männliche und eine approximative LD50 von 632 mg/kg Kgw. für weibliche Ratten festgestellt.

Die beobachteten Symptome (Motilitäts- und Atmungsstörungen, gesträubtes Fell, Schläffheit, taumelnder Gang, geringe oder keine Reflexe, Seiten- oder Bauchlage, Verkrampfung, zeitweise Zuckungen, gestreckte Extremitäten, Tränenfluß) waren vorwiegend bis zu mittelstark ausgeprägt, traten zum Teil kurz nach der Applikation auf und dauerten bei den männlichen Tieren maximal bis zum 11. Versuchstag und bei den weiblichen Tieren maximal bis zum 4. Tag an. Symptomlos wurde die Dosierung von 10 mg/kg Kgw. von männlichen und weiblichen Tieren vertragen.

Somit erwies sich das Prüfmuster SXX 0665 nach akuter intraperitonealer Applikation an Ratten als leicht toxisch.

9. — LITERATUR —

1. Third Addendum to the 1981 OECD Guidelines for Testing of Chemicals, OECD Publication Service, Paris 1987.
2. Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision F, Hazard Evaluation: Human and Domestic Animals, Series 81-1 Acute Oral Toxicity Study (Revised Edition, November 1984), U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C., 20460, National Technical Information Service, US Department of Commerce, Springfield, VA. 22161.
3. BAIRD, J.B. und R.L. BALSTER
Analysis of Nominal Dose-Effect Data with an Advanced Programmable Calculator.
Neurobehavior.Tox. 1, 73-77 (1979).
4. BLISS, C.I.
The calculation of the dosage-mortality curve.
Ann.Appl.Biol. 22, 134 (1935).
5. BLISS, C.I.
The determination of the dosage-mortality curve from small numbers.
Q.J. Pharm. Pharmacol. 11, 192-216 (1938).
6. MEISTER, G.
Versuchstierkäfige für die Haltung und die Zucht von Kleinnagern.
Zschr. Versuchstierkunde 7, 144-153 (1965).
7. PAULUHN, J.
Über die computergestützte Abschätzung der LD50/LC50.
BAYER AG Bericht-Nr.: 11835 (1983).
8. ROSIELLO, A.P., J.M. ESSIGMANN und G.N. WOGAN.
Rapid and accurate determination of the median lethal dose (LD50) and its error with a small computer.
J.Toxicol. Environ. Health 3, 797-809 (1977).
9. SPIEGEL, A. und R. GÖNNERT
Neue Käfige für Mäuse und Ratten.
Zschr. Versuchstierkunde 1, 38-46 (1961).
10. Trinkwasserverordnung vom 22.5.1986, Bundesgesetzblatt Nr.22 Jahrgang 1986, ausgegeben am 28.5.1986, Seite 760-773.

Vertraulich
Eigentum der Firma Bayer AG
Verwendung oder Weitergabe
nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet

VertraulichEigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Weiter-
gabe nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet10. — ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

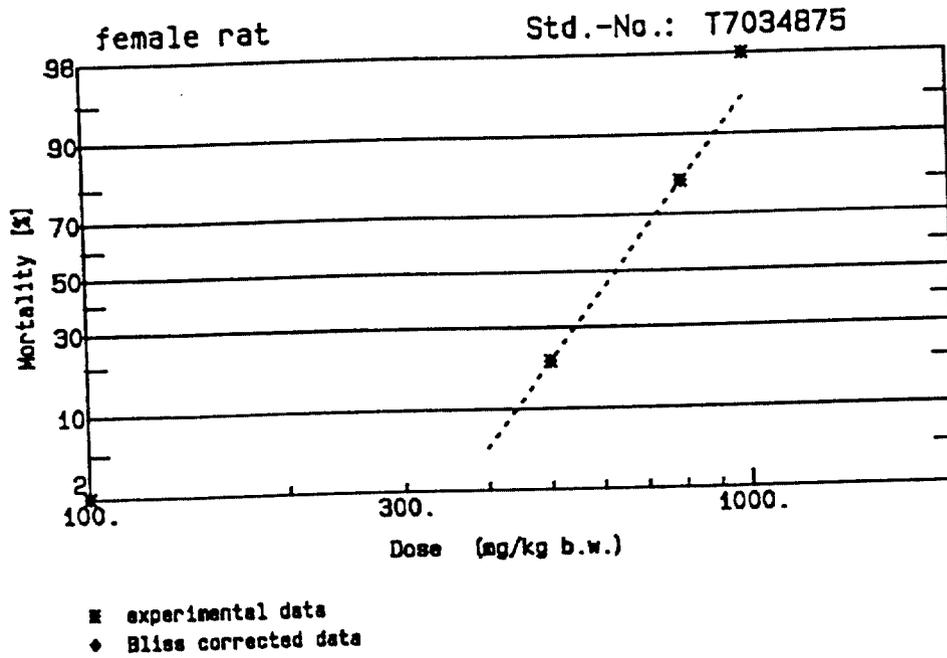
Kgw./b.w.	Körpergewicht/ body weight
Nr./no.	Nummer/ number
Toxikol./toxicol.	Toxikologisch/ toxicological
o.b.B./n.o.e.	ohne besonderen Befund/ no observed effects
Fig.	Figure/ Abbildung
z.B.	zum Beispiel/ for example
etc.	et cetera
vorl.	vorläufig/ preliminary
contd.	continued/ fortgesetzt
cont.	continuation/ Fortsetzung
d.h.	das heißt/ that is
bzw.	beziehungsweise/ respectively
ca.	circa/ approximately

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Verwertung oder Weiter-
gabe nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet

11. ANHANG/ANNEX11.1 Graphische Darstellung der LD50

Abbildung 1: Akute intraperitoneale Toxizität/
Fig. 1: Acute intraperitoneal toxicity



A

11.2. CLINICAL FINDINGS / KLINISCHE BEFUNDE**Vertraulich**

Eligium der Firma Bayer AG
 Benutzung, Nachverwertung oder Weiter-
 gabe ohne schriftliche Erlaubnis der
 Bayer AG gestattet

GROUP INCIDENCES / GRUPPENINZIDENZEN

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose Dosis	Symptom	NOA* Anz.	Duration Dauer	Int.
Test article/Prüfmuster: SXX 0665				
male animals / männliche Tiere				
10	No abnormal findings / ohne Befund			
mg/kg				
100	apathy / Apathie	5	7' - 3h	2
mg/kg	decreased motility / verminderte Motilität	2	15' - 51'	1
	staggering gait / taumelnder Gang	3	7' - 51'	2
	atony / Schläffheit	2	10' - 51'	1
	labored breathing / erschwerte Atmung	3	8' - 1h15	1
355	piloerection / gesträubtes Fell	4	5h15 - 4d	2
mg/kg	emaciation / Abmagerung	2	4d - 4d	2
	apathy / Apathie	5	4' - 5d	3
	decreased motility / verminderte Motilität	4	6' - 3d	3
	poor reflexes / geringe Reflexe	4	1h15 - 3d	2
	staggering gait / taumelnder Gang	4	9' - 4h	2
	staggering gait / taumelnder Gang	1	3d - 3d	2
	lying on the side / Seitenlage	3	4h - 2d	
	Prostration / Bauchlage	2	4h - 2d	
	atony / Schläffheit	3	9' - 2d	2
	labored breathing / erschwerte Atmung	5	4' - 3d	2
	soft feces / weicher Kot	3	19' - 3d	2
	narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	1	17' - 45'	2
	lacrimation / Tränenfluß	1	2d - 2d	1
	splayed hind legs / gespreizte hintere Extremitäten	2	4h - 2d	
	no reflexes / keine Reflexe	3	4h - 2d	
	temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	1	3h15 - 1d	1
	stretched legs / gestreckte Extremitäten	3	2h15 - 2d	
400	piloerection / gesträubtes Fell	5	2h15 - 4d	2
mg/kg	apathy / Apathie	5	5' - 4d	2
	decreased motility / verminderte Motilität	5	7' - 3d	3
	poor reflexes / geringe Reflexe	4	40' - 3d	2
	staggering gait / taumelnder Gang	5	20' - 3d	3
	lying on the side / Seitenlage	1	3h15 - 1d	
	Prostration / Bauchlage	1	6h30 - 1d	
	spasmodic state / Verkrampfung	3	1h45 - 2d	1
	atony / Schläffheit	5	20' - 3d	2
	labored breathing / erschwerte Atmung	5	5' - 3d	2
contd	soft feces / weicher Kot	2	41' - 2d	2

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark
 * NOA/Anz. = Number of animals showing symptom / Anzahl der Tiere mit dem Symptom

Printing date/Druckdatum: 08.03.1991

Dose Dosis	Symptom _____	NOA* Anz.	Duration Dauer	Int. _____
Test article/Prüfmuster: SXX 0665				
male animals / männliche Tiere				
Vertraulich				
Eigentum der Firma Bayer AG Benutzung, Modifikation oder Weitergabe nur mit Genehmigung der Bayer AG gestattet				
400 mg/kg	lacrimation / Tränenfluß	1	2d - 2d	1
	lying on the back / Rückenlage	1	2h45 - 3h15	
cont.	bloody snout / blutige Schnauze	1	3d - 3d	2
	splayed hind legs / gespreizte hintere Extremitäten	1	2d - 2d	
	no reflexes / keine Reflexe	2	2h45 - 2d	
	stretched legs / gestreckte Extremitäten	3	1h45 - 1d	
450 mg/kg	piloerection / gesträubtes Fell	2	5h30 - 5d	2
	emaciation / Abmagerung	1	5d - 6d	2
	apathy / Apathie	5	7' - 10d	3
	decreased motility / verminderte Motilität	2	7' - 4d	3
	poor reflexes / geringe Reflexe	2	1h30 - 4h	2
	poor reflexes / geringe Reflexe	2	3d - 5d	3
	staggering gait / taumelnder Gang	2	7' - 2h30	2
	lying on the side / Seitenlage	2	2h30 - 2d	
	Prostration / Bauchlage	2	4h - 3d	
	spasmodic state / Verkrampfung	2	1h30 - 7h15	1
	atony / Schläffheit	2	11' - 1h45	2
	atony / Schläffheit	2	5h30 - 2d	2
	labored breathing / erschwerte Atmung	3	7' - 5d	2
	soft feces / weicher Kot	1	3d - 4d	2
	cornea dim / Hornhaut matt	1	7d - SE	2
	cornea dim, dry / Hornhaut matt, trocken	1	5d - 6d	2
	temporary splayed hind legs / zeitweise gespreizte hintere Extremitäten	1	4d - 4d	
	no feces in the cage / kein Kot im Käfig	1	3d - 3d	
	splayed hind legs / gespreizte hintere Extremitäten	1	2d - 2d	
	no reflexes / keine Reflexe	2	2h30 - 3d	
	stretched legs / gestreckte Extremitäten	2	1h30 - 7h15	
500 mg/kg	animal died / Tier gestorben	3	1d - 6d	
	piloerection / gesträubtes Fell	4	4h45 - 11d	2
	pallor / Blässe	1	5d - 9d	2
	emaciation / Abmagerung	1	6d - 9d	2
	apathy / Apathie	5	6' - 11d	3
	decreased motility / verminderte Motilität	5	8' - 1h30	2
	decreased motility / verminderte Motilität	2	4d - 6d	3
	poor reflexes / geringe Reflexe	4	1h - 1h30	2
	poor reflexes / geringe Reflexe	1	5d - 5d	2
	staggering gait / taumelnder Gang	4	8' - 1h30	3
	lying on the side / Seitenlage	4	1h - 6d	
	Prostration / Bauchlage	2	27' - 40'	
	spasmodic state / Verkrampfung	1	5d - 6d	2
	atony / Schläffheit	4	11' - 5d	2
	labored breathing / erschwerte Atmung	5	7' - 6d	3
	narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	3	27' - 3h30	2
	red tears / rote Tränen	1	6d - 6d	1
	left eye: protrusion of the cornea, cornea dim / linkes Auge: Hornhaut vorgestülpt, matt	1	12d - SE	
contd	cornea dim / Hornhaut matt	1	6d - 11d	

Int. = intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark

* NOA/Anz. = Number of animals showing symptom / Anzahl der Tiere mit dem Symptom

SE = Finding present at end of study or at death of last animal / Symptom am Studienende oder bei Tod des letzten Tieres noch vorhanden

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose	Symptom	NOA*	Duration	Int.
Dosis	_____	Anz.	Dauer	_____

Test article/Prüfmuster: SXX 0665

male animals / männliche Tiere

500	cornea dim, dry / Hornhaut matt, trocken	2	5d - 6d	
mg/kg	red incrusted eyelids / rotverkrustete Augenränder	1	5d - 6d	
cont.	temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	1	4d - 4d	2
	no reflexes / keine Reflexe	4	1h30 - 6d	
	temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	3	1h - 4h45	1
	stretched legs / gestreckte Extremitäten	4	1h - 1h30	
	stretched legs / gestreckte Extremitäten	2	3h30 - 4h45	
800	animal died / Tier gestorben	5	2d - 3d	
mg/kg	piloerection / gesträubtes Fell	5	1h45 - 3d	2
	apathy / Apathie	5	4' - 3d	2
	decreased motility / verminderte Motilität	5	4' - 1h45	3
	poor reflexes / geringe Reflexe	5	12' - 1h45	2
	staggering gait / taumelnder Gang	5	4' - 1h45	2
	lying on the side / Seitenlage	4	1h15 - 2d	
	Prostration / Bauchlage	1	1h45 - 3d	
	spasmodic state / Verkrampfung	4	49' - 3h	2
	atony / Schläffheit	5	6' - 3d	2
	labored breathing / erschwerte Atmung	5	4' - 3d	2
	narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	3	8' - 1d	2
	lacrimation / Tränenfluß	5	2d - 3d	1
	dark discolored urine / Urin dunkel verfärbt	1	2d - 2d	
	no reflexes / keine Reflexe	5	1h45 - 3d	
	temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	2	49' - 6h45	1
	stretched legs / gestreckte Extremitäten	5	49' - 3h	

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
 Besondere Verwertung oder Weitergabe nur mit Genehmigung der Bayer AG gestattet

Int. = intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark
 * NOA/Anz. = Number of animals showing symptom / Anzahl der Tiere mit dem Symptom

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose Dosis	Symptom _____	NOA* Anz.	Duration Dauer	Int.
---------------	------------------	--------------	-------------------	------

Test article/Prüfmuster: SXX 0665

female animals / weibliche Tiere

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Bayer und Vertriebsunternehmen
gabe nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet

10 No abnormal findings / ohne Befund
mg/kg100 apathy / Apathie
mg/kg labored breathing / erschwerte Atmung5 6' - 1h15 2
3 12' - 1h15 1

500 animal died / Tier gestorben	1	4d -	
mg/kg piloerection / gesträubtes Fell	2	2h - 4d	2
apathy / Apathie	5	6' - 4d	3
decreased motility / verminderte Motilität	2	6' - 4d	3
poor reflexes / geringe Reflexe	2	1h - 2d	3
staggering gait / taumelnder Gang	2	6' - 3d	3
lying on the side / Seitenlage	1	2h45 - 1d	
spasmodic state / Verkrampfung	1	4d - 4d	2
atony / Schläffheit	2	12' - 3d	2
labored breathing / erschwerte Atmung	2	6' - 4d	3
increased excretion of urine / vermehrte Urinausscheidung	5	2d - 3d	2
narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	1	1h30 - 4h30	2
splayed hind legs / gespreizte hintere Extremitäten	1	2d - 4d	
no reflexes / keine Reflexe	1	2h45 - 1d	
no reflexes / keine Reflexe	1	3d - 4d	
stretched legs / gestreckte Extremitäten	1	2h - 4h30	

800 animal died / Tier gestorben	4	2d - 3d	
mg/kg piloerection / gesträubtes Fell	4	51' - 3d	2
apathy / Apathie	5	5' - 3d	2
decreased motility / verminderte Motilität	4	9' - 2h45	3
poor reflexes / geringe Reflexe	1	51' - 2h45	2
staggering gait / taumelnder Gang	4	5' - 1h45	2
lying on the side / Seitenlage	3	1h45 - 3d	
Prostration / Bauchlage	1	1h45 - 3d	
spasmodic state / Verkrampfung	4	33' - 6h15	2
atony / Schläffheit	4	15' - 3d	2
labored breathing / erschwerte Atmung	4	5' - 3d	2
narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	1	1h45 - 2h45	2
lacrimation / Tränenfluß	3	2d - 3d	1
dark discolored urine / Urin dunkel verfärbt	1	2d - 2d	
no reflexes / keine Reflexe	4	1h45 - 3d	
temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	2	53' - 1d	2
stretched legs / gestreckte Extremitäten	4	33' - 1d	

Int.= intensity/intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark
* NOA/Anz. = Number of animals showing symptom / Anzahl der Tiere mit dem Symptom

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose Dosis	Symptom _____	NOA* Anz.	Duration Dauer	Int. _____
---------------	------------------	--------------	-------------------	---------------

Test article/Prüfmuster: SXX 0665

female animals / weibliche Tiere

1000 mg/kg	animal died / Tier gestorben	5	2d -	
	piloerection / gestäubtes Fell	5	5h15 - 2d	2
	apathy / Apathie	5	4' - 2d	2
	decreased motility / verminderte Motilität	5	6' - 2h15	3
	poor reflexes / geringe Reflexe	4	41' - 1h15	2
	staggering gait / taumelnder Gang	5	6' - 2h15	2
	lying on the side / Seitenlage	4	1h15 - 2d	
	Prostration / Bauchlage	1	1h15 - 2d	
	atony / Schlaffheit	5	8' - 2d	2
	labored breathing / erschwerte Atmung	5	4' - 2d	2
	lacrimation / Tränenfluß	5	2d - 2d	1
	dark discolored urine / Urin dunkel verfärbt	1	2d - 2d	
	no reflexes / keine Reflexe	5	1h15 - 2d	
	temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	2	52' - 5h15	1
	stretched legs / gestreckte Extremitäten	5	52' - 5h15	

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
 Schutz nach Marken- oder Patentrecht
 kann durch den Einsatz dieses
 Bayer AG gestiftet

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark
 * NOA/Anz. = Number of animals showing symptom / Anzahl der Tiere mit dem Symptom

INDIVIDUAL ANIMAL SYMPTOMS / TIERINDIVIDUELLE SYMPTOME

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.
---------------	----------------	---------	-------------------	------

Test article/Prüfmuster: SXX 0665

male animals / männliche Tiere

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
 Reproduktion, Vervielfältigung oder Verbreitung
 ohne schriftliche Genehmigung der
 Bayer AG gestattet

10 mg/kg	36	No abnormal findings / ohne Befund		
	37	No abnormal findings / ohne Befund		
	38	No abnormal findings / ohne Befund		
	39	No abnormal findings / ohne Befund		
	40	No abnormal findings / ohne Befund		
100 mg/kg	26	apathy / Apathie	8' - 3h	2
		decreased motility / verminderte Motilität	16' - 51'	1
		staggering gait / taumelnder Gang	8' - 51'	1
		atony / Schläffheit	10' - 51'	1
	27	labored breathing / erschwerte Atmung	10' - 1h15	1
		apathy / Apathie	7' - 1h15	2
	28	staggering gait / taumelnder Gang	7' - 50'	1
		apathy / Apathie	7' - 3h	2
	29	decreased motility / verminderte Motilität	15' - 50'	1
		staggering gait / taumelnder Gang	7' - 50'	2
atony / Schläffheit		15' - 50'	1	
labored breathing / erschwerte Atmung		9' - 1h15	1	
30	apathy / Apathie	8' - 1h15	2	
	labored breathing / erschwerte Atmung	8' - 1h15	1	
355 mg/kg	41	piloerection / gesträubtes Fell	5h15 - 3d	2
		apathy / Apathie	7' - 4d	3
		decreased motility / verminderte Motilität	10' - 2d	3
		poor reflexes / geringe Reflexe	1h30 - 2d	2
		staggering gait / taumelnder Gang	10' - 4h	2
		atony / Schläffheit	10' - 2d	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	7' - 2d	2
		narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	17' - 45'	2
		splayed hind legs / gespreizte hintere Extremitäten	4h - 1d	

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose	Animal	Symptom	Duration	Int.
Dosis	Tier		Dauer	

Test article/Prüfmuster: SXX 0665

male animals / männliche Tiere

355 mg/kg	42	piloerection / gesträubtes Fell	5h15 - 4d	2
		emaciation / Abmagerung	4d - 4d	2
		apathy / Apathie	6' - 5d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	6' - 2d	3
		poor reflexes / geringe Reflexe	1h15 - 2d	2
		staggering gait / taumelnder Gang	9' - 3h15	2
		lying on the side / Seitenlage	4h - 1d	
		atony / Schlaffheit	9' - 2h15	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	6' - 2d	2
		soft feces / weicher Kot	2d - 2d	2
		no reflexes / keine Reflexe	4h - 1d	
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	3h15 - 1d	1
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	2h15 - 2d	
43	apathy / Apathie	labored breathing / erschwerte Atmung	16' - 1h15	1
			16' - 1h15	1
44	piloerection / gesträubtes Fell	emaciation / Abmagerung	5h15 - 4d	2
		apathy / Apathie	4d - 4d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	8' - 5d	2
		poor reflexes / geringe Reflexe	15' - 2d	3
		staggering gait / taumelnder Gang	1h15 - 2d	2
		lying on the side / Seitenlage	15' - 4h	2
		Prostration / Bauchlage	5h15 - 1d	
		atony / Schlaffheit	2d - 2d	
		labored breathing / erschwerte Atmung	15' - 4h	2
		soft feces / weicher Kot	8' - 3d	2
		splayed hind legs / gespreizte hintere Extremitäten	2d - 2d	2
		no reflexes / keine Reflexe	2d - 2d	
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	6h45 - 2d	
45	piloerection / gesträubtes Fell	apathy / Apathie	5h15 - 4d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	4' - 5d	3
		poor reflexes / geringe Reflexe	14' - 3d	3
		poor reflexes / geringe Reflexe	1h15 - 4h	2
		staggering gait / taumelnder Gang	3d - 3d	2
		staggering gait / taumelnder Gang	14' - 4h	2
		lying on the side / Seitenlage	3d - 3d	2
		Prostration / Bauchlage	2d - 2d	
		labored breathing / erschwerte Atmung	4h - 1d	
		soft feces / weicher Kot	4' - 3d	2
		lacrimation / Tränenfluß	19' - 3d	2
		no reflexes / keine Reflexe	2d - 2d	1
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	4h - 2d	
		2h15 - 2d		

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
 Besondere Anweisung:
 gabe nur mit Erlaubnis der
 Bayer AG gestattet

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.
<u>Vertraulich</u>				
Test article/Prüfmuster: SXX 0665				
male animals / männliche Tiere				
Eigentum der Firma Bayer AG Benutzung, Vervielfältigung oder Verbreitung ganz oder teilweise ist ohne Genehmigung der Bayer AG gestattet				
400 mg/kg	51	piloerection / gesträubtes Fell apathy / Apathie decreased motility / verminderte Motilität staggering gait / taumelnder Gang atony / Schläffheit labored breathing / erschwerte Atmung soft feces / weicher Kot	2h15 - 1d 6' - 2d 9' - 1d 23' - 6h45 23' - 3h15 6' - 2d 41' - 1d	1 2 2 2 2 2 2
	52	piloerection / gesträubtes Fell apathy / Apathie decreased motility / verminderte Motilität poor reflexes / geringe Reflexe poor reflexes / geringe Reflexe staggering gait / taumelnder Gang staggering gait / taumelnder Gang lying on the side / Seitenlage spasmodic state / Verkrampfung atony / Schläffheit labored breathing / erschwerte Atmung soft feces / weicher Kot lacrimation / Tränenfluß lying on the back / Rückenlage bloody snout / blutige Schnauze splayed hind legs / gespreizte hintere Extremitäten no reflexes / keine Reflexe stretched legs / gestreckte Extremitäten	2d - 4d 5' - 4d 8' - 3d 40' - 2h45 3d - 3d 22' - 1h45 3d - 3d 3h15 - 1d 1h45 - 2d 22' - 3d 5' - 3d 2d - 2d 2d - 2d 2h45 - 3h15 3d - 3d 2d - 2d 2h45 - 2d 1h45 - 1d	2 2 3 2 2 2 2 1 2 2 2 1 2 2 2 2
	53	piloerection / gesträubtes Fell apathy / Apathie decreased motility / verminderte Motilität poor reflexes / geringe Reflexe staggering gait / taumelnder Gang Prostration / Bauchlage atony / Schläffheit labored breathing / erschwerte Atmung	2d - 2d 7' - 3d 7' - 2d 1h15 - 2d 21' - 2d 6h30 - 1d 21' - 1d 7' - 2d	1 2 3 2 3 1 2 2
	54	piloerection / gesträubtes Fell apathy / Apathie decreased motility / verminderte Motilität poor reflexes / geringe Reflexe staggering gait / taumelnder Gang spasmodic state / Verkrampfung atony / Schläffheit labored breathing / erschwerte Atmung no reflexes / keine Reflexe stretched legs / gestreckte Extremitäten	2d - 3d 7' - 4d 10' - 3d 2h15 - 2d 21' - 2d 6h30 - 1d 21' - 5h30 7' - 2d 6h30 - 1d 5h30 - 1d	2 2 3 2 3 1 2 2 1 2
	55	piloerection / gesträubtes Fell apathy / Apathie decreased motility / verminderte Motilität poor reflexes / geringe Reflexe staggering gait / taumelnder Gang spasmodic state / Verkrampfung atony / Schläffheit labored breathing / erschwerte Atmung stretched legs / gestreckte Extremitäten	2d - 3d 9' - 3d 9' - 2d 3h15 - 2d 20' - 2d 2h15 - 1d 20' - 2h15 9' - 2d 2h15 - 6h30	2 2 3 2 3 1 2 2 2

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark
SE = Finding still present at necropsy / Symptom bei Sektion noch vorhanden

Printing date/Druckdatum: 08.03.1991

Dose	Animal	Symptom	Duration	Int.
Dosis	Tier		Dauer	---

Test article/Prüfmuster: SXX 0665

male animals / männliche Tiere

450 mg/kg	56	piloerection / gesträubtes Fell	5h30 - 5d	2
		emaciation / Abmagerung	5d - 6d	2
		apathy / Apathie	7' - 10d	3
		decreased motility / verminderte Motilität	7' - 2h30	3
		poor reflexes / geringe Reflexe	1h30 - 2h30	2
		poor reflexes / geringe Reflexe	4d - 5d	2
		staggering gait / taumelnder Gang	7' - 2h30	2
		lying on the side / Seitenlage	2h30 - 5h30	
		Prostration / Bauchlage	5h30 - 3d	
		spasmodic state / Verkrampfung	1h30 - 5h30	1
		atony / Schläffheit	11' - 1h30	2
		atony / Schläffheit	5h30 - 2d	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	7' - 5d	2
		cornea dim / Hornhaut matt	7d - SE	2
		cornea dim, dry / Hornhaut matt, trocken	5d - 6d	2
		temporary splayed hind legs / zeitweise gespreizte hintere Extremitäten	4d - 4d	
		no feces in the cage / kein Kot im Käfig	3d - 3d	
		no reflexes / keine Reflexe	2h30 - 3d	
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	1h30 - 5h30	
		57	56	piloerection / gesträubtes Fell
apathy / Apathie	7' - 5d			3
decreased motility / verminderte Motilität	11' - 4d			3
poor reflexes / geringe Reflexe	1h45 - 4h			2
poor reflexes / geringe Reflexe	3d - 3d			3
staggering gait / taumelnder Gang	11' - 2h30			2
lying on the side / Seitenlage	5h30 - 2d			
Prostration / Bauchlage	4h - 5h30			
spasmodic state / Verkrampfung	1h45 - 7h15			1
atony / Schläffheit	15' - 1h45			2
atony / Schläffheit	7h15 - 2d			2
labored breathing / erschwerte Atmung	7' - 4d			2
soft feces / weicher Kot	3d - 4d			2
splayed hind legs / gespreizte hintere Extremitäten	2d - 2d			
no reflexes / keine Reflexe	4h - 2d			
stretched legs / gestreckte Extremitäten	1h45 - 7h15			
58	56	apathy / Apathie	14' - 4h	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	14' - 2h30	1
59	56	apathy / Apathie	9' - 4h	2
60	56	apathy / Apathie	9' - 4h	2

Vertraulich

Produkt der Firma Bayer AG
 ausschließlich für den Gebrauch oder Verkauf
 ohne die Genehmigung der
 Bayer AG gestattet

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark
 SE = Finding still present at necropsy / Symptom bei Sektion noch vorhanden

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.		
Test article/Prüfmuster: SXX 0665		<u>Vertraulich</u>				
male animals / männliche Tiere		Eigentum der Firma Bayer AG Forschungszentrum Veterinärmedizin Dieses Tier ist ausschließlich für Bayer AG bestimmt				
500 mg/kg	6	apathy / Apathie	9' - 1h30	2		
		decreased motility / verminderte Motilität	14' - 1h	2		
		labored breathing / erschwerte Atmung	14' - 1h30	1		
	7	animal died / Tier gestorben	6d -			
		piloerection / gesträubtes Fell	4h45 - 6d	2		
		apathy / Apathie	9' - 6d	3		
		decreased motility / verminderte Motilität	14' - 1h30	2		
		decreased motility / verminderte Motilität	5d - 5d	3		
		poor reflexes / geringe Reflexe	1h - 1h30	2		
		staggering gait / taumelnder Gang	9' - 1h30	3		
		lying on the side / Seitenlage	1h30 - 6d			
		spasmodic state / Verkrampfung	5d - 6d	2		
		atony / Schläffheit	14' - 5d	2		
		labored breathing / erschwerte Atmung	14' - 6d	3		
		narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	1h30 - 3h30	2		
		cornea dim, dry / Hornhaut matt, trocken	5d - 6d			
		no reflexes / keine Reflexe	1h30 - 6d			
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	1h30 - 2h30	1		
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	1h - 1h30			
			8	animal died / Tier gestorben	4d -	
				piloerection / gesträubtes Fell	4h45 - 4d	2
				apathy / Apathie	8' - 4d	3
				decreased motility / verminderte Motilität	8' - 1h	2
poor reflexes / geringe Reflexe	1h - 1h30			2		
staggering gait / taumelnder Gang	8' - 1h			3		
lying on the side / Seitenlage	1h - 4d					
Prostration / Bauchlage	29' - 40'					
atony / Schläffheit	13' - 3d			2		
labored breathing / erschwerte Atmung	8' - 4d			2		
narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	29' - 40'			2		
temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	4d - 4d			2		
no reflexes / keine Reflexe	1h30 - 4d					
temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	2h30 - 4h45			1		
stretched legs / gestreckte Extremitäten	1h - 1h30					
stretched legs / gestreckte Extremitäten	3h30 - 4h45					
	9			animal died / Tier gestorben	1d -	
		piloerection / gesträubtes Fell	4h45 - 1d	2		
		apathy / Apathie	7' - 1d	2		
		decreased motility / verminderte Motilität	12' - 1h30	2		
		poor reflexes / geringe Reflexe	1h - 1h30	2		
		staggering gait / taumelnder Gang	12' - 1h30	3		
		lying on the side / Seitenlage	1h30 - 1d			
		atony / Schläffheit	12' - 1d	2		
		labored breathing / erschwerte Atmung	7' - 1d	2		
		no reflexes / keine Reflexe	1h30 - 1d			
stretched legs / gestreckte Extremitäten	1h - 1h30					

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark
SE = Finding still present at necropsy / Symptom bei Sektion noch vorhanden

Printing date/Druckdatum: 08.03.1991

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.	
Test article/Prüfmuster: SXX 0665		<u>Vertraulich</u>			
male animals / männliche Tiere		Eigentum der Firma Bayer AG Benutzung, Verwertung oder Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet			
500 mg/kg	10	piloerection / gesträubtes Fell	4h45 - 11d	2	
		pallor / Blässe	5d - 9d	2	
		emaciation / Abmagerung	6d - 9d	2	
		apathy / Apathie	6' - 11d	3	
		decreased motility / verminderte Motilität	11' - 1h30	2	
		decreased motility / verminderte Motilität	4d - 6d	3	
		poor reflexes / geringe Reflexe	1h - 1h30	2	
		poor reflexes / geringe Reflexe	5d - 5d	2	
		staggering gait / taumelnder Gang	11' - 1h30	2	
		lying on the side / Seitenlage	1h30 - 3d		
		Prostration / Bauchlage	27' - 38'		
		atony / Schläffheit	11' - 4d	2	
		labored breathing / erschwerte Atmung	11' - 6d	2	
		narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	27' - 38'	2	
		red tears / rote Tränen	6d - 6d	1	
		left eye: protrusion of the cornea, cornea dim / linkes Auge: Hornhaut vorgestülpt, matt	12d - SE		
		cornea dim / Hornhaut matt	6d - 11d		
		cornea dim, dry / Hornhaut matt, trocken	5d - 6d		
		red incrusted eyelids / rotverkrustete Augenränder	5d - 6d		
		no reflexes / keine Reflexe	1h30 - 4d		
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	1h - 2h15	1	
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	1h - 1h30		
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	3h30 - 4h45		
800 mg/kg	16	animal died / Tier gestorben	2d -		
		piloerection / gesträubtes Fell	1h45 - 2d	2	
		apathy / Apathie	4' - 2d	2	
		decreased motility / verminderte Motilität	4' - 1h45	3	
		poor reflexes / geringe Reflexe	13' - 1h45	2	
		staggering gait / taumelnder Gang	4' - 1h45	2	
		lying on the side / Seitenlage	1h45 - 2d		
		spasmodic state / Verkrampfung	1h45 - 3h	1	
		atony / Schläffheit	8' - 2d	2	
		labored breathing / erschwerte Atmung	4' - 2d	2	
	narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	8' - 1h45	2		
	lacrimation / Tränenfluß	2d - 2d	1		
	no reflexes / keine Reflexe	1h45 - 2d			
	stretched legs / gestreckte Extremitäten	1h45 - 3h			
	17	17	animal died / Tier gestorben	2d -	
			piloerection / gesträubtes Fell	2d - 2d	2
			apathy / Apathie	5' - 2d	2
decreased motility / verminderte Motilität			5' - 1h45	3	
poor reflexes / geringe Reflexe			26' - 1h45	2	
staggering gait / taumelnder Gang			5' - 1h15	2	
lying on the side / Seitenlage			1h45 - 2d		
spasmodic state / Verkrampfung			1h15 - 1h45	1	
atony / Schläffheit			12' - 2d	2	
labored breathing / erschwerte Atmung			5' - 2d	2	
narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	1h15 - 1h45	2			
lacrimation / Tränenfluß	2d - 2d	1			
dark discolored urine / Urin dunkel verfärbt	2d - 2d				
contd		no reflexes / keine Reflexe	1h45 - 2d		

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark
SE = Finding still present at necropsy / Symptom bei Sektion noch vorhanden

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose	Animal	Symptom	Duration	Int.
Dosis	Tier		Dauer	

Test article/Prüfmuster: SXX 0665

male animals / männliche Tiere

800 mg/kg cont.		stretched legs / gestreckte Extremitäten	1h15 - 1h45	
	18	animal died / Tier gestorben	2d -	
		piloerection / gesträubtes Fell	6h45 - 2d	2
		apathy / Apathie	5' - 2d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	7' - 1h15	3
		poor reflexes / geringe Reflexe	12' - 1h45	2
		staggering gait / taumelnder Gang	7' - 49'	2
		lying on the side / Seitenlage	1h15 - 2d	
		spasmodic state / Verkrampfung	49' - 1h45	2
		atony / Schläffheit	7' - 2d	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	7' - 2d	2
		narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	12' - 1d	2
		lacrimation / Tränenfluß	2d - 2d	1
		no reflexes / keine Reflexe	1h45 - 2d	
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	49' - 1h45	1
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	49' - 3h	
	19	animal died / Tier gestorben	2d -	
		piloerection / gesträubtes Fell	6h45 - 2d	2
		apathy / Apathie	4' - 2d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	6' - 1h15	3
		poor reflexes / geringe Reflexe	37' - 1h45	2
		staggering gait / taumelnder Gang	6' - 1h15	2
		lying on the side / Seitenlage	1h15 - 2d	
		atony / Schläffheit	6' - 2d	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	4' - 2d	2
		lacrimation / Tränenfluß	2d - 2d	1
		no reflexes / keine Reflexe	1h45 - 2d	
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	1h15 - 1h45	
	20	animal died / Tier gestorben	3d -	
		piloerection / gesträubtes Fell	2d - 3d	2
		apathy / Apathie	4' - 3d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	6' - 1h45	3
		poor reflexes / geringe Reflexe	37' - 1h45	2
		staggering gait / taumelnder Gang	6' - 1h45	2
		Prostration / Bauchlage	1h45 - 3d	
		spasmodic state / Verkrampfung	1h15 - 1h45	1
		atony / Schläffheit	6' - 3d	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	6' - 3d	2
		lacrimation / Tränenfluß	2d - 3d	1
		no reflexes / keine Reflexe	1h45 - 3d	
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	3h - 6h45	1
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	1h15 - 1h45	

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung, Verbreitung, Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark

A

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose	Animal	Symptom	Duration	Int.
Dosis	Tier		Dauer	

Test article/Prüfmuster: SXX 0665

female animals / weibliche Tiere

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
 Benutzung, Nachdruck oder Weitergabe
 ohne Genehmigung der Bayer AG gestattet

10 mg/kg	31	No abnormal findings / ohne Befund		
	32	No abnormal findings / ohne Befund		
	33	No abnormal findings / ohne Befund		
	34	No abnormal findings / ohne Befund		
	35	No abnormal findings / ohne Befund		
100 mg/kg	1	apathy / Apathie labored breathing / erschwerte Atmung	10' - 1h15 13' - 42'	2 1
	2	apathy / Apathie labored breathing / erschwerte Atmung	9' - 1h15 12' - 1h15	2 1
	3	apathy / Apathie	8' - 1h15	2
	4	apathy / Apathie	7' - 1h15	2
	5	apathy / Apathie labored breathing / erschwerte Atmung	6' - 1h15 23' - 38'	2 1
500 mg/kg	11	apathy / Apathie apathy / Apathie increased excretion of urine / vermehrte Urinausscheidung	15' - 1h15 4h45 - 6h45 2d - 3d	2 2 2
	12	apathy / Apathie increased excretion of urine / vermehrte Urinausscheidung	15' - 1h15 2d - 3d	2 2
	13	piloerection / gesträubtes Fell apathy / Apathie decreased motility / verminderte Motilität poor reflexes / geringe Reflexe staggering gait / taumelnder Gang atony / Schläffheit labored breathing / erschwerte Atmung increased excretion of urine / vermehrte Urinausscheidung	2h - 3d 6' - 3d 6' - 3d 2d - 2d 6' - 3d 12' - 3d 6' - 2d 2d - 3d	2 3 3 2 2 2 2 2
	14	apathy / Apathie increased excretion of urine / vermehrte Urinausscheidung	13' - 1h 2d - 3d	2 2

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose	Animal	Symptom	Duration	Int.
Dosis	Tier		Dauer	

Test article/Prüfmuster: SXX 0665

female animals / weibliche Tiere

500 mg/kg	15	animal died / Tier gestorben	4d -			
		piloerection / gesträubtes Fell	6h45 - 4d	2		
		apathy / Apathie	10' - 4d	3		
		decreased motility / verminderte Motilität	10' - 4d	3		
		poor reflexes / geringe Reflexe	1h - 2d	3		
		staggering gait / taumelnder Gang	10' - 2h45	3		
		lying on the side / Seitenlage	2h45 - 1d			
		spasmodic state / Verkrampfung	4d - 4d	2		
		atony / Schläffheit	15' - 1h30	2		
		atony / Schläffheit	4h30 - 3d	2		
		labored breathing / erschwerte Atmung	10' - 4d	3		
		increased excretion of urine / vermehrte Urinausscheidung	2d - 3d	2		
		narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	1h30 - 4h30	2		
		splayed hind legs / gespreizte hintere Extremitäten	2d - 4d			
		no reflexes / keine Reflexe	2h45 - 1d			
no reflexes / keine Reflexe	3d - 4d					
stretched legs / gestreckte Extremitäten	2h - 4h30					
800 mg/kg	21	animal died / Tier gestorben	3d -			
		piloerection / gesträubtes Fell	1h45 - 3d	2		
		apathy / Apathie	8' - 3d	2		
		decreased motility / verminderte Motilität	12' - 1h45	3		
		staggering gait / taumelnder Gang	12' - 54'	2		
		Prostration / Bauchlage	1h45 - 3d			
		spasmodic state / Verkrampfung	54' - 1h45	1		
		atony / Schläffheit	18' - 3d	2		
		labored breathing / erschwerte Atmung	8' - 3d	2		
		narrowed palpebral fissure / verengte Lidspalte	1h45 - 2h45	2		
		lacrimation / Tränenfluß	2d - 3d	1		
		no reflexes / keine Reflexe	1h45 - 3d			
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	54' - 1h45			
		800 mg/kg	22	animal died / Tier gestorben	3d -	
				piloerection / gesträubtes Fell	2h45 - 3d	2
apathy / Apathie	7' - 3d			2		
decreased motility / verminderte Motilität	11' - 1h45			3		
staggering gait / taumelnder Gang	11' - 53'			2		
lying on the side / Seitenlage	1h45 - 3d					
spasmodic state / Verkrampfung	53' - 2h45			1		
atony / Schläffheit	24' - 3d			2		
labored breathing / erschwerte Atmung	7' - 3d			2		
lacrimation / Tränenfluß	2d - 3d			1		
no reflexes / keine Reflexe	1h45 - 3d					
temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	53' - 2h45			1		
stretched legs / gestreckte Extremitäten	53' - 2h45					

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Genehmigung, Verwendung oder Weitergabe
nur mit Genehmigung der
Bayer AG gestattet

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.	
Test article/Prüfmuster: SXX 0665					
female animals / weibliche Tiere					
800 mg/kg	23	animal died / Tier gestorben	3d -		
		piloerection / gesträubtes Fell	1h45 - 3d	2	
		apathy / Apathie	10' - 3d	2	
		decreased motility / verminderte Motilität	16' - 1h45	3	
		staggering gait / taumelnder Gang	10' - 33'	2	
		lying on the side / Seitenlage	1h45 - 3d		
		spasmodic state / Verkrampfung	33' - 1h45	2	
		atony / Schläffheit	16' - 3d	2	
		labored breathing / erschwerte Atmung	10' - 3d	2	
		lacrimation / Tränenfluß	2d - 3d	1	
		no reflexes / keine Reflexe	1h45 - 3d		
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	33' - 2h45		
		24	apathy / Apathie	10' - 1h45	2
	25	animal died / Tier gestorben	2d -		
		piloerection / gesträubtes Fell	51' - 1h45	2	
		piloerection / gesträubtes Fell	6h15 - 2d	2	
		apathy / Apathie	5' - 2d	2	
		decreased motility / verminderte Motilität	9' - 2h45	3	
		poor reflexes / geringe Reflexe	51' - 2h45	2	
		staggering gait / taumelnder Gang	5' - 1h45	2	
		lying on the side / Seitenlage	2h45 - 2d		
		spasmodic state / Verkrampfung	1h45 - 6h15	2	
		atony / Schläffheit	15' - 1h45	2	
labored breathing / erschwerte Atmung		5' - 2d	2		
dark discolored urine / Urin dunkel verfärbt		2d - 2d			
no reflexes / keine Reflexe		2h45 - 2d			
temporary convulsions / zeitweise Zuckungen		1h45 - 1d	2		
stretched legs / gestreckte Extremitäten		1h45 - 1d			
1000 mg/kg		46	animal died / Tier gestorben	2d -	
			piloerection / gesträubtes Fell	2d - 2d	2
	apathy / Apathie		6' - 2d	2	
	decreased motility / verminderte Motilität		15' - 1h15	3	
	poor reflexes / geringe Reflexe		43' - 1h15	2	
	staggering gait / taumelnder Gang		9' - 1h15	2	
	lying on the side / Seitenlage		1h15 - 2d		
	atony / Schläffheit		15' - 52'	2	
	atony / Schläffheit		5h15 - 2d	2	
	labored breathing / erschwerte Atmung		6' - 2d	2	
	lacrimation / Tränenfluß		2d - 2d	1	
	no reflexes / keine Reflexe		1h15 - 2d		
	stretched legs / gestreckte Extremitäten		52' - 5h15		

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Verbreitung
gibt nur mit Einwilligung der
Bayer AG gestattet

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark

Printing date/Druckdatum: 11.12.1990

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.		
Test article/Prüfmuster: SXX 0665						
female animals / weibliche Tiere						
1000 mg/kg	47	animal died / Tier gestorben	2d -			
		piloerection / gesträubtes Fell	5h15 - 2d	2		
		apathy / Apathie	6' - 2d	2		
		decreased motility / verminderte Motilität	6' - 1h15	3		
		staggering gait / taumelnder Gang	6' - 1h15	2		
		lying on the side / Seitenlage	1h15 - 2d			
		atony / Schläffheit	9' - 52'	2		
		atony / Schläffheit	5h15 - 2d	2		
		labored breathing / erschwerte Atmung	6' - 2d	2		
		lacrimation / Tränenfluß	2d - 2d	1		
		dark discolored urine / Urin dunkel verfärbt	2d - 2d			
		no reflexes / keine Reflexe	1h15 - 2d			
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	52' - 5h15	1		
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	52' - 5h15			
		48	48	animal died / Tier gestorben	2d -	
piloerection / gesträubtes Fell	2d - 2d			2		
apathy / Apathie	5' - 2d			2		
decreased motility / verminderte Motilität	8' - 2h15			3		
poor reflexes / geringe Reflexe	42' - 1h15			2		
staggering gait / taumelnder Gang	8' - 2h15			2		
lying on the side / Seitenlage	2h15 - 2d					
atony / Schläffheit	8' - 1h15			2		
atony / Schläffheit	5h15 - 2d			2		
labored breathing / erschwerte Atmung	5' - 2d			2		
lacrimation / Tränenfluß	2d - 2d			1		
no reflexes / keine Reflexe	1h15 - 2d					
temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	2h15 - 5h15			1		
stretched legs / gestreckte Extremitäten	2h15 - 5h15					
49	49			animal died / Tier gestorben	2d -	
		piloerection / gesträubtes Fell	2d - 2d	2		
		apathy / Apathie	5' - 2d	2		
		decreased motility / verminderte Motilität	8' - 1h15	3		
		poor reflexes / geringe Reflexe	42' - 1h15	2		
		staggering gait / taumelnder Gang	8' - 1h15	2		
		Prostration / Bauchlage	1h15 - 2d			
		atony / Schläffheit	14' - 2d	2		
		labored breathing / erschwerte Atmung	5' - 2d	2		
		lacrimation / Tränenfluß	2d - 2d	1		
		no reflexes / keine Reflexe	1h15 - 2d			
		stretched legs / gestreckte Extremitäten	1h15 - 5h15			
		50	50	animal died / Tier gestorben	2d -	
				piloerection / gesträubtes Fell	6h45 - 2d	2
				apathy / Apathie	4' - 2d	2
decreased motility / verminderte Motilität	7' - 1h15			3		
poor reflexes / geringe Reflexe	41' - 1h15			2		
staggering gait / taumelnder Gang	7' - 1h15			2		
lying on the side / Seitenlage	1h15 - 2d					
atony / Schläffheit	23' - 2d			2		
labored breathing / erschwerte Atmung	4' - 2d			2		
lacrimation / Tränenfluß	2d - 2d			1		
no reflexes / keine Reflexe	1h15 - 2d					
stretched legs / gestreckte Extremitäten	1h15 - 5h15					

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
 Besondere Vertraulichkeit
 Gabe nur mit Genehmigung der
 Bayer AG gestattet

Int.= intensity/Intensität 1=weak/schwach, 2=moderate/mäßig 3=strong/stark

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung,
Gabe nur mit Erlaubung der
Bayer AG gestattet

11.3 Körpergewichte/Body weights

Männliche Tiere/male animals

Dosis mg/kg Dose mg/kg	Tier Nr. Animal		Tag /Day			Final- gewicht Final weight	Diffe- renz * Diffe- rence*
	1		4	8	15		
10	36	180	191	208	238	238	58
	37	181	194	212	242	242	61
	38	178	193	210	235	235	57
	39	182	197	214	239	239	57
	40	175	187	204	233	233	58
	MW	179	192	210	237		
S	2.8	3.7	3.8	3.5			
100	26	185	197	211	234	234	49
	27	187	197	208	232	232	45
	28	184	191	202	219	219	35
	29	188	200	218	240	240	52
	30	186	193	205	220	220	34
	MW	186	196	209	229		
S	1.6	3.6	6.1	9.2			
355	41	182	170	191	225	225	43
	42	178	132	170	209	209	31
	43	184	197	207	233	233	49
	44	178	152	169	208	208	30
	45	181	162	184	217	217	36
	MW	181	163	184	218		
S	2.6	23.9	15.8	10.7			
400	51	172	170	193	232	232	60
	52	174	155	188	234	234	60
	53	173	167	198	249	249	76
	54	172	164	194	243	243	71
	55	174	166	194	237	237	63
	MW	173	164	193	239		
S	1.0	5.7	3.6	7.0			

MW = Mittelwerte / mean values

S = Standardabweichung / standard deviation

Alle Gewichte in Gramm (g) / all weights in gram (g)

* = Differenz Finalgewicht - Anfangsgewicht /
difference final weight - weight at the beginning

Vertraulich

Genetische der Firma Bayer AG
 Genetische Veränderung oder Ver-
 jabe nur mit Einwilligung der
 Bayer AG gestattet

Körpergewichte/Body weightsMännliche Tiere/male animals

Dosis mg/kg Dose mg/kg	Tier Nr. Animal No.	Tag /Day				Final- gewicht Final weight	Diffe- renz * Diffe- rence*
		1	4	8	15		
450	56	190	156	172	212	212	22
	57	184	162	182	220	220	36
	58	184	187	198	228	228	44
	59	180	183	195	216	216	36
	60	184	192	207	232	232	48
	MW	184	176	191	222		
S	3.6	16.0	13.8	8.3			
500	6	183	189	196	212	212	29
	7	188	159+			144	-44
	8	182	156+			156	-26
	9	183+&					
	10	180	150	148	195	195	15
	MW	183	164	172	204		
S	2.9	17.4	33.9	12.0			
800	16	183+				164	-19
	17	176+				161	-15
	18	180+!					
	19	183+				166	-17
	20	182+				160	-22
MW	181						
S	2.9						

MW = Mittelwerte / mean values

S = Standardabweichung / standard deviation

Alle Gewichte in Gramm (g) / all weights in gram (g)

* = Differenz Finalgewicht - Anfangsgewicht /
 difference final weight - weight at the beginning

+ = Tier gestorben / animal died

! = gestorbene Tier versehentlich nicht gewogen/ dead animal
 has accidentally not been weighed

& = gestorbene Tier leicht angefressen / dead animal slightly
 cannibalized

Vertraulich

Produkt der Firma Bayer AG
 darf nicht weiterverarbeitet oder weiter
 gegeben werden ohne die Genehmigung der
 Bayer AG gestattet

Körpergewichte/Body weights

Weibliche Tiere/female animals

Dosis mg/kg Dose mg/kg	Tier Nr. Animal No.	Tag /Day				Final- gewicht Final weight	Diffe- renz * Diffe- rence*
		1	4	8	15		
10	31	171	179	179	184	184	13
	32	180	169	176	177	177	-3
	33	181	185	187	197	197	16
	34	177	180	180	183	183	6
	35	176	179	181	186	186	10
	MW	177	178	181	185		
	S	3.9	5.8	4.0	7.3		
100	1	190	187	188	196	196	6
	2	180	179	184	183	183	3
	3	177	179	177	176	176	-1
	4	180	183	179	187	187	7
	5	186	194	194	202	202	16
	MW	183	184	184	189		
	S	5.3	6.3	6.9	10.3		
500	11	185	188	187	190	190	5
	12	185	180	181	185	185	0
	13	182	175	184	183	183	1
	14	177	177	182	182	182	5
	15	180	153+			153	-27
	MW	182	175	184	185		
	S	3.4	13.0	2.6	3.6		
800	21	182+				166	-16
	22	183+				164	-19
	23	185+				166	-19
	24	184	182	185	188	188	4
	25	177+				159	-18
	MW	182	182	185	188		
	S	3.1	0.0	0.0	0.0		

MW = Mittelwerte / mean values

S = Standardabweichung / standard deviation

Alle Gewichte in Gramm (g) / all weights in gram (g)

* = Differenz Finalgewicht - Anfangsgewicht /
difference final weight - weight at the beginning

+ = Tier gestorben / animal died

Vertraulich

Signature der Firma Bayer AG
 Bismarckstr. 1
 4000 Krefeld
 Bayer AG gestattet

Körpergewichte/Body weights

Weibliche Tiere/female animals

Dosis mg/kg	Tier Nr.	Tag /Day	Final- gewicht	Diffe- renz *
Dose mg/kg	Animal No.	1 4 8 15	Final weight	Diffe- rence*
1000	46	183+	169	-14
	47	178+	160	-18
	48	183+	167	-16
	49	184+	165	-19
	50	179+	161	-18
	MW	181		
	S	2.7		

MW = Mittelwerte / mean values

S = Standardabweichung / standard deviation

Alle Gewichte in Gramm (g) / all weights in gram (g)

* = Differenz Finalgewicht - Anfangsgewicht /
 difference final weight - weight at the beginning

+ = Tier gestorben / animal died

11.4. — Individuelle Sektionsbefunde/
Individual gross pathology findings

Vertraulich
Eigentum der Firma Bayer AG
Benutzung, Vervielfältigung oder Ver-
gabe nur mit Genehmigung der
Bayer AG gestattet

Männliche Ratten/male rats

Dosis mg/kg	Tier Nr.	Todes- zeit	getötet am	Befunde
Dose mg/kg	Ani- mal No.	Time of death	Sacri- ficed on	Findings
10	36		15d	o.b.B./n.o.e.
	37		15d	o.b.B./n.o.e.
	38		15d	o.b.B./n.o.e.
	39		15d	o.b.B./n.o.e.
	40		15d	o.b.B./n.o.e.
100	26		15d	o.b.B./n.o.e.
	27		15d	o.b.B./n.o.e.
	28		15d	o.b.B./n.o.e.
	29		15d	o.b.B./n.o.e.
	30		15d	o.b.B./n.o.e.
355	41		15d	der mittlere und der linke seitliche Leberlappen stellenweise mit weißlicher Oberfläche;
	42		15d	der linke seitliche Leberlappen stellenweise mit weißlicher Oberfläche;
	43		15d	o.b.B./n.o.e.
	44		15d	o.b.B./n.o.e.
	45		15d	o.b.B./n.o.e.
400	51		15d	o.b.B./n.o.e.
	52		15d	der linke seitliche Leberlappen stellenweise mit weißlicher Oberfläche;
	53		15d	o.b.B./n.o.e.
	54		15d	der linke seitliche Leberlappen stellenweise mit weißlicher Oberfläche;
	55		15d	der linke seitliche Leberlappen stellenweise mit weißlicher Oberfläche;
450	56		15d	der mittlere und der linke seitliche Leberlappen miteinander verwachsen, stellenweise mit weißlicher Oberfläche;

Vertraulich

Studien der Firma Bayer AG
 Durchführung, Vorbereitung oder Weiter-
 gabe nur mit Genehmigung der
 Bayer AG gestattet

Individuelle Sektionsbefunde/
Individual gross pathology findings

Männliche Ratten/male rats

Dosis mg/kg	Tier Nr.	Todes- zeit	getötet am	Befunde
Dose mg/kg	Ani- mal No.	Time of death	Sacri- ficed on	Findings
Fortsetzung:				
450	57		15d	auf dem linken seitlichen Leber- lappen vereinzelt 0,2 x 0,2 cm große, helle Bezirke, Schnitt- fläche: leberfarben;
	58		15d	o.b.B./n.o.e.
	59		15d	o.b.B./n.o.e.
	60		15d	o.b.B./n.o.e.
500	6		15d	o.b.B./n.o.e.
	7	6d		Lunge leicht gebläht; Leber sehr blaß, deutliche Läppchenzeich- nung, etwas fleckig; Milz sehr blaß; Vormagen prall mit Futter gefüllt; Dünndarm teilweise leer, teilweise mit rotem, schleimigem Inhalt; Caecum: Inhalt fest, dun- kel; Fettgewebe am Nebenhoden rot; Hoden dunkelviolet, Schnittfläche: dunkelviolet;
	8	4d		Lunge fleckig, gebläht; Leber blaß, fleckig, Läppchenzeichnung; Milz fleckig, blaß; Nieren flek- kig; Drüsenmagen und Dünndarm mit dunklem, schleimigem Inhalt; fes- ter Inhalt im Caecum; Colon leer;
	9	1d		Lunge gebläht; Leber Läppchen- zeichnung; Magen gebläht, mit et- was Futterbrei gefüllt; Dünndarm leer;
	10		15d	Leber leicht geschwollen, Leber mit einigen hellbeigen, ca. 0,4 x 0,4 cm großen Bezirken auf der Oberfläche, Schnittfläche: leber- farben; Milz stellenweise mit weißlicher Oberfläche;

Individuelle Sektionsbefunde/
Individual gross pathology findings

Vertraulich
 Eigentum der Firma Bayer AG.
 Besondere Verantwortung für Weitergabe nur mit Genehmigung der Bayer AG gestattet.

Männliche Ratten/male rats

Dosis mg/kg	Tier Nr.	Todes- zeit	getötet am	Befunde
Dose mg/kg	Ani- mal No.	Time of death	Sacri- ficed on	Findings
800	16	2d		Lunge fleckig, gebläht; hellbeige, bis ca. 0,3 x 0,3 cm große Ablagerungen auf den Bauchorganen und dem Bauchfell; Leber sehr blaß, fleckig, deutliche Läppchenzeichnung; Dünndarm teilweise leer, teilweise mit gelbem, schleimigem Inhalt;
	17	2d		Lunge fleckig, gebläht; hellbeige, bis ca. 0,4 x 0,4 cm große Ablagerungen auf den Bauchorganen und dem Bauchfell; Leber etwas blaß, etwas fleckig, leichte Läppchenzeichnung; Milz dunkel, leicht geschwollen; Nieren blaß; Dünndarm teilweise leer, teilweise mit gelbem, schleimigem Inhalt; Blase mit dunklem Urin gefüllt;
	18	2d		Lunge stark gebläht, Flüssigkeit in der Lunge; hellbeige, bis ca. 0,3 x 0,3 cm große Ablagerungen auf den Bauchorganen und dem Bauchfell; Leber blaß, Läppchenzeichnung; Nieren etwas blaß;
	19	2d		Lunge etwas fleckig, gebläht; hellbeige, bis ca. 0,4 x 0,4 cm große Ablagerungen auf den Bauchorganen und dem Bauchfell; Leber blaß, fleckig, deutliche Läppchenzeichnung; Nieren blaß; Blase prall mit Urin gefüllt;
	20	3d		Lunge leicht gebläht; Leber blaß, deutliche Läppchenzeichnung; Nieren etwas blaß; dunkler, flüssiger Mageninhalt; mehrere ulkusähnliche Herde im Drüsenmagen;

Individuelle Sektionsbefunde/
Individual gross pathology findings

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG.
 Besichtigung, Vervielfältigung oder Weitergabe nur mit Einwilligung der Bayer AG gestattet

Männliche Ratten/male rats

Dosis mg/kg	Tier Nr.	Todes- zeit	getötet am	Befunde
Dose mg/kg	Ani- mal No.	Time of death	Sacri- ficed on	Findings
Fortsetzung:				
800	20	3d		Dünndarm teilweise mit gelbem, schleimigem Inhalt; Inhalt des Caecums fest; Colon leer; hellbeige, bis ca. 0,3 x 0,3 cm große Ablagerungen auf dem Bauchfell;

Individuelle Sektionsbefunde/
Individual gross pathology findings

Vertraulich

Erstellung der Firma Bayer AG
 Genehmigt durch
 geht nur mit Genehmigung der
 Bayer AG gestattet

Weibliche Ratten/female rats

Dosis mg/kg	Tier Nr.	Todes- zeit	getötet am	Befunde
Dose mg/kg	Ani- mal No.	Time of death	Sacri- ficed on	Findings
10	31		15d	o.b.B./n.o.e.
	32		15d	o.b.B./n.o.e.
	33		15d	o.b.B./n.o.e.
	34		15d	o.b.B./n.o.e.
	35		15d	o.b.B./n.o.e.
100	1		15d	o.b.B./n.o.e.
	2		15d	o.b.B./n.o.e.
	3		15d	o.b.B./n.o.e.
	4		15d	o.b.B./n.o.e.
	5		15d	o.b.B./n.o.e.
500	11		15d	o.b.B./n.o.e.
	12		15d	o.b.B./n.o.e.
	13		15d	o.b.B./n.o.e.
	14		15d	o.b.B./n.o.e.
	15	4d		Lunge etwas fleckig, leicht ge- bläht; Leber sehr blaß, fleckig, deutliche Läppchenzeichnung; Milz fleckig; Nieren fleckig; Ma- gen gebläht, mit etwas dunklem, schleimigem Inhalt; Dünndarm teilweise leer, teilweise mit dunklem, schleimigem Inhalt; fes- ter Inhalt im Caecum; Colon leer;
800	21	3d		Lunge etwas fleckig, stark ge- bläht; hellbeige, bis ca. 0,4 x 1,0 cm große Ablagerungen auf den Bauchorganen und dem Bauchfell; Leber blaß, mit einigen hellen, bis ca. 0,3 x 0,3 cm großen Be- zirken, Schnittfläche: hell, leichte Läppchenzeichnung; Nieren etwas blaß; dunkler, flüssiger Mageninhalt; viele ulkusähnliche Herde im Drüsenmagen; teilweise dunkler, schleimiger Inhalt im Dünndarm;

Individuelle Sektionsbefunde/
Individual gross pathology findings

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
 Fortsetzung, keine Kopie oder Weitergabe
 ohne schriftliche Genehmigung der
 Bayer AG gestattet

Weibliche Ratten/female rats

Dosis mg/kg	Tier Nr.	Todes- zeit	getötet am	Befunde
Dose mg/kg	Ani- mal No.	Time of death	Sacri- ficed on	Findings
Fortsetzung:				
800	22	3d		Lunge gebläht; Leber blaß, fleckig, leichte Läppchenzeichnung; Nieren etwas blaß; dunkler, flüssiger Inhalt im Drüsenmagen, viele ulkusähnliche Herde im Drüsenmagen; Dünndarm teilweise mit dunklem, schleimigem Inhalt; hellbeige, bis ca. 0,3 x 0,3 cm große Ablagerungen auf dem Bauchfell;
	23	3d		Lunge gebläht; hellbeige, bis ca. 0,3 x 1,0 cm große Ablagerungen auf den Bauchorganen und dem Bauchfell; Leber sehr blaß, etwas fleckig, deutliche Läppchenzeichnung; Nieren etwas blaß; Drüsenmagen und teilweise Dünndarm mit dunklem, schleimigem Inhalt;
	24		15d	o.b.B./n.o.e.
	25	2d		Lunge fleckig, gebläht; hellbeige, bis ca. 0,3 x 0,3 cm große Ablagerungen auf den Bauchorganen und dem Bauchfell; Leber blaß, fleckig, leichte Läppchenzeichnung; Milz etwas dunkel; Nieren etwas blaß; Magen gebläht; Inhalt des Drüsenmagens dunkel, Drüsenmagen mit einigen ulkusähnlichen Herden; Dünndarm teilweise leer; Blase mit dunkler Flüssigkeit gefüllt;
1000	46	2d		Lunge fleckig, gebläht; Leber blaß, fleckig, leichte Läppchenzeichnung; hellbeige, bis ca. 0,3 x 0,3 cm große Ablagerungen auf dem Bauchfell und den Bauchorga-

Individuelle Sektionsbefunde/
Individual gross pathology findings

Vertraulich
 Eigentum der Firma Bayer
 Gebrauchlich
 gibt nur mit Einverständnis der
 Bayer AG gestattet

Weibliche Ratten/female rats

Dosis mg/kg	Tier Nr.	Todes- zeit	getötet am	Befunde
Dose mg/kg	Ani- mal No.	Time of death	Sacri- ficed on	Findings
Fortsetzung:				
1000	46	2d		nen; Milz fleckig; Nieren etwas blaß;
	47	2d		Lunge etwas fleckig, stark gebläht, Flüssigkeit in der Lunge; Leber blaß, fleckig, leichte Läppchenzeichnung; hellbeige, bis ca. 0,3 x 0,3 cm große Ablagerungen auf dem Bauchfell und den Bauchorganen; Milz fleckig; Nieren etwas blaß; dunkler, schleimiger Inhalt im Drüsenmagen;
	48	2d		Lunge leicht gebläht; Leber blaß, fleckig, Läppchenzeichnung; Milz fleckig; Nieren etwas blaß; dunkler, flüssiger Mageninhalt; vereinzelt ulkusähnliche Herde im Drüsenmagen;
	49	2d		Lunge etwas fleckig, leicht gebläht; hellbeige, bis ca. 0,5 x 0,5 cm große Ablagerungen auf dem Bauchfell und den Bauchorganen; Leber etwas blaß, etwas fleckig, leichte Läppchenzeichnung; Milz etwas fleckig; Nieren blaß, etwas fleckig; dunkler, schleimiger Inhalt im Drüsenmagen, Drüsenmagen mit vereinzelt ulkusähnlichen Herden; teilweise dunkler, schleimiger Inhalt im Dünndarm;
	50	2d		Lunge etwas fleckig, stark gebläht; gelb-beige, bis ca. 0,3 x 0,3 cm große Ablagerungen auf dem Bauchfell und den Bauchorganen; Leber etwas blaß, etwas fleckig; Milz blaß, etwas fleckig; Nieren blaß; dunkler, flüssiger Mageninhalt; vereinzelt ulkusähnliche Herde im Drüsenma-

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer
 Besetzung, Verarbeitung oder Weiter-
 gabe nur mit Einwilligung der
 Bayer AG gestattet

Individuelle Sektionsbefunde/
Individual gross pathology findings

Weibliche Ratten/female rats

Dosis mg/kg	Tier Nr.	Todes- zeit	getötet am	Befunde
Dose mg/kg	Ani- mal No.	Time of death	Sacri- ficed on	Findings
Fortsetzung:				
1000	50	2d		gen; Dünndarm teilweise mit dunk- lem, schleimigem Inhalt;

11.5. Analysezertifikate/Analytical certificates11.5.1. Freigabe/ApprovalBayer AG
PF-E/Netzplanstelle

13/06/90

VorläufigEigentum der Firma Bayer
Bewertung. Weiterverwendung
gibt nur mit Einwilligung
Bayer AG gestattetRelease of Active Ingredient Sample

Active Ingredient Sample TOX 2714

Sample: SXX 0665 TECHN.

Aufbau-No.: 0095497

Indication: Fungicide

Batch No.: 17005189

Origin of sample: PF-P/VE, LEVERKUSEN

Responsible Analyst: Dr. Gau

Laboratory: FEAI

Analytical Methods: (HPLC, EXT. STD.)

Releases:

<u>TOX-No.</u>	<u>Contents</u>	<u>Released until</u>	<u>Date of Analysis</u>	<u>Comment</u>
2714-00	93.70 %	19/07/90	19/01/90	
2714-01	94.70 %	13/12/90	13/06/90	NACHANALYSE WIRD DURCHGEFÜHRT, 13.6.90
2714-01	94.0 %	13/12/90	09/10/90	NACHANALYSE

Grafmäder
 (Dr. Grafmäder, PF-E/NP)

A sample of the specified preparation/active ingredient will be held.

Vertraulich

Eigentum der Firma Bayer AG
 Benutzung, Vervielfältigung oder Verbreitung
 ist ohne schriftliche Genehmigung der
 Bayer AG gestattet

11.5.2 Stabilität/Stability

Bayer AG
 PF-F / UF-RA
 Labor D.I. Riegner
 Tierfutteranalytik
 Pflanzenschutzzentrum Monheim
 Geb.: 6610

Monheim, den 04.09.1990

APPLIKATIONSFORMULIERUNG
 STABILITÄT

Studien-Nummer : T 70 34 875
 Wirkstoffbezeichnung : SXX 0665
 Partienummer : 17005/89
 Wirkstoffgehalt : 93.7 %
 Matrix : 1% Chremophor EL / 0.9% NaCl-Lsg
 Herkunft der Proben : Dr. Krötlinger
 Eingangsdatum : 07.03.90
 Art der Formulierung : Suspension
 Sachbearbeiter : Schubbert

ERGEBNISSE :

Sollwert in % (nominal)	Wirkstoffgehalt in % vom Sollwert (bezogen auf a.i.)	
	Lagerungszeit in Stunden	
	0	24
50	99.5	101
0.1	104	99.2

Stabilität über 24 Stunden ist gegeben !

Freigabe : ** JA **

(gemäß S.O.P. 122/Pharma und S.O.P. 1302/Sektor 5)



 Riegner



 Sachbearbeiter

Formulierungsnummer : A 1244

Vertraulich

Exponat der Firma Bayer AG
 Besondere Verwendung oder Weiter-
 gabe nur mit Einwilligung der
 Bayer AG gestattet

11.5.3. Homogenität/Homogeneity

Bayer AG
 PF-F / UF-RA
 Labor D.I. Riegner
 Tierfutteranalytik
 Pflanzenschutzzentrum Monheim
 Geb.: 6610

Monheim, den 07.09.1990

APPLIKATIONSFORMULIERUNG
 HOMOGENITAET

Studien-Nummer : T 70 34 875
 Wirkstoffbezeichnung : SXX 0665
 Partienummer : 17005/89
 Wirkstoffgehalt : 93.7
 Matrix : 1% Cremophor EL / 0.9% NACL-lsg
 Herkunft der Proben : Dr. Krötlinger
 Eingangsdatum : 07.03.90
 Art der Formulierung : Suspension
 Sachbearbeiter : Schubbert

ERGEBNISSE :

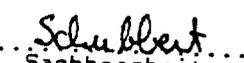
Sollwert in % (nominal)	Wirkstoffgehalt in % vom Sollwert (bezogen auf a.i.)		
	Probe Nr.		
	1	2	3
0.1	100	101	85

Konz. 0.1 % : rel. Standardabw der 12 Einzelwerte 9.37 %

Freigabe : JA

(gemäß S.O.P. 122/Pharma und S.O.P. 1302/Sektor 5)


 Riegner


 Schubbert
 Sachbearbeiter

Formulierungsnummer : A 1244

Homogenität/HomogeneityVertraulich

Eigentum der Firma Bayer.
 Herstellung, Verwendung oder Weitergabe nur mit Genehmigung der Bayer AG gestattet

Bayer AG
 PF-F / UF-RA
 Labor D.I. Riegner
 Tierfutteranalytik
 Pflanzenschutzzentrum Monheim
 Geb.: 6610

Monheim, den 07.09.1990

APPLIKATIONSFORMULIERUNG
 HOMOGENITAET

Studien-Nummer : T 70 34 875
 Wirkstoffbezeichnung : SXX 0665
 Partienummer : 17005/89
 Wirkstoffgehalt : 93.7
 Matrix : 1% Cremophor EL / 0.9% NACL-lsg
 Herkunft der Proben : Dr. Krötlinger
 Eingangsdatum : 07.03.90
 Art der Formulierung : Suspension
 Sachbearbeiter : Schubbert

ERGEBNISSE :

Sollwert in % (nominal)	Wirkstoffgehalt in % vom Sollwert (bezogen auf a.i.)		
	Probe Nr.		
	1	2	3
50	116	118	119

Konz. 50 % : rel. Standardabw der 12 Einzelwerte 1.7 %
 Freigabe : JA
 (gemäß S.O.P. 122/Pharma und S.O.P. 1302/Sektor 5)

D. Riegner
 D. Riegner

Schubbert
 Schubbert
 Sachbearbeiter

Formulierungsnummer : A 1244

