CODING FORM FOR SRC INDEXING

Microfiche No.		
OTS0538282		
New Doc I.D.	Old Doc I.D.	
88-930000017S	8EHQ-1092-8535S	
Date Produced	Date Recieved	TSCA section
10/13/92	10/16/92	8E
Submitting Organization		
MILES INC.		
Contractor		
BAYER AG		
Document Title		
INITIAL SUBMISSION: LETTER FROM MILES INC. SUBMITTING TWO INDIVIDUAL ACUTE TOXICITY STUDIES ON THE EXPERIMENTAL INSECT REPELLENT KBR 3023 DATED 101392 (SANITIZED)		
Chemical Category		

COMPANY SANITIZED

MILES

92 OCT 16 AM 8:03

Miles Inc.
Mobay Road
Pittsburgh, PA 15205-9741
Phone: 412 777-2000

October 13, 1992

8EHQ-1092-85355

Document Processing Center (TS-790)
Attention: Section 8(e) Coordinator
Office of Toxic Substances
U.S. Environmental Protection Agency
401 M Street, SW
Washington, DC 20460

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

Dear Sir:

Miles Inc. is submitting as a follow-up to our August 13, 1992 submission two individual acute toxicity studies on the experimental insect repellent KBR 3023.
The studies are: "KBR 3023 Investigations of Acute Oral Toxicity in Rats, Study No. T3029598" and "KBR 3023 Untersuchungen Zur Akuten Oralen Toxizitat an Ratten, Study No. T9033201".

The findings of these individual studies were referenced in our previous submission of summarized data on August 13, 1992. Since that time these studies have been received and are being provided as follow up information.

The information submitted in these reports is considered "Confidential Business Information". A sanitized as well as a confidential version is being submitted.

If you have any questions, please contact me.

Sincerely,

Donald W. Lamb

Donald W. Lamb, Ph.D
Vice President
Product Safety and Regulatory Affairs
(412-777-7431)

EPA8E.LTR/vmk
Certified Mail: P 827 215 595

8EHQ 92 8535 5
88 93 00000 17 5

26 pages

COMPANY SANITIZED

BAYER AG
Department of Toxicology
Friedrich-Ebert-Str.: 217-333
D-5600 Wuppertal 1

Wuppertal,
Report No.:

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

KBR 3023

INVESTIGATIONS OF ACUTE ORAL TOXICITY IN RATS

by

Dr. F. Krötlinger

Study No.: T3029598

Total pages: 25

As long as the results contained in this report have not been published, they may be used only with the consent of BAYER AG. Further reproduction of this report, in whole or in part, is not permitted.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

INDEX

1. QA / GLP declaration....4
1.1 Quality assurance - declaration....4
1.2 GLP declaration of the study director....4

2. Signatures....5

3. Summary....6

4. Introduction....7

5. Study identification and responsibilities....7

5.1 Study numbers....7
5.2 Responsibilities....7

6. Material and methods....8

6.1 Sample....8
6.2 Experimental animals....9
6.2.1 Species....9
6.2.2 Acclimatization....9
6.2.3 Status of health....9
6.2.4 Age and body weight....9
6.3 Housing conditions....9
6.3.1 Animal accommodation....9
6.3.2 Study rooms....10
6.3.3 Cleaning, disinfection....10
6.3.4 Climatic conditions....10
6.3.5 Nutrition....10
6.4 Study methods....11
6.5 Procedure....11
6.5.1 Formulation of sample....11
6.5.2 Grouping and identification of the experimental animals....12
6.5.3 Doses and administration....12
6.5.4 Investigations....12
6.5.4.1 Clinical observation....12
6.5.4.2 Follow-up observation....12
6.5.4.3 Body weights....12
6.5.4.4 Autopsy....12
6.5.5 Calculation of LD50....13

7. Results....14

7.1 Dose-effect table (LD50)....14
7.2 Clinical findings....14
7.3 Body weights....15
7.4 Pathologico-anatomical findings....15

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

8. Discussion and assessment....16

9. References....17

10. List of abbreviations....17

11. Appendices....18

11.1 Figure 1: Acute oral toxicity....18
11.2 Symptoms (group findings)....19
11.3 Body weights....21
11.4 Individual autopsy findings....23
11.5 Certificate of analysis....24
11.5.1 Release....24
11.5.2 Feed composition....25

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

1. QA/GLP DECLARATIONS

Test substance: KBR 3023
Study No.: T3029598

1.1 QUALITY ASSURANCE DECLARATION

This study has been checked by the quality assurance group at the dates stated below. The results of these examinations and inspections have been reported in writing to the study director, and, if necessary, also to the head of the institute or to other persons concerned.

All experimental results and the methods are correctly reproduced in this report.

Date of examination/inspection	Date of forwarding of inspection report
3.05.1988	3.05.1988
9.05.1988	9.05.1988

Quality Assurance
EP-AQ-S/GLP, BAYER AG

Date: Responsible .....

1.2 GLP declaration by the Study Director

The investigations were carried out in accordance with the OECD principles of Good Laboratory Practice (GLP) of 4th February 1983, published in Federal Gazette No. 42a of 2nd March 1983.

One deviation from these principles was that the homogeneity, stability or concentration of the test sample in the administration medium were not determined.

By these deviations the validity and the assessment of the results of the study are, however, not restricted in any way.

28.06.88

....
Dr. F. Kröt'inger Date
(Study Director)

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

2. SIGNATURES

Director of study

Dr. F. Krötlinger

Director of business group

Dr. W. Flucke

Translator

Dr. E. Voss

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

3. SUMMARY

The acute oral toxicity of the test sample KBR 3023 was investigated in male rats.

The chosen method complied with the OECD Guideline for Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects No. 401: "Acute Oral Toxicity", adopted May 12, 1981 (1).

LD50 oral

Male rat: 2236 mg/kg body weight.

Assessment

The sample proved to be slightly toxic after acute oral administration to male rats. Symptoms appeared shortly after application and were visible up to the fifth post application day. The dosage of 100 mg/kg was tolerated without any symptoms.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

4. INTRODUCTION

The acute oral toxicity of the sample KBR 3023 was investigated in male rats.

The aim of the investigations was to classify the product and to estimate its potential of acute toxicity during use of the product.

The studies were carried out between May and June 1988 at the Institute of Agricultural Toxicology in the Department of Toxicology of BAYER AG, Wuppertal, Friedrich-Ebert-Str. 217-333.

5. STUDY IDENTIFICATION AND RESPONSIBILITIES

5.1 Study numbers

Acute oral toxicity : T3029598

5.2 Responsibilities

Head of Institute of Agricultural Toxicology:	Dr. L. Machemer
Director of business group	Dr. W. Flucke
Study Director:	Dr. F. Krötlinger
Analysis:	Dr. K. Wohlers
Quality Assurance:	Dr. H.P. Schulz
Storage of study documents:	Dr. E.A. Löbbecke

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

6. MATERIAL AND METHODS

6.1 Sample

Designation of sample: KBR 3023

Manufacturer: BAYER AG

Batch Number: 19001/87

Assay: 99,4 % (analytical findings, APF dated 3/8/88

Release: up to September 3rd, 1988

Physical state: liquid

Appearance:

Storage:

Chemical name:

Structural formula:

Molecular weight:
Empirical formula:

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

6.2 Experimental animals

6.2.1 Species

Wistar rats of the Bor: WISW (SPF-Cpb) strain bred by Winkelmann of Borchen in the District of Paderborn were used. Animals of this strain have been used for years in toxicological studies by BAYER AG. Previous data on physiology and spontaneous alterations are available, and the status of health of the breed is routinely checked in random samples for the principal specific causative agents. The results of these investigations are stored.

6.2.2 Acclimatization

Following delivery, the animals were acclimatized to the housing conditions for at least 7 days until the start of treatment.

6.2.3 Status of health

Only healthy, symptom-free animals were used for the study. None of the animals were vaccinated or treated with anti-infectives before delivery, during acclimatization or during the study period.

6.2.4 Age and body weight

At the start of the study the rats were aged approximately 9 weeks, and had a mean initial weight of 221 g (213-227 g).

6.3 Housing conditions

6.3.1 Animal accommodation

The animals were kept in conventional Type-II (1 animal per cage) and Type III (5 animals per cage) Makrolon R cages separately. The cages were changed at least once a week.

Dust-free wood granulate Type S 8/15 (Ssniff, Spezialdiäten, Soest/Westfalen) was used as litter. Random samples of the granulate were tested for contaminants. Documents on the investigation results are stored. The analysis results gave no indication of any effects on the study aim.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

6.3.2 Study rooms

All the animals in this study were kept in one animal room. For reasons of space, rats from other toxicological studies were sometimes kept in the same room, but adequate spatial separation and appropriate organization of the working schedule eliminated any possibility of the animals being mixed up. The animals were treated in a separate room.

6.3.3 Cleaning, disinfection

The animal room was cleaned and disinfected once a week, excluding the possibility of contamination of the feed and avoiding any contact with the experimental animals.

No pest control measures were taken in the animal room.

6.3.4 Climatic conditions

The following climatic conditions were maintained:

Room temperature:	22 ± 3°C
Relative humidity:	Approximately 50 %
Light/dark rhythm:	12 h cycle, with artificial illumination
Change of air:	At least 10 times per hour

There were occasional deviations from these conditions, e.g. as a result of cleaning of the animal room, but they had no apparent effect on the course of the study.

6.3.5 Nutrition

The animals were provided with "Altromin R 1324 maintenance diet for rats and mice", whose components correspond to "Altromin R 1320" (manufactured by Altromin GmbH, Lage), and tapwater (in drinking bottles). The feed and water were provided ad libitum.

The nutritional composition (see specification on page 25 of the appendix) and the contaminant content of the standard diet were checked and analysed routinely in random samples.

The tapwater was of drinking-water quality (7). The results of the analyses of the feed and water are stored in the archives of Bayer AG. The data gave no indication of any effect on the study aim.

Polycarbon drinking bottles of approximately 300 and 750 ml capacity were used (3,6).

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

6.4 Study methods

Guidelines:

OECD Guideline for Testing of Chemicals; Section 4: Health Effects, No. 401: "Acute Oral toxicity", adopted May 12, 1981 (1).

Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision F. Hazard Evaluation: Human and Domestic Animals, EPA, Washington DC, November 1982.

6.5 Procedure

6.5.1 Formulation of sample

The sample was prepared in demineralized water with Cremophor EL (2 % v/v) before administration. Since this was done immediately before application and since the test sample was a homogenous formulation according to visual examination, analytical testing of homogeneity, stability or concentration of the administration sample was not performed.

6.5.2 Grouping and identification of the experimental animals

Before administration the animals were assigned to the treatment groups with help of random lists generated by a HP-3000 computer program. In case only 5 animals per day were necessary, these were selected by weight.

The animals were identified by individual markings with aqueous picric-acid solution, tail numbering and by cards attached to the cages which gave the name of the sample, the animal number, the dose, sex, and study number.

6.5.3 Doses and administration

The sample was administered in a single oral dose by stomach tube to male rats (5 animals/dose) that had been fasted for approximately 18 h.

The administration volume was 10 ml/kg body weight. The animals were supplied with feed again 2 h after administration.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

6.5.4 Investigations

6.5.4.1 Clinical observation

The appearance and behaviour of the animals were recorded several times on the day of administration and thereafter at least once daily. In the event of any symptoms occurring, the nature, duration and intensity of the symptoms were ascertained in individual findings summarized into group findings in the appendix. In cases of fatality the time of death was recorded.

The quotations of time at the day of application (1st application day) refer to the time of application. To get a better overall view, the exact times might have been adjusted to 5 and 10 minutes as well as to a quarter, half and a full hour. The quotations of days refer to the days of study. If no symptoms arise after an interval without observation (e. g. over night) between two days it is assumed that they have been observed the whole previous experimental day.

In the same way cases of death arisen in this interval without observation (e. g. over night) are allocated to the previous experimental day.

6.5.4.2 Follow-up observation

The follow-up observation period lasted 14 days.

6.5.4.3 Body weights

The body weights of the rats were determined before administration and then at days 4, 8 and 15.

6.5.4.4 Autopsy

The animals were sacrificed with diethyl ether at the end of the observation period, and, like the animals which died intercurrently, were examined pathologico-anatomically.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

6.5.5 Calculation of LD50

In those cases in which calculation of the mean (median) lethal dose (LD50) was possible, this was carried out with the aid of an HP 3000 computer according to the method of A.P. Rosiello, J.M. Essigmann, and G.N. Wogan (1977), as modified by J. Pauluhn (1983).

This procedure is based on the maximum-likelihood method of C.I. Bliss (1938).

If paired values of 0% and 100% mortality are recorded, the geometric mean of the corresponding doses is to be considered an "approximate LD50".

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

7. RESULTS

7.1 Dose-effect table (LD50)

The results of the investigations of acute and oral toxicity in fasted male rats with particular reference to the LD50 are shown in Table 1. A graphic presentation of the LD50 can be found on page 18 in the appendix.

Table 1:

Dose (mg/kg b.w	Toxicol. results	Duration of signs	Time of death	Morta-lity (%)
		rat male		
5000	0/0/5	---	---	0

approximate LD50 = 2236 mg/kg body weight.

* : 1st figure = number of animals that died
2nd figure = number of animals with symptoms
3rd figure = number of animals used.
** : dose for calculation of LD50 not essential

7.2 Clinical findings

As can be seen from the table the dose of 100 mg/kg b.w. was tolerated without any signs by male rats. On doses of 500 mg/kg b.w. languor, occasional spasms, apathy, reduced mortality, aggravated breathing and staggering gait could be observed. In addition to this rats receiving higher doses showed piloerection, soft stool, salivation, sometimes convulsions and tremor, at times shivering and adoption of a lateral position. In some instances increased urinary excretion, difficulty in breathing, spastic gait occurred.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

The symptoms occurred shortly after administration, and lasted up to the 5 th day of the follow-up observation period at the latest. Fatalities occurred from 2000 mg/kg on. The animals died beginning 1.5 h after application on the first day of the follow-up observation period.

The symptoms are listed separately for each group on pages 19 - 20.

7.3 Body weights

There was no effect on body weights during the follow-up observation period.

The individual and mean body weights are given on page 21 - 22 in the appendix.

7.4 Pathologico-anatomical findings

- Animals died at the end of the observation period: liver patchy, with signs of lobulation, pale spleen; pale kidneys; glandular stomack reddened; bladder tightly filled with urine;
- Animals sacrificed at the end of the follow-up observation period: no hints on macroscopically visible damages in organs caused by the test substance.

The individual findings are listed on page 23 in the appendix.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

8. DISCUSSION AND ASSESSMENT

The acute oral toxicity of the sample KBR 3023 was investigated in fasted male rats. An LD50 of ca. 2236 mg/kg body weight was calculated.

The symptoms observed (behavioural, motility and respiratory disturbances, lateral position, languor, spasms, tremor, shivering, shaking, salivation, soft stool and staggering gait) were slight to moderate, occurred shortly after administration and lasted until the 5th day at the latest. There were no delayed effects.

The dose of 100 mg/kg body weight was tolerated by male rats without any symptoms.

Thus the sample KBR 3023 proved to be slightly toxic after acute oral administration to male rats.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

9. REFERENCES

1. Bundesanzeiger Nr. 42a, 3-16, 2.3.1983

2. Bliss, C.I. The determination of the dosage-mortality curve from small numbers. Q.J. Pharm. Pharmacol. 11, 192-216 (1938)

3. Meister G. Zschr. Versuchstierkunde 7, 144, 1965

4. PAULUHN, J.
On the computerassisted estimation of LD50/LC50.
BAYER AG report-no.: 11835 of 18.5.1983
(unpublished).

5. ROSIELLO, A.P., J.M. ESSIGMANN und G.N. WOGAN
Rapid and accurate determination of the median lethal dose (LD50) and its error with small computer.
J. Tox. and Environ. Health 3, 797-809 (1977).

6. Spiegel A., Gönnert B. Zschr. Versuchstierkunde 1, 38, 1961

7. Trinkwasserverordnung, 5/22/1986, Bundesgesetzblatt 1986, published 5/22/1986, page 760-773

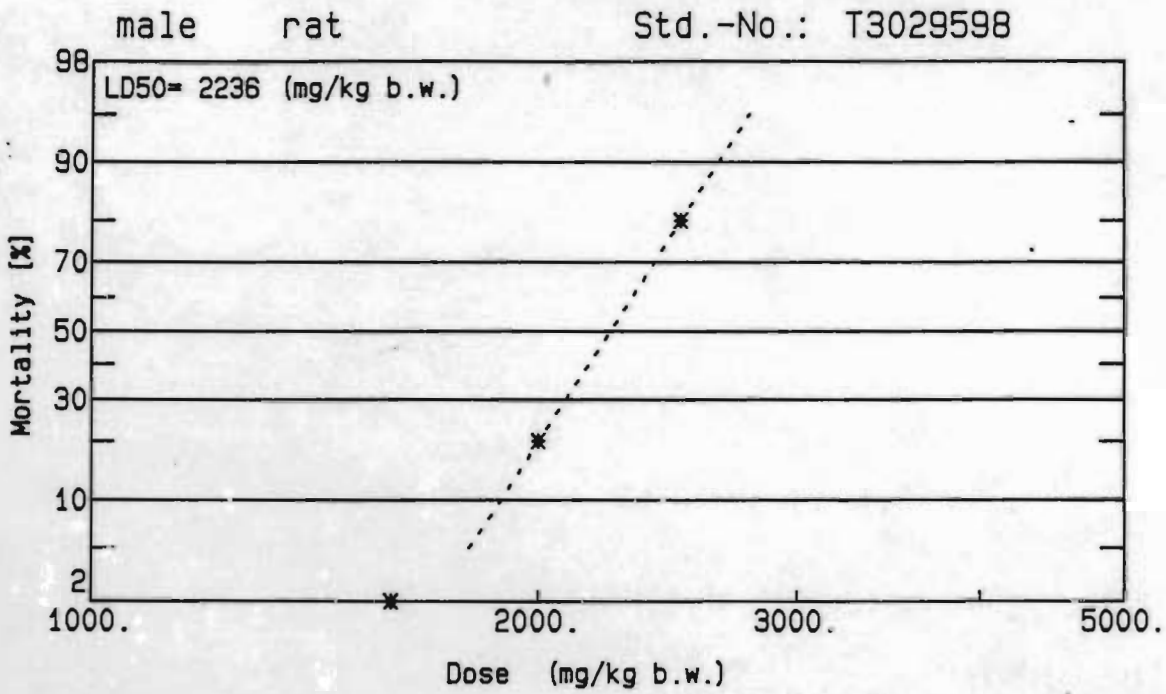
10. LIST OF ABBREVIATIONS

No. = Number
NAD = No abnormalities detected
b.w.= body weight

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

11. APPENDICES

11.1 Figure 1: Acute oral toxicity



✱ experimental data
◇ Bliss corrected data

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

11.2 Symptoms (group findings)

male animals

Dose mg/kg	Symptoms	Duration	Maximum intensity*
100	no observations		
500	langour	2'-43	+
	spasms, temporary	2'-36	+
	apathy	4'-3h30'	+
	reduced motility	4'-2h30'	+
	laboured breathing	6'-2h30'	+
	staggering gait	13'-2h30'	+
1000	langour	6'-1d	+
	spasms, temporary	2'-2h15'	+
	apathy	5'-2d	+
	reduced motility(temporary)	5'-1d	+
	laboured breathing	5'-1d	++
	staggering gait (temporary)	14'-1d	
	piloerection	48'-2d	++
	soft stool (temporary)	3h30'-1d	+
	salivation (temporary)	3'-2h50	+
	convulsions(temporary)	6'-1h45	+
	tremor (temporary,partly)	26'-1h45	+
	shaking(temporary, partly)	2'-5'	+
1600	langour	3'-1d	+
	spasms, temporary	3'-6h30'	+
	apathy	3'-5d	+
	reduced motility(temporary)	3'-1d	++
	laboured breathing	7'-1d	+
	staggering gait (temporary)	2h30'-1d	+
	piloerection	2h30'-5d	++
	soft stool (temporary)	2d-3d	+
	salivation (temporary)	3'-6h30	+
	convulsions(temporary)	44'-5h	+
	lateral position	12'-1d	+
	increased urination (temporary)	3d-5d	(+)

*) (+) = slight, + = medium, ++ = severe

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

Symptoms (group findings, cont.)

male animals

Dose mg/kg	Symptoms	Duration	Maximum intensity*
2000	langour	10'-1d	+
	spasms, temporary	1'-1d	+
	apathy	4'-4d	++
	reduced motility(temporary)	7'-3h30	++
	temporary	2d-3d	++
	laboured breathing	4'-2d	+
	staggering gait (temporary)	7'-32'	+
	temporary	1h00'-3h30	+
	temporary	2d	+
	piloerection	1h00'-4d	+
	salivation (temporary)	1'-1d	+
	convulsions(temporary)	11'-3h30	+
	tremor (temporary,partly)	1h00'-3h30	+
	shaking(temporary, partly)	2'-12'	+
	lateral position(temporary)	15'-1d	
	spastic gait	3d	(+)
2500	langour	8'-1d	+
	spasms, temporary	3'-1d	+
	apathy	21'-2d	++
	reduced motility(temporary)	2'-1d	++
	laboured breathing	8'-1d	+
	staggering gait (temporary)	9'-46'	+
	piloerection	4h45'-2d	+
	salivation (temporary)	2'-3h45	+
	convulsions(temporary)	17'-5h00	+
	shaking(temporary, partly)	3'-10'	+
	lateral position	17'-1d	
	difficulty in breathing (temporary)	5h00'-1d	+

*) (+) = slight, + = medium, ++ = severe

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

11.3 Body weights (Individual and mean values)

Acute oral toxicity

animal no.	before application	day 4	day 8	day 15
		Ratte ♂ 100 mg/kg Kgw.		
26	174	199	224	251
27	172	204	227	259
28	173	211	238	268
29	176	208	231	264
30	174	203	230	264
x̄	174	205	230	261
		Ratte ♂ 500 mg/kg Kgw.		
21	179	215	237	271
22	174	209	237	274
23	175	215	245	284
24	178	202	225	251
25	179	218	242	282
x̄	177	212	237	272
		Ratte ♂ 1000 mg/kg Kgw.		
6	175	210	234	266
7	172	205	233	273
8	168	205	224	252
9	170	197	230	264
10	170	202	227	264
x̄	171	204	230	264
		Ratte ♂ 1600 mg/kg Kgw.		
11	173	173	196	235
12	171	209	236	275
13	174	190	226	262
14	174	196	224	258
15	169	197	235	274
x̄	172	193	223	261

x = mean values
+ = animal died, weight at day of death
All weights are in grams (g)

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

Body weights (Individual and mean values, cont.)

Acute oral toxicity

animal no.	before application	day 4	day 8	day 15
		Ratte ♂ 2000 mg/kg Kgw.		
16	170	197	217	248
17	171+	---	---	---
18	177	158	181	228
19	175	205	235	266
20	167	155	192	220
$\bar{x}$	172	179	208	241
		Ratte ♂ 2500 mg/kg Kgw.		
1	168	159+	---	---
2	168+	---	---	---
3	175	172+	---	---
4	169	199	232	267
5	169+	---	---	---
$\bar{x}$	170	199	232	267

x = mean values
+ = animal died, weight at day of death
All weights are in grams (g)

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

11.4 Individual autopsy findings

male rat

Dose mg/kg	Animal No.	Time of death	sacrificed after	Findings
2500	1	1d		lung slightly extended; spleen somewhat pale; bladder tightly urine filled;
	2	4h15'		lung extended; liver with slight signs of lobulation; kidneys somewhat pale; glandular stomach reddened;
	3	1d		lung extended; kidneys somewhat pale; liver patchy
	4		14d	no findings
	5	1h30'		lung slightly extended spleen somewhat pale kidneys somewhat pale

o. B. = no pathological finding

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

11.5 Certificate of analysis

11.5.1 Release

Geschäftsbereich Pflanzenschutz
Anwendungstechnik
Netzplanstelle

Herrn Dr. Kohlers

Herrn Dr. Flecke
PF-F/CE-CSI

Elberfeld Geb. 302

09.02.88

Wirkstoffanalyse für Toxikologie
Analysis of active ingredient

Handelsname: Aufbaunr.: 80231

Chemiker-Code: KBR 3023 TECHN. Indikation: Insektizid

Common name: Menge: 10.00 g

Partie-Nr.: 19001/87 NP - Stadium:
batch no.

Im-erwarteter Wirkstoff-Gehalt: 99.40 %
Assay of actives expected

Versuchsart: Hautresorption
akute Tox. Ratte (oral/dermal)
lokale Reizwirkung (Haut/Auge)

Bemerkung:

Befund und Restmenge des Analysenmusters an CSI, ELB. 302 IV

PF-A/Netzplanstelle

Anlage(n):
Begleitbrief

Analysenbefund (Ausführendes Labor: CSI)
analytical findings
Wirkstoffgehalt: 99,2% (GLC, Fl.-%)
Assay of actives found

ACHTUNG!
Vorläufige Werte, da keine Referenzwerte vorhanden

Bemerkung:

Frei bis 03.09.88
Stability guaranteed up to

Geprüft:

Angaben zu Lagerbedingungen:

Elberfeld, den 02.03.88

Unterschrift

POOR COPY

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

11.5.2 Feed composition

allomin

Ratte/Maus Haltung

Inhaltsstoffe*	
Rohprotein	17,0
Rohfett	4,0
Rohfaser	6,0
Asche	7,0
Wasser	11,5
N-freie Extraktstoffe	50,5
Umsetzbare Energie:	
Kcal/kg	1.100,0
kJ/kg	11.000,0

Mineralstoffe*	
Calcium	0,9
Phosphor	0,7
Magnesium	0,2
Natrium	0,2
Kalium	1,0

Vitamine***

Standard Diät

Vitamin A	15.000,0 IE
Vitamin D3	600,0 IE
Vitamin E	75,0 mg
Vitamin K3	1,0 mg
Vitamin B1	18,0 mg
Vitamin B2	12,0 mg
Vitamin B6	9,0 mg
Vitamin B12	75,0 mg
Nikotinsäure	36,0 mg
Pantothensäure	21,0 mg
Folsäure	2,0 mg
Biotin	60,0 mg
Cholin	600,0 mg
Vitamin C	36,0 mg

Aminosäuren*	
Lysin	0,90
Methionin	0,30
Cystin	0,30
Phenylalanin	0,80
Tyrosin	0,60
Arginin	1,10
Histidin	0,40
Tryptophan	0,20
Threonin	0,60
Isoleucin	0,80
Leucin	1,30
Valin	0,90

Spurenelemente**

Mangan	75,0
Eisen	100,0
Kupfer	11,0
Zink	70,0
Jod	0,9
Fluor	9,0

Vitamine***

Standard Diät (fortifiziert)

Vitamin A	25.000,0 IE
Vitamin D3	1.000,0 IE
Vitamin E	175,0 mg
Vitamin K3	5,0 mg
Vitamin B1	30,0 mg
Vitamin B2	20,0 mg
Vitamin B6	15,0 mg
Vitamin B12	60,0 mg
Nikotinsäure	60,0 mg
Pantothensäure	15,0 mg
Folsäure	1,0 mg
Biotin	100,0 mg
Cholin	1.000,0 mg
Vitamin C	60,0 mg

* % in der Diät - Ration. ** mg in 1 kg Diät - Ration.
*** Zusatz/1 kg Diät

Rat/Mouse Maintenance

Ingredients*	
Crude protein	17,0
Crude fat	4,0
Crude fiber	6,0
Ash	7,0
Moisture	11,5
Nitrogen free extract	50,5
Metabolizable Energy:	
Kcal/kg	1.100,0
kJ/kg	11.000,0

Minerals*	
Calcium	0,9
Phosphorus	0,7
Magnesium	0,2
Sodium	0,2
Potassium	1,0

Vitamins***

Standard Diet

Vitamin A	15.000,0 IU
Vitamin D3	600,0 IU
Vitamin E	75,0 mg
Vitamin K3	1,0 mg
Vitamin B1	18,0 mg
Vitamin B2	12,0 mg
Vitamin B6	9,0 mg
Vitamin B12	75,0 mg
Nicotinic acid	36,0 mg
Pantothenic acid	21,0 mg
Folic acid	2,0 mg
Biotin	60,0 mg
Choline	600,0 mg
Vitamin C	36,0 mg

Amino Acids*	
Lysine	0,90
Methionine	0,30
Cystine	0,30
Phenylalanine	0,80
Tyrosine	0,60
Arginine	1,10
Histidine	0,40
Tryptophane	0,20
Threonine	0,60
Isoleucine	0,80
Leucine	1,30
Valine	0,90

Trace elements**

Manganese	75,0
Iron	100,0
Copper	11,0
Zinc	70,0
Iodine	0,9
Fluorine	9,0

Vitamins***

Standard Diet (fortified)

Vitamin A	25.000,0 IU
Vitamin D3	1.000,0 IU
Vitamin E	175,0 mg
Vitamin K3	5,0 mg
Vitamin B1	30,0 mg
Vitamin B2	20,0 mg
Vitamin B6	15,0 mg
Vitamin B12	60,0 mg
Nicotinic Acid	60,0 mg
Pantothenic acid	15,0 mg
Folic acid	1,0 mg
Biotin	100,0 mg
Choline	1.000,0 mg
Vitamin C	60,0 mg

*Average % content in the diet **Average mg content in 1 kg diet
***Addition/1 kg Diet

POOR COPY

COMPANY SANITIZED

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

Bericht Nr.: 19295

Berichtsdatum: 20.7.1990

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

BAYER AG

KBR 3023

UNTERSUCHUNGEN ZUR AKUTEN ORALEN TOXIZITÄT AN RATTEN

von

Dr. F. Krätlinger

BAYER AG

Studiennummer: T9033201

BAYER AG

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 INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

BAYER AG
BAYER AG
BAYER AG
BAYER AG

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, durchgeführt.

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

Krötlinger ..... 16.07.1990 .....

Dr. F. Krötlinger (Versuchsleiter) — Datum

BAYER AG

CONFIDENTIAL INFORMATION HAS BEEN SANITIZED

BAYER AG

BAYER AG

INHALTSVERZEICHNIS

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

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..... 15

7. ERGEBNISSE..... 17

7.1. Dosiswirkungstabelle (LD50)..... 17
7.2. Klinische Befunde..... 18
7.3. Körpergewichte..... 18
7.4. Pathologisch-anatomische Befunde..... 18

8. DISKUSSION UND BEWERTUNG..... 19

9. LITERATUR..... 20

10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... 21

11. ANHANG/ANNEX..... 22

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

BAYER AG

BAYER AG

BAYER AG

1. QUALITÄTSSICHERUNGSERKLÄRUNG

Prüfsubstanz: KBR 3023

Studien-Nr.: T 9033201

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

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
8.08.1989	10.08.1989
9.08.1989	9.08.1989

Die Versuchsergebnisse und die Methoden sind im Bericht korrekt wiedergegeben.

Qualitätssicherung
PH-AQ-S/GLP, Bayer AG

Datum 13.07.90 Verantwortlich: .....
(Dr. H. Lehn)

BAYER AG

2. UNTERSCHRIFTEN

Versuchsleiter: ..... (Dr.F.Krötlinger) 16.7.90 (Datum)

Abteilungsleiter: ..... (Dr.W.Flucke) 16.07.90 (Datum)

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

BAYER AG

3. ZUSAMMENFASSUNG

Mit dem Prüfmuster KBR 3023 wurden Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität an männlichen nicht nüchternen 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 Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision F, Hazard Evaluation: Human and Domestic Animals, Series 81-1 Acute Oral Toxicity Study (Revised Edition, November 1984) (2).

LD50 oral, Ratte ♂: 4743 mg/kg Kgw. (approximativ)

Das Prüfmuster erwies sich nach akuter oraler Applikation an Ratten als leicht toxisch. Die beobachteten Symptome traten zum Teil direkt nach der Applikation auf und dauerten maximal bis zum 2. Versuchstag an. Verzögerte Effekte wurden nicht beobachtet. Symptomlos wurde die Dosierung von 100 mg/kg Kgw. von männlichen Tieren vertragen.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

BAYER AG

4. EINLEITUNG

Mit KBR 3023 wurden an der Ratte Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität durchgeführt.

Die Untersuchungen dienen dem Zweck, eine Produktklassifizierung (Einstufung) sowie eine Abschätzung des akuten gesundheitsgefährdenden Potentials beim Umgang mit dem Prüfmuster vornehmen zu können.

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

5. STUDIENIDENTIFIKATION UND VERANTWORTLICHKEITEN

5.1. Studienidentifikation

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

Studien-Nummer:	T 9033201
Zeitraum der Untersuchungen:	August 1989

5.2. Verantwortlichkeiten

Institutsleiter Toxikologie Landwirtschaft:	Dr. L. Machemer
Abteilungsleiter:	Dr. W. Flucke
Versuchsleiter:	Dr. F. Krötlinger
Analytik:	Dr. W. Gau, Dr. H.-W. Ronge, DI K. Riegner
Qualitätssicherung (Leitung):	Dr. H. Lehn
Inspektionen:	Dr. H.-P. Schulz
Berichtsprüfung:	Dipl.Biol. R. De backer
Archivierung der Versuchsdaten:	Dr. E.A. Löbbecke

6. MATERIAL UND METHODEN

6.1. Prüfmuster

Prüfmusterbezeichnung:	KBR 3023
Hersteller:	Bayer AG
Indikation:	Insektizid
Partie-Nr.:	19009/89
Gehalt:	99,1% (siehe Seite 36)
Freigabe:	bis 24.01.1990
Aggregatzustand:	
Aussehen:	
Aufbewahrung:	
Chemische Bezeichnung:	
Konstitutionsformel:	
Molare Masse:	
Summenformel:	

CONFIDENTIAL INFORMATION HAS BEEN SANITIZED

BAYER AG

6.2. Versuchstiere

6.2.1. Spezieswahl

Es wurden SPF-gezüchtete Wistar-Ratten des Stammes Bor: WISW (SPF-Cpb) der Versuchstierzucht Winkelmann, Borchen, 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.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

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.

6.2.4. Alter und Körpergewicht

Bei Versuchsbeginn hatten die männlichen Tiere ein mittleres Anfangsgewicht von 177 g (167 bis 188 g), dies entspricht einem Alter von ca. 8 Wochen.

6.3. Versuchstierhaltung

6.3.1. Unterbringung der Tiere

Die Tiere wurden konventionell in Makrolon®-Käfigen Typ III (5 Tiere pro Käfig) gehalten (6,9). Die Käfige wurden mindestens dreimal wöchentlich gewechselt.

Als Einstreumaterial wurde staubarmes Holzgranulat Typ S 8/15 verwendet (Lieferant: Ssniff, Spezialdiäten GmbH, Soest/ Westfalen). Das Holzgranulat wurde stichprobenweise auf Schadstoffgehalte untersucht. Unterlagen werden aufbewahrt. Die Analysenergebnisse 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.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

6.3.3. Reinigung, Desinfektion

Der Tierraum wurde einmal wöchentlich gereinigt und mindestens einmal mit einer 2%igen Verdünnung von "Zephirol 10%" 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
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 - Haltungsdiät für Ratten und Mäuse", deren Gehalt der Komponenten "Altromin® 1320" entspricht, (Hersteller: Altromin GmbH und Co KG, Lage) und aus Leitungswasser (Tränkflaschen). Futter und Wasser standen zur ad-libitum-Aufnahme zur Verfügung.

Die nutritive Zusammensetzung (Spezifikation, siehe Seite 40 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 ca. 750 ml fassende Polycarbonatflaschen verwendet (6,9).

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

6.4. Versuchsmethoden

Die methodische Durchführung erfolgte nach den 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 der Applikation in entmineralisiertem Wasser mit Hilfe von Cremophor EL 2% v/v formuliert. Die Stabilität und Homogenität in der Applikationsformulierung wurden bestätigt (Analysenzertifikate, siehe Seite 37 bis 39 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.

6.5.3. Applikation und Dosierung

Das Prüfmuster wurde nicht nüchternen männlichen Ratten (5 Tiere pro Dosis) einmal mittels einer Schlundsonde per os verabreicht.

Das Applikationsvolumen betrug 10 ml/kg Kgw..

6.5.4. Untersuchungen

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

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, die im Anhang als Gruppenbefunde und tierindividuelle Befunde aufgeführt werden, und bei Todesfällen 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 Auftreten eines Symptoms und am Applikationstag der Zeitpunkt, an dem das Symptom nicht mehr beobachtet wird. An den darauffolgenden Versuchstagen wird der Zeitpunkt angegeben, 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.
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.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

6.5.4.2 Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage.

6.5.4.3. Körpergewichte

Die Körpergewichte der Ratten wurden vor der Applikation und an Tag 4, 8 und 15 ermittelt.

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.

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 Ver-

Vertrauensbereich rechnergestützt abgeschätzt, und zwar dann, wenn im Mortalitätsbereich >0% <100% nur 2 Dosisgruppen eingesetzt werden konnten. Eine approximative Abschätzung ist jedoch nur dann möglich, wenn mindestens ein 0% und 100% Wert vorliegen. Das Verfahren der Abschätzung wird analog der LD50-Berechnung rechnergestützt vorgenommen.

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

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

BAYER AG
BAYER AG
BAYER AG

7. ERGEBNISSE

7.1. Dosiswirkungstabelle (LD50)

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur akuten oralen Toxizität an der Ratte mit Angaben zur LD50 sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt. Die graphische Darstellung der LD50 befindet sich auf Seite 22 im Anhang.

Tabelle 1:

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

Dosis (mg/kg Kgw.)	Toxikol. Ergebnis*	Dauer der Symptome	Todes-zeitpunkt	Mortalität (%)
Dose (mg/kg b.w.)	Toxicol. results*	Duration of signs	Time of death	Mortality (%)
	Ratte/rat -	männlich/male		
100.0**	0/ 0/ 5	--	--	0
500.0**	0/ 4/ 5	2'-2h00'	--	0
2000.0**	0/ 5/ 5	2'-5h45'	--	0
2500.0**	0/ 5/ 5	0'-5h30'	--	0
3150.0	0/ 5/ 5	0'-1d	--	0
4500.0	2/ 5/ 5	0'-2d	2h30'-3h15'	40
5000.0	3/ 5/ 5	1'-2d	1h15'-1d	60

Approximative LD50= 4743 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

BAYER AG

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

7.2. Klinische Befunde

Nach 500 mg/kg Kgw. waren bei männlichen Tieren Apathie, verminderte Motilität, taumelnder Gang, Schlaffheit, erschwerte Atmung, Speichelfluß, zeitweise Putzbewegungen und weicher Kot zu beobachten. In höheren Dosierungen kamen zeitweise Grabbewegungen, zeitweises Schütteln, zeitweise Zuckungen, Verkrampfung und gesträubtes Fell hinzu. Vereinzelt waren auch Seiten- oder Bauchlage, zeitweises Zittern, Atemnot und blutiger Speichelfluß festzustellen. Die überwiegend bis mittelstark ausgeprägten Symptome traten zum Teil direkt nach der Applikation auf und dauerten maximal bis zum 2. Versuchstag an. Verzögerte Effekte wurden nicht beobachtet. Symptomlos wurde die Dosierung von 100 mg/kg Kgw. von männlichen Tieren vertragen.

Todesfälle traten ab der Dosierung von 4500 mg/kg Kgw. auf. Die Tiere starben am 1. Versuchstag ab einer Stunde 15 Minuten nach Applikation.

Gruppenbefunde, siehe Seite 23 bis 24 im Anhang, tierindividuelle Befunde, siehe Seite 25 bis 31 im Anhang.

7.3. Körpergewichte

Eine Beeinflussung der Körpergewichte im Verlauf der Nachbeobachtungszeit war, mit Ausnahme eines Tieres der Gruppe 5000 mg/kg Kgw. (kurzzeitig, reversibel), nicht festzustellen.

Einzel- und Mittelwerte, siehe Seite 32 bis 33 im Anhang.

7.4. Pathologisch-anatomische Befunde

- Tiere, gestorben während der Nachbeobachtungszeit:
  Lunge vereinzelt gebläht, vereinzelt Flüssigkeit in der Lunge, fleckig bis dunkelrot (Tier Nr.26), dunkel (Tier Nr.17); Leber etwas dunkel, fleckig (Tier Nr.17); Milz etwas blaß, fleckig (Tier Nr.17); Nieren fleckig (Tier Nr.17); Magen walnußgroß aufgetrieben und mit wäßrigem Futterbrei gefüllt (Tier Nr.17); Dünndarm gerötet (Tier Nr.18), mit gelbem, schleimigem Inhalt (Tier Nr.17).

- Tiere, getötet am Ende der Nachbeobachtungszeit:
  Tier Nr.1: rechter Hoden klein (ca. 1,0 x 0,5 cm),
  Tier Nr.10: mehrere graue Stippchen auf der Lunge.
  Keine Hinweise auf substanzbedingte, makroskopisch erkennbare Organschädigungen.

Individuelle Sektionsbefunde, siehe Seite 34 bis 35 im Anhang.

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

8. DISKUSSION UND BEWERTUNG

An männlichen nicht nüchternen Ratten wurde das Prüfmuster KBR 3023 auf seine akute orale Toxizität untersucht. Es wurde eine approximative LD50 von 4743mg/kg Kgw. festgestellt.

Die beobachteten Symptome (Verhaltens-, Motilitäts- und Atmungsstörungen, Schlaffheit, taumelnder Gang, Speichelfluß, zeitweise Grab- und Putzbewegungen, zeitweise Schütteln, zeitweise Zuckungen, Verkrampfung, gesträubtes Fell; vereinzelt: Seiten- oder Bauchlage, Atemnot, rötlicher Speichelfluß, zeitweise Zittern, weicher Kot) waren vorwiegend bis mittelstark ausgeprägt, traten zum Teil direkt nach der Applikation auf und dauerten maximal bis zum 2. Tag an. Sie deuten auf eine Beeinflussung des Zentralen Nervensystems hin. Verzögerte Effekte wurden nicht beobachtet. Symptomlos wurde die Dosierung von 100mg/kg Kgw. von männlichen Tieren vertragen.

Somit erwies sich das Prüfmuster KBR 3023 nach akuter oraler Applikation an Ratten als leicht toxisch.

Abweichend von den Richtlinien wurden die Untersuchungen nur an einem Geschlecht und an nicht nüchternen Tieren durchgeführt. Dies wird für die Bewertung der akuten oralen Toxizität eines leicht toxischen Stoffes als ausreichend angesehen. Die Ergebnisse aus Untersuchungen an nicht nüchternen Ratten sind außerdem eine bessere Grundlage für die Dosiswahl bei subakuten und/oder subchronischen Untersuchungen.

BAYER AG

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

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 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.

10. 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

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

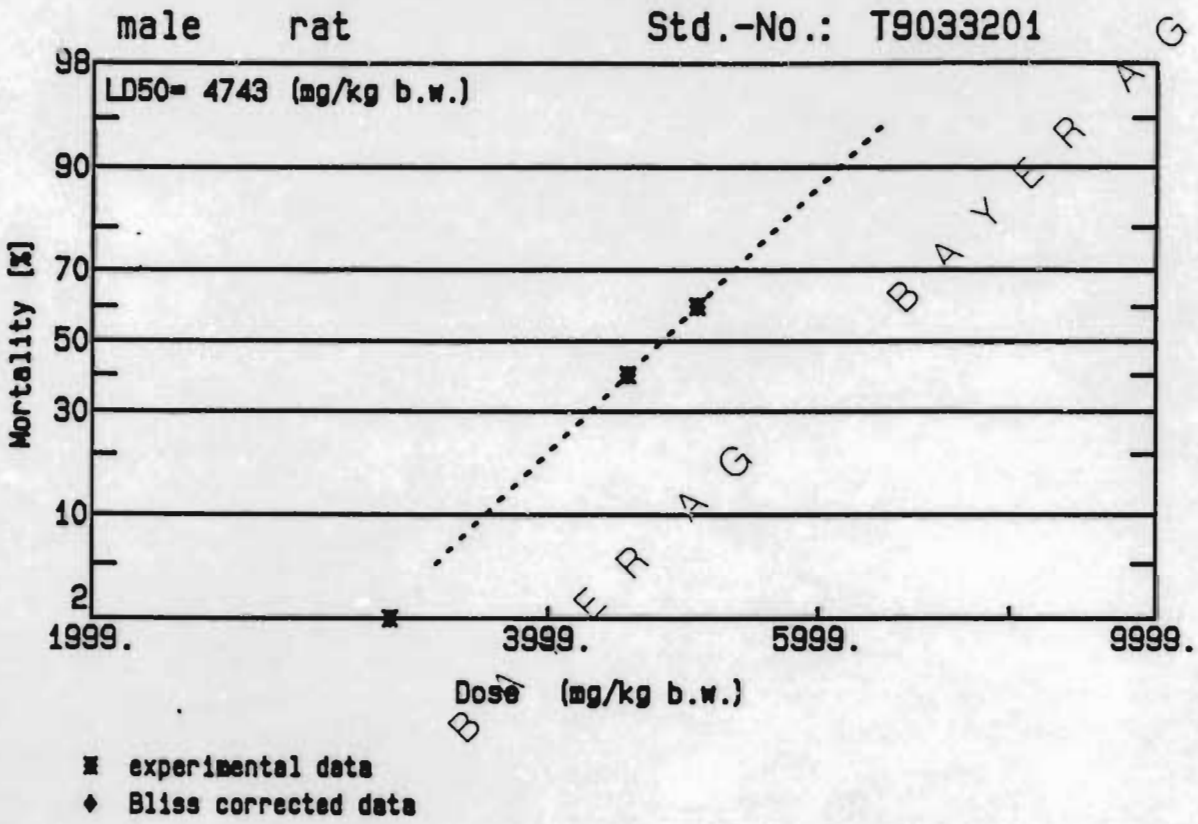
BAYER AG
BAYER AG
BAYER AG

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

11. ANHANG/ANNEX

11.1 Graphische Darstellung der LD50

Abbildung 1: Akute orale Toxizität/
Fig. 1: Acute oral toxicity



BAYER AG

11.2 SYMPTOMS / SYMPTOME

Printing date/Druckdatum: 31.08.1989

GROUP INCIDENCES / GRUPPENINZIDENZEN

CONFIDENTIAL INFORMATION HAS BEEN SANITIZED

Dose Dosis	Symptom	NOA* Anz.	Duration Dauer	Int.
Test article/Prüfmuster: KBR 3023				
male animals / männliche Tiere				
100 mg/kg	No abnormal findings / ohne Befund			
500 mg/kg	apathy / Apathie	3	2' - 2h	3
	decreased motility / verminderte Motilität	1	2' - 39'	3
	staggering gait / taumelnder Gang	1	8' - 39'	3
	atony / Schlaffheit	1	2' - 39'	3
	labored breathing / erschwerte Atmung	3	2' - 47'	2
	increased salivation / vermehrter Speichelfluß	2	7' - 38'	2
	soft feces / weicher Kot	1	4' - 45'	3
	temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	1	7' - 17'	3
2000 mg/kg	apathy / Apathie	5	5' - 5h45	3
	decreased motility / verminderte Motilität	1	40' - 1h30	3
	staggering gait / taumelnder Gang	1	36' - 2h15	3
	atony / Schlaffheit	1	3' - 1h30	3
	labored breathing / erschwerte Atmung	5	5' - 3h30	3
	increased salivation / vermehrter Speichelfluß	1	2' - 23'	2
	temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	3	5' - 1h15	3
	temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	2	8' - 1h30	3
	temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	2	5' - 1h30	3
	temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	1	2' - 12'	3
2500 mg/kg	piloerection / gesträubtes Fell	3	1h - 3h15	3
	apathy / Apathie	5	2' - 5h30	3
	decreased motility / verminderte Motilität	3	23' - 1h45	3
	staggering gait / taumelnder Gang	3	3' - 1h45	3
	spasmodic state / Verkrampfung	1	7' - 1h45	3
	atony / Schlaffheit	3	3' - 1h45	3
	labored breathing / erschwerte Atmung	4	4' - 3h15	3
	increased salivation / vermehrter Speichelfluß	4	0' - 40'	3
	temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	3	4' - 41'	3
	temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	1	18' - 50'	2
	temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	3	5' - 41'	3
	temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	3	4' - 39'	3
	temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	4	1' - 52'	3

Int.= intensity/Intensität 2=weak/schwach, 3=moderate/mäßig 4=strong/stark
* NOA/Anz. = Number of animals showing symptom / Anzahl der Tiere mit dem Symptom

Dose Dosis	Symptom	NOA* Anz.	Duration Dauer	Int.
Test article/Prüfmuster: KBR 3023				
male animals / männliche Tiere				
3150 mg/kg	piloerection / gesträubtes Fell	4	27' - 2h45	3
	apathy / Apathie	5	5' - 1d	3
	decreased motility / verminderte Motilität	3	0' - 2h45	3
	staggering gait / taumelnder Gang	2	7' - 1h	3
	spasmodic state / Verkrampfung	2	15' - 1h	2
	atony / Schlaffheit	1	0' - 1h	3
	labored breathing / erschwerte Atmung	5	0' - 2h45	3
	increased salivation / vermehrter Speichelfluß	3	2' - 24'	3
	temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	4	1' - 29'	3
	temporary tremor / zeitweise Zittern	1	27' - 1h	2
	temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	1	2' - 29'	3
	temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	2	4' - 29'	3
4500 mg/kg	animal died / Tier gestorben	2	2h30 - 3h15	
	piloerection / gesträubtes Fell	5	15' - 2d	4
	apathy / Apathie	5	4' - 2d	3
	decreased motility / verminderte Motilität	4	14' - 1d	4
	staggering gait / taumelnder Gang	2	10' - 1h15	3
	lying on the side / Seitenlage	2	58' - 3h15	
	atony / Schlaffheit	4	10' - 3h15	3
	dyspnea / Atemnot	1	1h30 - 3h15	3
	labored breathing / erschwerte Atmung	5	4' - 1d	3
	increased salivation / vermehrter Speichelfluß	4	0' - 3h15	2
	temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	5	2' - 36'	3
	temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	4	26' - 3h15	3
	temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	2	4' - 26'	3
	temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	3	1' - 34'	3
	temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	4	12' - 3h15	3
5000 mg/kg	animal died / Tier gestorben	2	1h15 - 1h45	
	animal died / Tier gestorben	1	1d -	
	piloerection / gesträubtes Fell	5	12' - 2d	3
	apathy / Apathie	5	3' - 2d	3
	decreased motility / verminderte Motilität	5	9' - 1d	4
	staggering gait / taumelnder Gang	5	13' - 2d	3
	lying on the side / Seitenlage	4	30' - 1h45	
	lying on the side / Seitenlage	1	5h30 - 1d	
	Prostration / Bauchlage	1	3h45 - 5h30	
	atony / Schlaffheit	5	11' - 1d	3
	dyspnea / Atemnot	1	1h15 - 1h45	3
	labored breathing / erschwerte Atmung	5	3' - 2d	4
	increased salivation / vermehrter Speichelfluß	3	1' - 2h	3
	temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	2	5' - 27'	3
	bloody increased salivation / blutiger Speichelfluß	2	58' - 1h45	3
	temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	3	19' - 1h45	3
	temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	1	5' - 11'	3
	temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	1	4' - 11'	3
	temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	5	7' - 2h	3

CONFIDENTIAL INFORMATION HAS BEEN SANITIZED

Int.= intensity/Intensität 2=weak/schwach, 3=moderate/mäßig 4=strong/stark
* NOA/Anz. = Number of animals showing symptom / Anzahl der Tiere mit dem Symptom

INDIVIDUAL ANIMAL SYMPTOMS / TIERINDIVIDUELLE SYMPTOME

Printing date/Druckdatum: 31.08.1989

CONFIDENTIAL INFORMATION HAS BEEN SANITIZED

Test article/Prüfmuster: KBR 3023

male animals / männliche Tiere

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.
100 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		
500 mg/kg	21	apathy / Apathie	2' - 47'	3
		apathy / Apathie	47' - 2h	2
		decreased motility / verminderte Motilität	2' - 19'	3
		decreased motility / verminderte Motilität	19' - 39'	2
		staggering gait / taumelnder Gang	8' - 19'	3
		staggering gait / taumelnder Gang	19' - 39'	2
		atony / Schlaffheit	2' - 19'	3
		atony / Schlaffheit	19' - 39'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	2' - 47'	2
	22	apathy / Apathie	10' - 46'	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	10' - 46'	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	18' - 38'	2
	23	apathy / Apathie	5' - 46'	3
		apathy / Apathie	46' - 1h45	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	7' - 46'	2
	24	No abnormal findings / ohne Befund		
	25	increased salivation / vermehrter Speichelfluß	7' - 17'	2
		soft feces / weicher Kot	4' - 45'	3
		temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	7' - 17'	3
2000 mg/kg	1	apathy / Apathie	15' - 2h15	3
		apathy / Apathie	2h15 - 5h45	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	24' - 2h15	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	37' - 1h15	3
	2	apathy / Apathie	14' - 2h15	3
		apathy / Apathie	2h15 - 5h45	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	23' - 2h15	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	2' - 23'	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	5' - 23'	3
		temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	8' - 23'	3
		temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	5' - 23'	2

Int.= intensity/Intensität 2=weak/schwach, 3=moderate/mäßig 4=strong/stark

BAYER AG

Test article/Prüfmuster: KBR 3023

male animals / männliche Tiere

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.
2000 mg/kg	3	apathy / Apathie	5' - 3h30	3
		apathy / Apathie	3h30 - 5h45	2
		decreased motility / verminderte Motilität	40' - 1h15	3
		decreased motility / verminderte Motilität	1h15 - 1h30	2
		staggering gait / taumelnder Gang	36' - 1h30	3
		staggering gait / taumelnder Gang	1h30 - 2h15	2
		atony / Schlaffheit	3' - 1h30	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	5' - 23'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	23' - 2h15	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	2h15 - 3h30	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	23' - 40'	3
		temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	1h15 - 1h30	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	2' - 12'	3
	4	apathy / Apathie	13' - 2h15	3
		apathy / Apathie	2h15 - 5h45	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	13' - 2h15	2
		temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	1h - 1h30	3
	5	apathy / Apathie	13' - 2h15	3
		apathy / Apathie	2h15 - 5h45	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	13' - 2h15	2
2500 mg/kg	6	apathy / Apathie	8' - 3h15	3
		apathy / Apathie	3h15 - 5h30	2
		decreased motility / verminderte Motilität	25' - 1h45	2
		staggering gait / taumelnder Gang	8' - 41'	3
		staggering gait / taumelnder Gang	41' - 1h	2
		atony / Schlaffheit	25' - 41'	3
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	2' - 25'	3
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	5' - 25'	3
		temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	5' - 25'	3
		temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	5' - 25'	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	25' - 52'	2
	7	apathy / Apathie	15' - 3h15	3
		apathy / Apathie	3h15 - 5h30	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	15' - 3h15	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	18' - 41'	3
		temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	18' - 41'	3
	8	piloerection / gesträubtes Fell	1h - 1h45	3
		piloerection / gesträubtes Fell	1h45 - 3h15	2
		apathy / Apathie	3' - 3h15	3
		apathy / Apathie	3h15 - 5h30	2
		decreased motility / verminderte Motilität	24' - 1h45	3
		staggering gait / taumelnder Gang	10' - 1h45	3
		atony / Schlaffheit	3' - 1h45	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	5' - 1h45	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	1h45 - 3h15	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	1' - 14'	2
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	1' - 51'	3

Int.= intensity/Intensität 2=weak/schwach, 3=moderate/mäßig 4=strong/stark

Test article/Prüfmuster: KBR 3023

male animals / männliche Tiere

CONFIDENTIAL INFORMATION HAS BEEN SANITIZED

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.
2500 mg/kg	9	piloerection / gesträubtes Fell	1h - 3h15	3
		apathy / Apathie	3' - 3h15	3
		apathy / Apathie	3h15 - 5h30	2
		spasmodic state / Verkrampfung	7' - 14'	2
		spasmodic state / Verkrampfung	14' - 1h	3
		spasmodic state / Verkrampfung	1h - 1h45	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	1h45 - 3h15	3
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	1' - 40'	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	4' - 24'	3
		temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	4' - 24'	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	1' - 51'	3
	10	piloerection / gesträubtes Fell	1h - 3h15	2
		apathy / Apathie	2' - 3h15	3
		apathy / Apathie	3h15 - 5h15	2
		decreased motility / verminderte Motilität	23' - 1h30	3
		staggering gait / taumelnder Gang	3' - 4'	2
		staggering gait / taumelnder Gang	4' - 50'	3
		staggering gait / taumelnder Gang	50' - 1h30	2
		atony / Schlaffheit	23' - 1h30	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	4' - 39'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	39' - 1h30	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	1h30 - 3h15	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	0' - 23'	2
		temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	18' - 50'	2
		temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	9' - 39'	2
		temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	6' - 39'	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	4' - 23'	2
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	23' - 50'	3
3150 mg/kg	11	piloerection / gesträubtes Fell	29' - 1h	3
		piloerection / gesträubtes Fell	1h - 2h45	2
		apathy / Apathie	5' - 2h45	3
		apathy / Apathie	2h45 - 1d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	0' - 1h	3
		staggering gait / taumelnder Gang	7' - 1h	3
		atony / Schlaffheit	0' - 1h	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	0' - 29'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	29' - 1h	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	1h - 2h45	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	2' - 24'	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	9' - 29'	3
		temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	2' - 29'	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	4' - 29'	3
	12	piloerection / gesträubtes Fell	29' - 2h45	2
		apathy / Apathie	24' - 2h45	3
		apathy / Apathie	2h45 - 1d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	29' - 1h	2
		spasmodic state / Verkrampfung	29' - 1h	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	24' - 29'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	29' - 1h	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	1h - 2h45	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	3' - 24'	3
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	4' - 29'	3

Int.= intensity/Intensität 2=weak/schwach, 3=moderate/mäßig 4=strong/stark

BAYER

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

Test article/Prüfmuster: KBR 3023

male animals / männliche Tiere

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.
3150 mg/kg	13	piloerection / gesträubtes Fell	28' - 1h	3
		piloerection / gesträubtes Fell	1h - 2h45	2
		apathy / Apathie	8' - 2h45	3
		apathy / Apathie	2h45 - 1d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	28' - 1h	3
		decreased motility / verminderte Motilität	1h - 2h45	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	8' - 28'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	28' - 1h	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	1h - 2h45	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	12' - 23'	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	12' - 28'	3
	14	piloerection / gesträubtes Fell	27' - 2h45	2
		apathy / Apathie	11' - 2h45	3
		apathy / Apathie	2h45 - 1d	2
		staggering gait / taumelnder Gang	11' - 1h	3
		spasmodic state / Verkrampfung	15' - 1h	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	11' - 27'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	27' - 1h	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	1h - 2h45	2
		temporary tremor / zeitweise Zittern	27' - 1h	2
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	15' - 27'	2
	15	apathy / Apathie	11' - 2h45	3
		apathy / Apathie	2h45 - 1d	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	15' - 2h45	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	1' - 27'	3
4500 mg/kg	26	animal died / Tier gestorben	3h15 -	
		piloerection / gesträubtes Fell	17' - 36'	2
		piloerection / gesträubtes Fell	36' - 51'	3
		piloerection / gesträubtes Fell	51' - 1h30	4
		piloerection / gesträubtes Fell	1h30 - 3h15	3
		apathy / Apathie	4' - 3h15	3
		decreased motility / verminderte Motilität	14' - 27'	2
		decreased motility / verminderte Motilität	27' - 36'	3
		decreased motility / verminderte Motilität	36' - 58'	4
		staggering gait / taumelnder Gang	10' - 14'	2
		staggering gait / taumelnder Gang	14' - 36'	3
		lying on the side / Seitenlage	58' - 3h15	
		atony / Schlaffheit	10' - 27'	2
		atony / Schlaffheit	27' - 3h15	3
		dyspnea / Atemnot	1h30 - 3h15	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	4' - 14'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	14' - 1h30	3
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	2' - 36'	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	58' - 3h15	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	10' - 17'	3
		temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	36' - 3h15	2
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	27' - 51'	2
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	51' - 3h15	3
	27	piloerection / gesträubtes Fell	17' - 3h15	2
		apathy / Apathie	14' - 51'	3
		apathy / Apathie	51' - 1d	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	14' - 51'	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	10' - 36'	3

Int.= intensity/Intensität 2=weak/schwach, 3=moderate/mäßig 4=strong/stark

BAYER AG

Test article/Prüfmuster: KBR 3023

male animals / männliche Tiere

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.
4500 mg/kg	28	piloerection / gesträubtes Fell	16' - 35'	2
		piloerection / gesträubtes Fell	35' - 1d	3
		piloerection / gesträubtes Fell	2d - 2d	2
		apathy / Apathie	13' - 1d	3
		apathy / Apathie	2d - 2d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	26' - 35'	3
		decreased motility / verminderte Motilität	35' - 1h15	4
		decreased motility / verminderte Motilität	1h15 - 3h	3
		decreased motility / verminderte Motilität	3h - 1d	2
		atony / Schlaffheit	35' - 1h15	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	26' - 3h	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	3h - 1d	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	1' - 26'	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	7' - 26'	3
		temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	26' - 1h15	2
		temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	7' - 26'	3
		temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	1' - 26'	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	26' - 1h15	3
	29	piloerection / gesträubtes Fell	16' - 35'	2
		piloerection / gesträubtes Fell	35' - 3h	3
		piloerection / gesträubtes Fell	3h - 1d	2
		apathy / Apathie	5' - 1d	3
		apathy / Apathie	2d - 2d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	16' - 26'	2
		decreased motility / verminderte Motilität	26' - 1h15	3
		decreased motility / verminderte Motilität	1h15 - 3h	2
		staggering gait / taumelnder Gang	35' - 1h15	3
		atony / Schlaffheit	26' - 1h15	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	5' - 16'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	16' - 3h	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	3h - 5h	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	1' - 26'	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	13' - 16'	3
		temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	26' - 1h15	2
		temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	7' - 16'	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	26' - 1h15	3
	30	animal died / Tier gestorben	2h30 -	
		piloerection / gesträubtes Fell	15' - 34'	2
		piloerection / gesträubtes Fell	34' - 2h30	3
		apathy / Apathie	4' - 2h30	3
		decreased motility / verminderte Motilität	25' - 2h	3
		lying on the side / Seitenlage	2h - 2h30	
		atony / Schlaffheit	1h15 - 2h30	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	4' - 25'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	25' - 2h30	3
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	0' - 25'	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	2h - 2h30	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	2' - 15'	3
		temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	34' - 1h15	3
		temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	4' - 15'	3
		temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	1' - 34'	3
		temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	4' - 15'	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	12' - 34'	2
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	34' - 1h15	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	1h15 - 2h	2
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	2h - 2h30	3

Int.= intensity/Intensität 2=weak/schwach, 3=moderate/mäßig 4=strong/stark

BAYER AG

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.
Test article/Prüfmuster: KBR 3023				
male animals / männliche Tiere				
5000 mg/kg	16	animal died / Tier gestorben	1h45 -	
		piloerection / gesträubtes Fell	14' - 21'	2
		piloerection / gesträubtes Fell	21' - 1h45	3
		apathy / Apathie	5' - 1h45	3
		decreased motility / verminderte Motilität	11' - 19'	3
		decreased motility / verminderte Motilität	19' - 45'	4
		staggering gait / taumelnder Gang	27' - 45'	3
		lying on the side / Seitenlage	45' - 1h45	
		atony / Schlaffheit	11' - 59'	3
		dyspnea / Atemnot	1h15 - 1h45	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	5' - 9'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	9' - 1h15	3
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	2' - 11'	2
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	5' - 11'	3
		bloody increased salivation / blutiger Speichelfluß	1h - 1h45	3
		temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	19' - 1h45	3
		temporary cleaning gestures / zeitweise Putzbewegungen	5' - 11'	3
		temporary digging gestures / zeitweise Grabbewegungen	4' - 11'	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	14' - 45'	2
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	45' - 1h45	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	1h45 - 1h45	2
	17	animal died / Tier gestorben	1d -	
		piloerection / gesträubtes Fell	14' - 21'	2
		piloerection / gesträubtes Fell	21' - 1d	3
		apathy / Apathie	7' - 1d	3
		decreased motility / verminderte Motilität	9' - 19'	3
		decreased motility / verminderte Motilität	19' - 59'	4
		decreased motility / verminderte Motilität	1h45 - 3h45	4
		staggering gait / taumelnder Gang	27' - 59'	3
		lying on the side / Seitenlage	59' - 1h45	
		lying on the side / Seitenlage	5h30 - 1d	
		Prostration / Bauchlage	3h45 - 5h30	
		atony / Schlaffheit	14' - 59'	3
		atony / Schlaffheit	3h45 - 1d	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	7' - 9'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	9' - 3h45	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	3h45 - 1d	4
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	59' - 2h	3
		temporary sporadic shaking movement / zeitweise Schütteln	19' - 27'	3
		temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	59' - 1h45	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	7' - 59'	2
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	59' - 1h45	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	1h45 - 2h	2
	18	animal died / Tier gestorben	1h15 -	
		piloerection / gesträubtes Fell	13' - 20'	2
		piloerection / gesträubtes Fell	20' - 1h15	3
		apathy / Apathie	6' - 1h15	3
		decreased motility / verminderte Motilität	10' - 26'	3
		decreased motility / verminderte Motilität	26' - 58'	4
		staggering gait / taumelnder Gang	13' - 58'	3
		lying on the side / Seitenlage	58' - 1h15	
		atony / Schlaffheit	13' - 1h15	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	6' - 8'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	8' - 1h15	3
		bloody increased salivation / blutiger Speichelfluß	58' - 1h15	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	13' - 18'	2
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	18' - 1h15	3

Int.= intensity/Intensität 2=weak/schwach, 3=moderate/mäßig 4=strong/stark

CONFIDENTIAL INFORMATION HAS BEEN SANITIZED

BAYER AG

Test article/Prüfmuster: KBR 3023

male animals / männliche Tiere

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

Dose Dosis	Animal Tier	Symptom	Duration Dauer	Int.
5000 mg/kg	19	piloerection / gesträubtes Fell	13' - 20'	2
		piloerection / gesträubtes Fell	20' - 1d	3
		apathy / Apathie	4' - 1d	3
		apathy / Apathie	2d - 2d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	13' - 18'	3
		decreased motility / verminderte Motilität	18' - 30'	4
		decreased motility / verminderte Motilität	1h15 - 1h30	4
		decreased motility / verminderte Motilität	1h30 - 3h45	3
		decreased motility / verminderte Motilität	3h45 - 1d	2
		staggering gait / taumelnder Gang	1h15 - 5h30	3
		staggering gait / taumelnder Gang	5h30 - 1d	2
		lying on the side / Seitenlage	30' - 1h15	
		atony / Schlaffheit	1h15 - 5h30	3
		atony / Schlaffheit	5h30 - 1d	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	4' - 8'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	8' - 3h45	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	3h45 - 1d	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	1' - 13'	2
		increased salivation / vermehrter Speichelfluß	36' - 1h30	2
		temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	20' - 44'	2
		temporary spasmodic state / zeitweise Verkrampfung	44' - 1h15	3
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	17' - 18'	2
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	18' - 1h15	3
	20	piloerection / gesträubtes Fell	12' - 19'	2
		piloerection / gesträubtes Fell	19' - 1d	3
		piloerection / gesträubtes Fell	2d - 2d	2
		apathy / Apathie	3' - 2d	3
		apathy / Apathie	2d - 2d	2
		decreased motility / verminderte Motilität	12' - 5h30	3
		decreased motility / verminderte Motilität	5h30 - 1d	2
		staggering gait / taumelnder Gang	19' - 1h15	3
		staggering gait / taumelnder Gang	1h15 - 2d	2
		atony / Schlaffheit	35' - 1h30	3
		atony / Schlaffheit	1h30 - 1d	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	3' - 7'	2
		labored breathing / erschwerte Atmung	7' - 1d	3
		labored breathing / erschwerte Atmung	2d - 2d	2
		temporary convulsions / zeitweise Zuckungen	35' - 1h15	2

BAYER AG

Int.= intensity/Intensität 2=weak/schwach, 3=moderate/mäßig 4=strong/stark

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

11.3 Körpergewichte/Body weights

männliche Tiere/male animals

Dosis mg/kg Dose mg/kg	Tier Nr. Animal No.	Tag /Day 1	4	8	15	Final-gewicht Final weight	Diffe-renz * Diffe-rence*
100	31	174	189	204	223	223	49
	32	177	189	208	225	225	48
	33	171	186	198	210	210	39
	34	182	203	216	234	234	52
	35	173	191	203	217	217	44
	MW	175	192	206	222		
	S	4.3	6.6	6.7	9.0		
500	21	177	190	204	227	227	50
	22	176	190	213	230	230	54
	23	184	198	213	234	234	50
	24	177	192	209	229	229	52
	25	177	196	215	232	232	55
	MW	178	193	211	230		
	S	3.3	3.6	4.4	2.7		
2000	1	175	190	199	217	217	42
	2	178	190	204	224	224	46
	3	172	180	195	216	216	44
	4	180	194	216	247	247	67
	5	173	182	199	219	219	46
	MW	176	187	203	225		
	S	3.4	5.9	8.1	12.9		
2500	6	181	187	205	224	224	43
	7	175	188	203	222	222	47
	8	173	186	197	211	211	38
	9	175	184	196	209	209	34
	10	168	175	190	205	205	37
	MW	174	184	198	214		
	S	4.7	5.2	6.0	8.3		

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

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

Körpergewichte/Body weights

männliche Tiere/male animals

Dosis mg/kg Dose mg/kg	Tier Nr. Animal No.	Tag /Day 1	4	8	15	Final-gewicht Final-weight	Diffe-renz * Diffe-rence*
3150	11	173	180	197	213	213	40
	12	184	196	211	232	232	48
	13	177	181	203	227	227	50
	14	178	182	200	215	215	37
	15	167	174	190	214	214	47
	MW	176	183	200	220		
	S	6.3	8.1	7.7	8.7		
4500	26	180+					
	27	173	182	197	217	217	44
	28	178	186	199	220	220	42
	29	178	179	197	212	212	34
	30	174+					
	MW	177	182	198	216		
	S	3.0	3.5	1.2	4.0		
5000	16	177+					
	17	177+					
	18	180+					
	19	188	196	221	254	254	66
	20	177	167	194	228	228	51
	MW	180	182	208	241		
	S	4.8	20.5	19.1	18.4		

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 während der Nachbeobachtungszeit gestorben / Animal died during the recovery period

BAYER AG

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

11.4. Individuelle Sektionsbefunde/ Individual gross pathology findings

männliche Ratten/male rats

Dosis mg/kg Dose mg/kg	Tier Nr. Animal no.	Todes-zeit Time of death	getötet am Sacrificed on	Befunde Findings
100	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.
500	21		15d	o.b.B./n.o.e.
	22		15d	o.b.B./n.o.e.
	23		15d	o.b.B./n.o.e.
	24		15d	o.b.B./n.o.e.
	25		15d	o.b.B./n.o.e.
2000	1		15d	rechter Hoden klein (ca. 1,0 x 0,5 cm)
	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.
2500	6		15d	o.b.B./n.o.e.
	7		15d	o.b.B./n.o.e.
	8		15d	o.b.B./n.o.e.
	9		15d	o.b.B./n.o.e.
	10		15d	mehrere graue Stippchen auf der Lunge
3150	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		15d	o.b.B./n.o.e.

BAYER AG

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

Individuelle Sektionsbefunde/
Individual gross pathology findings

männliche Ratten/male rats

Dosis mg/kg Dose mg/kg	Tier Nr. Animal no.	Todes-zeit Time of death	getötet am Sacrificed on	Befunde Findings
4500	26	3h15'		Lunge fleckig bis dunkelrot, Flüssigkeit in der Lunge; Leber etwas dunkel;
	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	2h30'		Lunge gebläht; Leber etwas dunkel; Milz etwas blaß;
5000	16	1h45'		Lunge stark gebläht; Leber etwas dunkel; Milz etwas blaß;
	17	1d		Lunge dunkel, etwas Flüssigkeit in der Lunge; Leber, Milz und Nieren fleckig; Magen walnußgroß aufgetrieben, mit wäßrigem Futterbrei gefüllt; Dünndarm mit gelbem, schleimigem Inhalt;
	18	1h15'		Leber etwas dunkel; Milz etwas blaß; Dünndarm gerötet;
	19		15d	o.b.B./n.o.e.
	20		15d	o.b.B./n.o.e.

BAYER AG

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

11.5. Analysenzertifikate/Analytical certificates

11.5.1. Prüfmustercharakterisierung/Characterization of the compound

Prüfmustercharakterisierung 24.07.89

Wirkstoffmuster: TOX 2633

Prüfmuster: KBR 3023 TECHN.

Indikation: Insektizid

BAYER AG

gez. Dr. Graßmäder

(Dr. Graßmäder, PF-A/NP)

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

11.5.2. Stabilität/Stability

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

Monheim, den 13.9.89

APPLIKATIONSFORMULIERUNG

STABILITAET

Wirkstoffbezeichnung...: KBR 3023

Studien-Nummer.....: T 90 33 201 / T 00 33 202
Matrix.....: 2% CremophorEL / entm. Wasser
Partienummer.....: 19009/89
Herkunft der Proben....: Dr. Kroetlinger
Eingangsdatum.....: 3.8.89
Art der Formulierung...: Emulsion

Sachbearbeiter.....: Bergmann

ERGEBNISSE :

Sollwert in %	Wirkstoffgehalt in % vom Sollwert	
	Lagerungszeit in Stunden	
	0	24
1	96.1	92.3
50	99.5	97.7

Stabilitaet ueber 24 Stunden ist gegeben !

Riegner

Bergmann

Formulierungsnummer : R 1152

BAYER AG

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

11.5.3. Homogenität/Homogeneity

BAYER AG
PF-F/CE-FA
Labor D.I. Riegner
Tierfutteranalytik
Pflanzenschutzzentrum Monheim
Geb.: 6610

Monheim, den 13.9.89

APPLIKATIONSFORMULIERUNG

HOMOGENITAET

Wirkstoffbezeichnung...: KBR 3023

Studien-Nummer.....: T 90 33 201 / T CO 33 202
Matrix.....: 2% CremophorEL / entm. Wasser
Partienummer.....: 19009/89
Herkunft der Proben....: Dr. Kroetlinger
Eingangsdatum.....: 3.8.89
Art der Formulierung...: Emulsion

Sachbearbeiter.....: Bergmann

ERGEBNISSE :

Sollwert in %	Wirkstoffgehalt in % vom Sollwert		
-----	Probe Nr.		
	1	2	3
1	95.9	98.1	98

Freigabe : JA

rel. Standardabweichung ueber 12 Werte fuer 1 ppm : 2.42 %

Riegner Bergmann

Formulierungs-Nummer :A 1152

BAYER AG

CONFIDENTIAL INFORMATION
HAS BEEN SANITIZED

Homogenität/Homogeneity

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

Monheim, den 13.9.89

APPLIKATIONSFORMULIERUNG

HOMOGENITAET

Wirkstoffbezeichnung...: KBR 3023

Studien-Nummer.....: T 90 33 201 / T 00 33 202
Matrix.....: 2% CremophorEL / entm. Wasser
Partienummer.....: 19009/89
Herkunft der Proben....: Dr. Kroetlinger
Eingangsdatum.....: 3.8.89
Art der Formulierung...: Emulsion

Sachbearbeiter.....: Bergmann

ERGEBNISSE :

Sollwert in %	Wirkstoffgehalt in % vom Sollwert		
-----	Probe Nr. 1	2	3
50	92.4	103.1	99.5

Freigabe : JA

rel. Standardabweichung ueber 12 Werte fuer 50 ppm : 5.68 %

Riegner

Bergmann

Formulierungs-Nummer :A 1152

BAYER AG

CONFIDENTIAL INFORMATION HAS BEEN SANITIZED

11.5.3. Futterzusammensetzung/Composition of diet

1320

altromin

Ratte/Maus-Haltung

Rohnährstoffe*

Rohprotein	19,0
Rohfett	4,0
Rohfaser	6,0
Asche	7,0
Wasser	13,5
N-freie Extraktstoffe	50,5

Umsetzbare Energie:

Kcal/kg	3.100,0
KJ /kg	13.000,0

Mineralstoffe*

Calcium	0,9
Phosphor	0,7
Magnesium	0,2
Natrium	0,2
Kalium	1,0

Vitamine* Standard-Diät**

Vitamin A	15.000,0 IE
Vitamin D_3	600,0 IE
Vitamin E	75,0 mg
Vitamin K_3	3,0 mg
Vitamin B_1	18,0 mg
Vitamin B_2	12,0 mg
Vitamin B_6	9,0 mg
Vitamin B_{12}	24,0 mcg
Nikotinsäure	36,0 mg
Pantothensäure	21,0 mg
Folsäure	2,0 mg
Biotin	60,0 mcg
Cholin	600,0 mg
Vitamin C	36,0 mg

Aminosäuren*

Lysin	0,90
Methionin	0,30
Cystin	0,30
Phenylalanin	0,80
Tyrosin	0,60
Arginin	1,10
Histidin	0,40
Tryptophan	0,20
Threonin	0,60
Isoleucin	0,80
Leucin	1,30
Valin	0,90

Spurenelemente**

Mangan	75,0
Eisen	180,0
Kupfer	13,0
Zink	70,0
Jod	0,9
Fluor	9,0

Vitamine* Standard-Diät (fortified)**

Vitamin A	25.000,0 IE
Vitamin D_3	1.000,0 IE
Vitamin E	125,0 mg
Vitamin K_3	5,0 mg
Vitamin B_1	30,0 mg
Vitamin B_2	20,0 mg
Vitamin B_6	15,0 mg
Vitamin B_{12}	40,0 mcg
Nikotinsäure	60,0 mg
Pantothensäure	35,0 mg
Folsäure	3,0 mg
Biotin	100,0 mcg
Cholin	1.000,0 mg
Vitamin C	60,0 mg

* % in der Diät - Mittelw. ** mg in 1 kg Diät - Mittelw.

*** Zusatz/1 kg Diät

Rat/Mouse Maintenance

Ingredients*

Crude protein	19,0
Crude fat	4,0
Crude fiber	6,0
Ash	7,0
Moisture	13,5
Nitrogen-free extract	50,5

Metabolizable Energy:

Kcal/kg	3.100,0
KJ/ kg	13.000,0

Minerals*

Calcium	0,9
Phosphorus	0,7
Magnesium	0,2
Sodium	0,2
Potassium	1,0

Vitamins* Standard-Diet**

Vitamin A	15.000,0 IU
Vitamin D_3	600,0 IU
Vitamin E	75,0 mg
Vitamin K_3	3,0 mg
Vitamin B_1	18,0 mg
Vitamin B_2	12,0 mg
Vitamin B_6	9,0 mg
Vitamin B_{12}	24,0 mcg
Nicotinic acid	36,0 mg
Pantothenic acid	21,0 mg
Folic acid	2,0 mg
Biotin	60,0 mcg
Choline	600,0 mg
Vitamin C	36,0 mg

Amino Acids*

Lysine	0,90
Methionine	0,30
Cystine	0,30
Phenylalanine	0,80
Tyrosine	0,60
Arginine	1,10
Histidine	0,40
Tryptophane	0,20
Threonine	0,60
Isoleucine	0,80
Leucine	1,30
Valine	0,90

Trace elements**

Manganese	75,0
Iron	180,0
Copper	13,0
Zinc	70,0
Iodine	0,9
Fluorine	9,0

Vitamins* Standard-Diet (fortified)**

Vitamin A	25.000,0 IU
Vitamin D_3	1.000,0 IU
Vitamin E	125,0 mg
Vitamin K_3	5,0 mg
Vitamin B_1	30,0 mg
Vitamin B_2	20,0 mg
Vitamin B_6	15,0 mg
Vitamin B_{12}	40,0 mcg
Nicotinic acid	60,0 mg
Pantothenic acid	35,0 mg
Folic acid	3,0 mg
Biotin	100,0 mcg
Choline	1.000,0 mg
Vitamin C	60,0 mg

*Average % content in the diet **Average mg content in 1 kg diet

***Additive/1 kg Diet

CERTIFICATE OF AUTHENTICITY

THIS IS TO CERTIFY that the microimages appearing on this microfiche are accurate and complete reproductions of the records of U.S. Environmental Protection Agency documents as delivered in the regular course of business for microfilming.

Data produced 12 (Month) 28 (Day) 94 (Year) Marcia Tubolino Camera Operator

Place Syracuse (City) New York (State)

AMTEK corp

END