

Study Sponsor:	ATOCHEM
Issue Date:	28-Jun-84
Document Reference No.:	509 TAR

[REDACTED]
Acute Oral Toxicity
Author(s): A. Kaysen

English Translation of Report Summary for
DuPont Chemical Solutions Enterprise
27-Jan-03

SUMMARY

The acute toxicity of the product [REDACTED] was studied by oral administration in 5 male rats and 5 female rats.

No lethal effect was noted at the administered dose of 5000 mg/kg.

The tolerance for the product is good.

The behavior and weight evolution of the animals was not influenced by the treatment.

Macroscopic examination of the sacrificed animals at the end of the test showed no evidence of lesions.

No microscopic examination was carried out because of the absence of lesions.

Translation : Language Services
Running Fox Technologies, Inc.
A. Z. Fresco : 1/25/03

ETUDE N° 509 TAR

162/A

CONFIDENTIEL

[REDACTED]

EVALUATION DE LA TOXICITE AIGUE
CHEZ LE RAT MALE ET CHEZ LE RAT FEMELLE
PAR VOIE ORALE

Destinataire :

Monsieur MILLISCHER
Société ATOCHEM
D.R.D.I. Service de Toxicologie
Cédex 22
92091 PARIS LA DEFENSE

Auteur :

A. KAYSEN

Company Sanitized. Does not contain TSCA CBI

Date : 00 00 00

Cette étude a été réalisée en conformité avec le protocole établi avec la Société ATOCHEM et selon les règles de Bonne Pratique de Laboratoire (OCDE - 12 mai 1981).

Les résultats mentionnés dans le rapport sont à considérer comme exacts, à l'exception d'éventuels détails mineurs ne pouvant être retenus comme ayant un impact sur la valeur des données originales ou sur l'interprétation des résultats.

Cette étude a été effectuée au Centre International de Toxicologie à Miserey, 27005 Evreux, France.

A. Kayzen

A. KAYSEN Date : 28.06.84

Docteur en Pharmacie

Directeur de l'étude

**UNITE D'ASSURANCE DE QUALITE
COMPTE-RENDU**

Le protocole, la conduite de l'étude et le rapport ont été inspectés par l'Unité d'Assurance de Qualité du C.I.T. aux dates suivantes :

DATE	INSPECTION	DATE DU RAPPORT D'INSPECTION
09.03.84	Protocole	09.03.84
20.03.84	Etude	20.03.84
30.05.84	Rapport (1ère frappe)	30.05.84
28.06.84	Rapport (final)	28.06.84

Les inspections ont été effectuées en accord avec les procédures du C.I.T. et les Bonnes Pratiques de Laboratoire (Good Laboratory Practice Regulations - Food and Drug Administration - USA - 1978-1980).

LE RESPONSABLE DE L'UNITE D'ASSURANCE
DE QUALITE



H. RAULT

Date : 28.06.84

Company Sanitized. Does not contain TSCA CBI

SCIENTIFIQUES PARTICIPANT A CETTE ETUDE

Pharmacie

M.H. Read

M.H. READ

Date : 28.06.84

Pharmacien Biologiste

Toxicologie

A. Kayser

A. KAYSEN

Date : 28.06.84

Docteur en Pharmacie

SOMMAIRE

<u>RESUME</u>	1
<u>INTRODUCTION</u>	2
<u>PROCEDURES EXPERIMENTALES</u>	3
I. <u>Animaux et leur environnement</u>	3
1. Animaux	3
2. Hébergement	4
3. Alimentation et boisson	5
II. <u>Produit</u>	6
III. <u>Traitement</u>	6
1. Mode d'administration	6
2. Posologie et groupes expérimentaux	6
3. Modalités du traitement	6
4. Date du traitement	6
IV. <u>Examens cliniques</u>	7
1. Comportement et symptômes	7
2. Mortalité	7
3. Poids corporel	7
V. <u>Examens anatomopathologiques</u>	7
<u>ARCHIVES</u>	8

<u>RESULTATS</u>	9
I. <u>Examens cliniques</u>	9
1. Comportement et symptomatologie	9
2. Mortalité	9
3. Poids corporel	9
II. <u>Examens anatomopathologiques</u>	11
<u>ANNEXE</u>	12
<u>Protocole et avenant</u>	13

RESUME

La toxicité aiguë du produit [REDACTED] a été recherchée après administration par voie orale chez 5 rats mâles et chez 5 rats femelles.

Aucun effet létal n'est noté à la dose administrée de 5000 mg/kg.

La tolérance du produit est bonne.

Le comportement et l'évolution pondérale des animaux ne sont pas influencés par le traitement.

Les examens macroscopiques des animaux sacrifiés en fin d'expérimentation n'ont mis en évidence aucune lésion.

En raison de l'absence de lésions, il n'a pas été procédé à un examen microscopique.

INTRODUCTION

A la demande de la Société ATOCHEM, nous avons procédé à l'évaluation de la toxicité aiguë chez le rat mâle et chez le rat femelle, par voie orale, du produit dénommé [REDACTED]

La présente étude a été réalisée conformément à la norme O.C.D.E. (n° 401), concernant l'évaluation de la toxicité aiguë des produits chimiques administrés par voie orale, ainsi qu'aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (OCDE/Paris 1981).

PROCEDURES EXPERIMENTALES

Les modalités expérimentales décrites ci-après ne sont que des extraits des procédures standards en vigueur au Centre au moment de l'étude.

I. ANIMAUX ET LEUR ENVIRONNEMENT

1. Animaux

Les animaux utilisés pour cette étude sont des rats de souche Sprague-Dawley Cr1 : CD (SD) BR fournis par Charles River France (76410 Saint Aubin les Elbeuf, France).

A leur arrivée au Centre International de Toxicologie, les animaux sont acclimatés dans les locaux expérimentaux pendant une période de 7 jours, durant laquelle ils sont observés quotidiennement.

En début d'étude, les animaux ont un poids moyen respectivement de 139 g pour les mâles et de 114 g pour les femelles.

Ils sont identifiés individuellement par perforations ou encoches du pavillon de l'oreille.

2. Hébergement

L'étude est effectuée dans une animalerie de type conventionnel, climatisée. Les conditions de maintenance sont les suivantes :

- . Température : $21^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$
- . Hygrométrie : $50 \% \pm 20 \%$ d'humidité relative
- . Nycthémère : lumière/obscurité : 12 h/12 h

La température et l'hygrométrie sont enregistrées au niveau de l'animalerie. Elles sont normales tout au long de l'étude.

L'air non recyclé est filtré par des filtres de type absolu retenant les particules de taille supérieure à 0,3 micron.

Les animaux sont hébergés par individuellement en cage en polycarbonate stérilisable (Médi-Labo, 92420 Vaucresson, France) aux dimensions suivantes : 0,42 x 0,27 x 0,15 m.

Chaque cage est équipée d'un couvercle en acier inoxydable, formant une mangeoire, et d'un biberon.

Les animaux reposent sur une litière constituée de brisures de bois tamisées et dépoussiérées, stérilisée à 500°C (Société Parisienne des Sciures, 93500 Pantin, France).

3. Alimentation et boisson

Les animaux ont à leur disposition un aliment rat et souris n° 1 Expanded SQC (Special Diets Services Ltd, Witham, Essex, England) présenté sous forme de bouchons standardisés.

Il est fourni ad libitum pendant toute la durée de l'étude excepté pendant la période précédant l'administration du traitement comme il est mentionné dans le chapitre III.

L'eau est filtrée sur membrane Millipore 0,22 micron (Millipore, 67120 Molsheim, France) et fournie ad libitum pendant l'étude. Elle est distribuée dans des biberons en polycarbonate munis d'un bouchon en matière plastique et d'un embout en acier inoxydable.

L'analyse bactériologique de l'eau de boisson est effectuée régulièrement (laboratoire d'analyses, rue Victor Hugo, 27000 Evreux, France), ainsi que l'analyse chimique et des principaux contaminants (laboratoire municipal, 76000 Rouen, France).

II. PRODUIT

Le produit dénommé [REDACTED]
[REDACTED] Une quantité de 500 ml de produit sous la référence
[REDACTED] conditionnée dans un flacon en matière
plastique, a été reçue le 15.02.1984 au C.I.T.

III. TRAITEMENT

1. Mode d'administration

Le produit est administré tel quel aux animaux, par voie orale, à l'aide d'une sonde oesophagienne à embout olivaire de 60 x 1,5 mm (Arkansas, Carriéri, 75280 Paris, France) montée sur une seringue en verre de 1 ml, graduée en 0,01 ml (Record, Carriéri, 75280 Paris, France).

2. Posologie et groupes expérimentaux

La toxicité aiguë du produit a été déterminée après administration orale d'une dose de 5000 mg/kg (exactement 5104 mg/kg), ce qui correspond à un volume de 4,4 ml/kg (la densité du produit est de 1,16) à un groupe de dix animaux (cinq mâles et cinq femelles).

3. Modalités du traitement

La veille du traitement, les animaux sont mis à jeun, soit 17 h 15 avant l'administration de celui-ci. Ils sont réalimentés 3 - 4 heures après le traitement.

4. Date de traitement

L'administration unique est effectuée le 20.03.1984, le matin à 9 h 15, suivie d'une période d'observation de quatorze jours.

IV. EXAMENS CLINIQUES

1. Comportement et symptômes

Ils sont notés individuellement tous les jours, du premier jour du traitement à la fin de la période d'observation.

2. Mortalité

Elle est relevée tous les jours pendant la période d'observation.

3. Poids corporel

Les animaux sont pesés à J 0, J 4, J 7 et J 14.

V. EXAMENS ANATOMOPATHOLOGIQUES

L'examen macroscopique des principaux organes est effectué sur tous les animaux euthanasiés à l'anhydride carbonique (Air liquide, 27000 Evreux, France) à la fin de la période d'observation.

ARCHIVES

- . le protocole et ses avenants éventuels,
- . toutes les données originales,
- . la correspondance,
- . le rapport d'étude (final) et avenants éventuels,

sont conservés dans les archives du Centre International de Toxicologie à Miserey, 27005 Evreux (France) pendant 10 ans après la fin de l'étude in vivo. Au terme de cette période, les archives de l'étude sont, au choix du laboratoire mandant, soit transférées en ses locaux, soit détruites.

R E S U L T A T S

I. EXAMENS CLINIQUES

1. Comportement et symptomatologie

Le comportement des animaux n'a pas été influencé par le traitement.

2. Mortalité

Aucune mortalité n'a été relevée pendant la période d'observation.

3. Poids corporel

Tableaux page suivante

L'évolution pondérale des animaux mâles et des animaux femelles n'a pas été influencée par le traitement.

a. Moyennes

Dose mg/kg	J 0		J 4		J 7		J 14	
	Nombre animaux	moyenne ± écart type (g)	Nombre animaux	moyenne ± écart type (g)	Nombre animaux	moyenne ± écart type (g)	Nombre animaux	moyenne ± écart type (g)
<u>Mâles</u>								
5000	5	139 ± 8	5	168 ± 9	5	192 ± 11	5	241 ± 10
<u>Femelles</u>								
5000	5	114 ± 3	5	135 ± 4	5	143 ± 8	5	167 ± 6

b. Valeurs individuelles (en g)

Dose mg/kg	N° des animaux	J 0	J 4	J 7	J 14
<u>Mâles</u>					
5000	01	144	174	198	243
	02	126	155	175	229
	03	146	178	204	255
	04	140	167	194	246
	05	138	168	190	234
<u>Femelles</u>					
5000	01	113	131	147	174
	02	113	135	151	165
	03	118	141	144	169
	04	116	137	131	169
	05	110	131	144	157

II. EXAMENS ANATOMOPATHOLOGIQUES

Aucune anomalie apparente n'a été mise en évidence à l'examen macroscopique des principaux organes des animaux euthanasiés en fin d'étude.

En raison de l'absence de lésions à l'examen macroscopique, aucun prélèvement n'a été effectué en vue d'un examen histologique.

A N N E X E

ETUDE N° 509 TAR

PROTOCOLE ET AVENANT

CIT

centre international de toxicologie

MISEREY BP 563 27005 EVREUX CEDEX FRANCE TEL (32) 37.00.94 TELEX 172046 F

Etude n°: 509 TAR

2.

I. INTRODUCTION

Le présent protocole est conforme aux normes O.C.D.E. concernant l'étude de la toxicité aiguë des produits chimiques, par voie orale, n° 401 et aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (normes OCDE for Good Laboratory Practice), Paris 1981.

II. OBJECTIF

Obtenir des informations concernant la toxicité aiguë chez le rat d'une substance administrée en une seule dose par voie orale.
La dose létale médiane DL50 est la quantité de substance capable de provoquer la mort de 50 % des animaux, après administration dans des conditions précises.

PROTOCOLE D'ETUDE NON CLINIQUE

ETUDE N° : 509 TAR

Miserey, le 22 février 1984

Produit

Objet de l'étude

[REDACTED]
: Evaluation de la toxicité aiguë par voie orale chez le rat
(Selon la norme O.C.D.E. n° 401)

Laboratoire : ATOCHEM

Adresse

: Cédex 22
92091 PARIS LA DEFENSE

Moniteur de l'étude : Monsieur R. MILLISCHER

Directeur de l'étude : Agnès KAYSEN, Docteur en Pharmacie

IFM Recherche

CAUTION: THIS INFORMATION IS TO BE USED ONLY FOR THE PURPOSES OF THE STUDY AND NOT FOR OTHER PURPOSES.
NOT TO BE USED FOR OTHER PURPOSES.

III. PRODUIT

1. Substance
 nom chimique : tensioactif fluoré amphotère
 dénomination commune [REDACTED]
2. Date de réception à C.I.T. : 15.02.84

3. N° de lot : [REDACTED]

4. Certificat d'analyse (date et qualité du signataire) : [REDACTED]

5. Apparence [REDACTED]

6. Stabilité et conditions de stockage :
 à conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité

9. Caractéristiques physiques

Solubilité : [REDACTED]

Densité : [REDACTED]

Pureté : [REDACTED]

Point d'ébullition : [REDACTED]

10. Précautions d'emploi
 - Eviter la contamination de tout produit chimique.

11. Remarques sur les caractéristiques
 - Produit de type amphotère, d'usage en solution.
 - Y compris le type amphotère, abondant et présent à l'eau.

IV. ANIMAUX

1. Espèce, race, souche :
 Rat Sprague-Dawley Cr1 : CD (SD) BR
2. Raison du choix de cette espèce :
 Espèce recommandée pour ce type d'expérimentation
3. Origine :
 Charles River France (76410 Saint Aubin les Elbeuf, France)
4. Nombre d'animaux :
 Nombre variable ; 3 groupes au minimum de 10 animaux (5 mâles, 5 femelles)
5. Poids en début d'expérimentation :
 110 à 160 g
6. Période d'acclimatation :
 1 semaine au minimum
7. Identification :
 Après répartition dans les groupes par tirage au sort, identification par perforations ou encoches du pavillon de l'oreille

Etude n° : 509 TAR

5.

Etude n° : 509 TAR

6.

V. CONDITIONS DE STABILISATION DES ANIMAUX

1. Unités animales :

Salles avec air conditionné (température $21^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$), humidité ($50 \pm 20\%$)
éclairage contrôlé (12 h d'éclairement par jour).

2. Cages

En polycarbonate avec couvercle en acier inoxydable.

3. Nombre d'animaux par cage :

5, du même sexe.

Si le produit testé présente des effets secondaires, les animaux sont
hébergés individuellement.

4. Aliment (ad libitum)

Rat & souris N° 1, expanded SQC (Special Diets Services, Witham, Essex,
U.K.).

5. Boisson (ad libitum) :

Eau potable stérilisée par filtration sur membrane F.G. millipore
(0,2 micron) et délivrée dans des flacons en polypropylène ou en
polycarbonate avec pipettes en acier inoxydable.

Analyse microbiologique de l'eau effectuée par le laboratoire d'Analyses
Médicales d'Evreux (Rue Victor Hugo, 27000 Evreux, France).

Analyse chimique effectuée par le laboratoire municipal (76000 Rouen,
France).

6. Litière :

Sclure de bois préparée selon des modalités déterminées (Société
Parisienne des Sclures, 93500 Pantin, France).

Analyse des résidus effectuée par le laboratoire municipal (76000 Rouen,
France).

V. ADMINISTRATION DE LA SUBSTANCE

1. Mise à jeun des animaux

La nuit précédant l'essai, les animaux sont privés de nourriture, mai
abreuvés à volonté avec de l'eau.

Les animaux ne sont réalimentés qu'environ 3 heures après l'administratio
du produit.

2. Dose, volume :

Une dose est administrée par groupe d'animaux, 3 groupes au minimum son
traités.

La dose maximum est de 5 g/kg administrée sous un volume constant s
possible (maximum 10 ml/kg ou 20 ml/kg si la solution est aqueuse).

3. Voie d'administration : orale

4. Mode d'administration : par tubage oesophagien

S'il n'est pas possible d'administrer la dose en une seule fois, elle es
fractionnée sur une période qui ne doit pas être supérieure à 24 heures
Dans ce cas, les animaux sont réalimentés après un certain temps défini e
fonction de la période d'administration de la substance.

5. Durée de l'observation : 14 jours minimum

Elle doit être suffisante pour pouvoir déterminer les effets toxiques
réversibles ou irréversibles. Pendant cette période, l'apparition ou l
disparition des signes toxiques et le moment où meurent les animaux son
enregistrés.

6. Préparation de la substance :

S'il est nécessaire, dissoudre le produit ou le mettre en suspensio
dans le véhicule approprié.

VII. MODALITES EXPERIMENTALES

1. Examens cliniques :

Un examen clinique soigneux est effectué au moins une fois par jour :

- . de la peau et du poil
- . des yeux et muqueuses
- . de l'appareil respiratoire
- . du système nerveux central et végétatif
- . surveillance de l'activité somatomotrice et des schémas comportementaux

- . surveiller de façon particulière le sommeil et l'apparition éventuelle de tremblements, convulsions, hypersalivation, diarrhée, léthargie, coma

Des examens supplémentaires appropriés sont réalisés tous les jours afin de minimiser les pertes d'animaux au cours de l'étude.

Si des animaux sont faibles ou moribonds, ils sont isolés.

Notification du moment exact de la mort des animaux.

2. Poids corporel :

Pesée individuelle des animaux juste avant l'administration de la substance, puis des survivants à J 4, J 7 et J 14.

3. Autopsie :

Autopsie des animaux morts au cours de l'essai.

Au 14ème jour, les survivants sont sacrifiés et autopsiés.

4. Examens anatomopathologiques :

Toute lésion macroscopique en relation avec les effets toxiques observés est enregistrée.

Un examen microscopique des organes des animaux survivants (24 heures ou plus) présentant des lésions peut être réalisé si le sponsor le désire.

VIII. DETERMINATION DE LA TOXICITE AIGUE

Dans le cas où une mortalité apparaîtrait, on détermine la DL 50 exprimée en milligrammes par kilogramme d'animal (mg/kg) et de ses limites de confiance : 95 % à la fin de la période d'observation par la méthode de Litchfield et Wilcoxon (J. Pharmacol. Exp. Thérap., 1949, 96, 99-113).

IX. AVENANTS AU PROTOCOLE

Les modifications au protocole seront faites sous forme d'avenants après information et discussion entre le Directeur de l'étude et le Moniteur de l'étude du laboratoire demandeur.

Protocole et avenants seront inclus dans le rapport final de l'étude.

X. ASSURANCE DE QUALITE

Pendant le déroulement de l'étude, des inspections périodiques sont réalisées en accord avec les recommandations des bonnes pratiques de laboratoire (Good Laboratory Practice Regulations - Food and Drug Administration, U.S.A. 1978-1980).

Le rapport d'étude est audité par l'Unité d'Assurance de Qualité au C.I.T selon les procédures standards de celle-ci.

XI. ARCHIVES

Les documents :

- . le protocole et ses avenants éventuels,
- . toutes les données originales,
- . les flacons contenant les organes, les blocs histologiques et les lames éventuels,
- . la correspondance,
- . le rapport d'étude (final) et avenants éventuels,

sont conservés dans les archives du Centre International de Toxicologie Miserey, 27005 Evreux (France) pendant 10 ans après la fin de l'étude *in vivo*. Au terme de cette période, les archives de l'étude sont, au choix du laboratoire mandant, soit transférées en ses locaux, soit détruites.

Etude n° : 509 TAR

9.

Etude n° : 509 TAR

10.

XII. QUANTITE TOTALE DE PRODUIT NECESSAIRE

100 ml

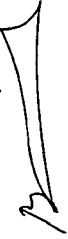
XIII. RAPPORT

- Le rapport est prévu dans le mois qui suit l'autopsie des animaux.
- Nombre d'exemplaires souhaité : 4

XIV. PLANIFICATION

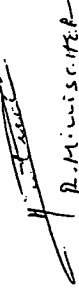
- Date de début d'étude : 1er trimestre 1984
- Sous réserve de la réception de ce protocole approuvé et signé, ainsi que la quantité de produit nécessaire à la réalisation de la totalité de l'étude.

Pour C.I.T. / Le Directeur
Date : 24/8/84



R. GLOMOT
Le Directeur du Département
Toxicologie
approuvé, date :

Le Mandant
approuvé, date : 1.3.84



R. Minicic

B. HUNTER
Le Directeur de l'étude
approuvé, date : 16 23 Janv 1984



B. Hunter

L'Assurance de Qualité*
approuvé, date : 09 03 84



H. RAULI QAU n° 84-203

* Approbation après réception du protocole complété

AVENANT AU PROTOCOLE

ETUDE

: 509 TAR

LABORATOIRE

: ATOCHEH

PRODUIT



REFERENCE DE L'AVENANT : 01

VII. MODALITES EXPERIMENTALES

4. Examens anatomopathologiques :

Toute lésion macroscopique en relation avec les effets toxiques
est enregistrée.

Tout organe présentant une lésion macroscopique est prélevé et
conservé dans le fixateur approprié.

Directeur
R. GLOHOT

date : 13.06.84

signature :

po Ruef

Directeur d'étude
A. KAYSEN

date : 12.06.1984

signature :

A. Kayser

Unité d'Assurance de Qualité
H. RAULT

date : 11.06.84

signature :