

Study Sponsor:	ATOCHEM
Issue Date:	28-Jun-84
Document Reference No.:	511 TAL

[REDACTED]
Eye Irritation
Author(s): A. Kaysen

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

STUDY N° 511 TAL

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Eye irritation induced by the product [REDACTED] was determined after introduction into the conjunctiva of New Zealand rabbits.

Eye reactions were observed at the conjunctiva and the iris. These were :

- at the conjunctiva :
maximum chemosis 1 hour after instillation with positive reactions in three animals
maximum enanthema at Day 1 with positive reactions in two animals.
- at the iris
the iris more wrinkled than normal at Day 1 in two animals.

All these reactions are reversible at Day 4.

Under our test conditions, the product is considered as a slight irritant.

162/G

[REDACTED]
EVALUATION DE L'IRRITATION
ET/OU DE LA CORROSION OCULAIRES
CHEZ LE LAPIN

Destinataire

Monsieur R. MILLISCHER
TOCHEM
R.D.I./Service de Toxicologie
Boite 22
91091 PARIS LA DEFENSE

Auteur

A. KAYSEN

Date : 28.06.84

Cette étude a été réalisée en conformité avec le protocole établi avec ATOCHEM et selon les règles de Bonne Pratique de Laboratoire (O.C.D.E./ Paris 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. Kayser

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
16.03.84	Etude	19.03.84
01.06.84	Rapport (1ère frappe)	01.06.84
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

SCIENTIFIQUES PARTICIPANT A CETTE ETUDE

Pharmacie

M. Read

M.H. READ

Date : 28.06.84

Pharmacien Biologiste

Tolérance locale

A. Kayser

A. KAYSEN

Date : 28.06.84

Docteur en Pharmacie

SOMMAIRE

<u>RESUME ET CONCLUSION</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	4
II. <u>PRODUIT</u>	5
III. <u>TRAITEMENT</u>	5
1. Préparation des animaux	5
2. Modalités de traitement	5
3. Date de traitement	5
IV. <u>DESCRIPTION DES REACTIONS OCULAIRES, RESULTATS ET INTERPRETATION</u>	6
V. <u>EVALUATION ET INTERPRETATION DES RESULTATS</u>	8
<u>ARCHIVES</u>	9
<u>RESULTATS</u>	10
<u>Evaluation de l'irritation oculaire</u>	11
<u>ANNEXES</u>	13
A. <u>Protocole et avenant</u>	14

RESUMÉ ET CONCLUSION

L'irritation oculaire induite par le produit [REDACTED] a été déterminée après introduction dans le cul de sac conjonctival du lapin Néo-Zélandais.

Des réactions oculaires sont observées au niveau de la conjonctive et de l'iris. Elles se traduisent

. Au niveau conjonctival :

par un chemosis maximum 1 heure après l'instillation avec des réactions positives chez trois animaux.

et par un énanthème maximum à J 1 avec des réactions positives chez deux animaux.

. Au niveau iridien :

par l'iris plus plissé que la normale à J 1 chez deux animaux.

Toutes ces réactions sont réversibles à J 4.

Dans nos conditions expérimentales, le produit est considéré comme légèrement irritant.

INTRODUCTION

A la demande de la Société ATOCHEM, nous avons procédé à l'évaluation de l'irritation et/ou de la corrosion oculaires chez le lapin du produit dénommé [REDACTED]

La méthodologie suivie est conforme aux normes O.C.D.E concernant l'évaluation de l'irritation et/ou de la corrosion oculaires, d'un produit chimique, publiée le 12 mai 1981, ligne directrice n° 405, et aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (O.C.D.E./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

Six lapins mâles Néo-Zélandais, souche Hy/Cr, reçus du Centre d'Elevage Charles River France (76410 Saint Aubin les Elbeuf, France) sont utilisés pour cette étude.

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

Un traitement prophylactique avec une solution de Mucoxid à la dose de 140 mg/kg/jour distribuée dans l'eau de boisson, a été entrepris pendant les quatre premiers jours de la période d'acclimatation pour éviter tout risque de multiplication coccidienne éventuelle.

En début d'étude, les animaux ont un poids moyen de 2,5 kg $\pm$ 0,1 kg.

Ils sont identifiés individuellement au moyen d'une médaille métallique (Chevillot, 75003 Paris, France) sertie dans le pavillon de l'oreille.

2. Hébergement

L'étude est effectuée dans une animalerie de type conventionnel, climatisée et régulée. Les conditions d'environnement constant sont les suivantes :

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

La température et l'hygrométrie sont enregistrées en permanence dans la salle d'étude. Elles ont été 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 individuellement en cage en polystyrène (Iffa-Crédo, 69210 Saint Germain sur l'Arbresle, France) aux dimensions suivantes : 0,32 x 0,35 x 0,55 m.

Les cages sont équipées d'une mangeoire et d'un biberon.

3. Alimentation et boisson

Les animaux ont à leur disposition un aliment présenté sous forme de granulés Rabbit Diet SQC (Special Diets Services Ltd, Witham, Essex, England), fourni ad libitum pendant toute la durée de l'étude.

Un certificat d'analyse de la qualité de l'aliment et de la teneur en principaux contaminants de l'alimentation (pesticides, métaux lourds, mycotoxines et autres) est donné pour chaque lot par le fournisseur.

De l'eau filtrée sur membrane Millipore 0,22 micron (Millipore, 67120 Molsheim, France) est fournie ad libitum aux animaux pendant toute la durée de l'étude dans des biberons en polypropylène munis d'un bouchon en caoutchouc 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 étudié sous la dénomination [REDACTED]
[REDACTED] Une quantité de 500 ml environ 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. Préparation des animaux

La veille du traitement, les animaux sont observés de manière à ne garder que ceux exempts de toute atteinte oculaire.

2. Modalités de traitement

1/10e ml de produit est instillé dans le cul de sac conjonctival inférieur de l'oeil gauche de chaque lapin à l'aide d'une seringue en matière plastique de 1ml graduée en 0,01 ml (Térumo, Polylabo, 67023 Strasbourg Cédex, France).

Les paupières inférieure et supérieure sont maintenues en contact quelques secondes afin d'éviter toute perte de substance.

L'oeil droit ne reçoit aucun produit et sert de témoin.

Pour le traitement et pendant quatre heures, les animaux sont placés en boîte à contention en matière plastique (Iffa-Crédo, 69210 Saint Germain sur l'Arbresle, France).

3. Date de traitement

Une instillation unique est effectuée le 16.03.1984 à 9 h 30 suivie d'une période d'observation des animaux de 3 jours. Pour deux animaux, elle est prolongée jusqu'à J 4.

IV. DESCRIPTION DES REACTIONS OCULAIRES, RESULTATS ET INTERPRETATION**1. Notation des réactions oculaires**

Les lésions oculaires sont évaluées 1 heure puis à J 1 (24 heures), J 2 et J 3 après l'instillation du produit, au moyen de l'échelle numérique suivante :

a. Lésions conjonctivales**Chemosis (oedème)**

. Pas de gonflement	0
. Gonflement léger, y compris la membrane nictitante	1
. Gonflement prononcé, avec éversion de la paupière	2*
. Gonflement avec paupière à demi-fermée	3*
. Gonflement avec paupière fermée plus qu'à moitié ou complètement .	4*

Enanthème conjonctival (rougeur)

. Vaisseaux normaux	0
. Vaisseaux nettement plus injectés que la normale	1
. Couleur rouge vive, plus diffuse, vaisseaux difficiles à distinguer individuellement	2*
. Couleur rouge foncé diffus	3*

* correspond à un effet positif

b. Lésions iridiennes**Iris**

- . Aucune anomalie 0
- . Iris nettement plus plissé que la normale, congestion, gonflements
injections circumcornéales (une ou plusieurs de ces caractéristiques) ;
iris réagissant à la lumière avec contraction réflexe de la pupille
(une réaction lente est une réaction positive) 1*
- . Pas de réaction à la lumière, hémorragie, destruction importante (une
ou plusieurs ou toutes ces caractéristiques) 2*

c. Lésions cornéennes**Degré d'opacité**

(seule la zone présentant le degré le plus élevé d'opacification cornéenne est choisie pour cette lecture).

- . Aucune opacité (ni perte de brillance ou de poli) 0
- . Présence d'une zone d'opacification d'aspect diffus ou disséminé ;
détails de l'iris clairement visibles 1*
- . Présence d'une zone translucide facilement identifiable ; détails de
l'iris légèrement masqués 2*
- . Présence d'une zone opalescente, aucun détail de l'iris visible ;
contour de la pupille à peine observable 3*
- . Présence d'une opacification cornéenne totale, rendant l'iris
invisible 4*

* correspond à un effet positif

V. EVALUATION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Les résultats obtenus sont évalués en fonction de la nature et de la réversibilité ou irréversibilité individuelle des réponses observées en tenant compte de l'ensemble des réactions des animaux traités.

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

Les résultats sont résumés dans les tableaux suivants.

Le produit instillé dans l'oeil de l'animal entraîne des réactions oculaires au niveau de la conjonctive et de l'iris.

Au niveau de la conjonctive :

- . le chemosis est maximum 1 heure après l'instillation, trois animaux présentant un gonflement avec paupière à demi-fermée.
- . l'énanthème conjonctival est maximum à J 1 (2 énanthèmes de couleur rougeâtre avec vaisseaux difficiles à distinguer).

Au niveau de l'iris :

- . deux réactions apparaissent à J 1 chez deux animaux, avec un iris plus plissé que la normale.

Ces réactions sont réversibles à J 4.

Aucune lésion cornéenne n'est observée.

EVALUATION DE L'IRRITATION OCULAIRE

Scores		J 0 (1 heure)						J 1					
N° des lapins		01	02	03	04	05	06	01	02	03	04	05	06
CON- JONCTIVE	Chemosis	1	3	0	3	3	1	0	1	0	1	1	1
	Enanthème conjonctival	1	1	0	1	1	1	1	2	1	1	1	2

IRIS	Degré de congestion	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
------	---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

CORNEE	Degré d'opacité	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
--------	-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Scores		J 2						J 3					
N° des lapins		01	02	03	04	05	06	01	02	03	04	05	06
CON- JONCTIVE	Chemosis	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	Enanthème conjonctival	1	2	2	0	1	2	0	1	0	0	0	1

IRIS	Degré de congestion	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
------	---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

CORNEE	Degré d'opacité	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
--------	-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

EVALUATION DE L'IRRITATION OCULAIRE

Scores		J 4	
N° des lapins		02	06
CON- JONCTIVE	Chemosis	0	0
	Enanthème conjunctival	0	0

IRIS	Degré de congestion	0	0
------	------------------------	---	---

CORNEE	Degré d'opacité	0	0
--------	-----------------	---	---

ANNEXES

A. PROTOCOLE ET AVENANT

CIT

Centre International de Toxicologie

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

Miserey, le 22 février 1984

PROTOCOLE D'ETUDE NON CLINIQUE

ETUDE N° : 511 TAL

Produit

Objet de l'étude

Laboratoire

Adresse

Moniteur de l'étude

Directeur de l'étude

: Evaluation de l'irritation et/ou la corrosion oculaires chez le lapin. (Selon la norme O.C.D.E n° 405)

: Cédex 22
92091 PARIS LA DEFENSE

: Monsieur R. MILLISCHER

: Agnès KAYSEN (Docteur en Pharmacie)

IFMA INDOCHINE
117, rue de la République
75001 PARIS

Page 11 - J11 TAL

I. INTRODUCTION

Le présent protocole est conforme aux normes O.C.D.E concernant l'évaluation de l'irritation et/ou de la corrosion oculaires, d'un produit chimique, publiées le 12 mai 1981 (O.E.C.D Guideline for testing of chemicals, n° 405 : acute eye irritation/corrosion) et aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (normes O.C.D.E for Good Laboratory Practice), Paris, 1981.

II. PRINCIPE

Le produit à tester est instillé en une seule fois dans un oeil pour chacun des animaux testés. L'oeil non traité sert de témoin. Le degré d'irritation ou de corrosion est évalué et chiffré à l'intervalle de temps défini.

Note : On considère généralement comme inutile d'effectuer l'essai avec des produits très alcalins (pH 11,5) ou très acides (pH 2) en raison de leurs propriétés corrosives probables.

III. PRODUIT

a. Dénomination
nom chimique : tensioactif fluoré amphotère
dénomination commune : [REDACTED]

b. Date de réception à C.I.T. : 15.02.84

c. N° de lot : [REDACTED]

d. Certificat d'analyse (date et qualité du signataire) : —

e. Apparence : [REDACTED]

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

g. Caractéristiques physiques :

Solubilité :

Densité :

Pureté :

Point d'ébullition :

h. Précautions d'emploi

Habitiller à la manipulation de tout produit chimique

Jeter en cas de contamination

- pour : lavage abondant à l'eau et au savon
- yeux : lavage immédiat, abondant et prolongé
à l'eau

15

Company Sanitized. Does not contain TSCA CBI

IV. ANIMAUX

- Espèce, race, souche, sexe
Lapins albinos mâles, Néo-Zélandais, Hy/CR
- Raison de ce choix
Espèce recommandée par les différentes législations en vigueur pour ce type d'étude
- Poids des animaux en début d'expérimentation
2,5 kg environ
- Période d'acclimatation
7 jours minimum
- Origine
Charles River France (76410 Saint Aubin les Elbeuf, France)
- Nombre total et identification dans l'étude
6 animaux numérotés de 01 à 06. Identifiés individuellement au moyen d'une médaille métallique sertie à l'oreille

V. CONDITIONS DE STABILISATION DES ANIMAUX

1. Unités animales
 - Température : 20°C ± 3°C
 - Hygrométrie relative : 50 % ± 20 %
 - Rythme d'éclairage/obscurité : 12 h/12 h
2. Cages et nombre d'animaux par cage
Cages en polystyrène ou acier inoxydable.
1 / cage
3. Aliment (ad libitum)
Rabbit Diet SQC (Special Diets Services Limited, Witham, Essex, U.K.)
4. Boisson (ad libitum)
Eau potable filtrée sur membrane millipore 0,22 micron et distribuée en flacons en polypropylène avec pipette en acier inoxydable et bouchon en caoutchouc.
Analyse microbiologique de l'eau effectuée par le laboratoire d'analyses médicales (rue Victor Hugo, 27000 Evreux, France).
Analyse chimique effectuée par le laboratoire municipal (76000 Rouen, France).

.../...

VI. MODALITES EXPERIMENTALES1. Durée de l'étude

La durée de l'étude doit être suffisante pour pouvoir observer des effets de réversibilité ou d'irréversibilité.
Elle ne doit pas, normalement, excéder 21 jours après l'instillation du produit.

2. Préparation des animaux

24 heures avant le traitement, les yeux des animaux sont observés afin de ne garder que des animaux exempts d'atteinte oculaire.

3. Dose

0,1 ml pour un produit liquide,

4. Instillation du produit

Le produit est instillé dans le cul de sac conjonctival de l'oeil gauche de chaque animal placé en boîte à contention. Les paupières inférieure et supérieure sont maintenues en contact pendant quelques secondes afin d'éviter toute perte de produit.

L'oeil droit sert de témoin.

Après 4 heures de contention, les animaux sont replacés en cage individuelle.

Les yeux des animaux traités ne doivent pas être lavés avant 24 heures. Après 24 heures, ils peuvent être lavés si le sponsor le désire.

Si le produit est trop irritant, on utilise un anesthésique local approprié à une concentration définie avant l'instillation.

On peut aussi compléter l'étude par un nouvel essai sur 6 animaux. Dans ce cas, les yeux de 3 des 6 lapins traités sont rincés 4 secondes après l'instillation du produit, les 3 autres, 30 secondes après l'instillation.

Le sponsor est averti des premiers résultats et donnera son accord pour la seconde partie du test si le produit est irritant.

La mesure de l'absorption du produit n'est pas considérée dans cette étude.

.../...

5. Examens oculaires

La lecture des paramètres oculaires est effectuée 1, 24, 48 et 72 heures après l'instillation du produit.
Si aucun signe d'irritation oculaire ne persiste après 72 heures, l'étude est terminée.
Sinon, prolonger la période d'observation pour déterminer s'il y a réversibilité ou irréversibilité des lésions oculaires.

VII. DESCRIPTION DES REACTIONS OBSERVEES ET EVALUATION DE L'IRRITATION OCULAIRE ET/OU DE LA CORROSION

L'évaluation de l'irritation oculaire est effectuée pour chaque animal au moyen de l'échelle numérique suivante :

1. Lésions conjonctivales

Chemosis (oedème)	
. Pas de gonflement	0
. Gonflement léger, y compris la membrane nictitante	1
. Gonflement prononcé, avec éversion de la paupière	2*
. Gonflement avec paupière à demi-fermée	3*
. Gonflement avec paupière fermée plus qu'à moitié ou complètement ..	4*

Enanthème conjonctival (rougeur)

. Vaisseaux normaux	0
. Vaisseaux nettement plus injectés que la normale	1
. Couleur rouge vive, plus diffuse, vaisseaux difficiles à distinguer individuellement	2*
. Couleur rouge foncé diffus	3*

2. Lésions iridiennes

Iris	
. Aucune anomalie	0
. Iris nettement plus plissé que la normale, congestion, gonflements injections circumcornéales (une ou plusieurs de ces caractéristiques) ; iris réagissant à la lumière avec contraction réflexe de la pupille (une réaction lente est une réaction positive)	1*
. Pas de réaction à la lumière, hémorragie, destruction importante (une ou plusieurs ou toutes ces caractéristiques)	2*

Degré d'opacité

(seule la zone présentant le degré le plus élevé d'opacification cornéenne est choisie pour cette lecture).

. Aucune opacité (ni perte de brillance ou de poli)	0
. Présence d'une zone d'opacification d'aspect diffus ou disséminé ; détails de l'iris clairement visibles	1*
. Présence d'une zone translucide facilement identifiable ; détails de l'iris légèrement masqués	2*
. Présence d'une zone opalescente, aucun détail de l'iris visible ; contour de la pupille à peine observable	3*
. Présence d'une opacification cornéenne totale, rendant l'iris invisible	4*

*correspondent à un effet positif

VIII. EVALUATION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

La valeur des résultats obtenus est évaluée en fonction de la nature et de la réversibilité ou irréversibilité individuelle des réponses observées en tenant compte de l'ensemble des réactions des animaux traités.

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.

Etude n°: 511 TAL

XI. ARCHIVES

Les documents :

- . 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.

XII. QUANTITE TOTALE DE PRODUIT NECESSAIRE

50 ml ou 50 g

XIII. RAPPORT

- . Le rapport est prévue 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.

.../...

Etude n°: 511 TAL

8.

Pour C.I.T. / Le Directeur
approuvé, date : 24/2/84

[Signature]

R. GLOMOT

Le Directeur du Département
Toxicologie
approuvé, date :

B. HUNTER

Le Directeur de l'étude

approuvé, date : 16 23 janvier 1984

[Signature]

L'Assurance de Qualité*

approuvé, date : 09 03 84

[Signature]

H. RAULT 34 Au. 34 205

*Approbation après réception du protocole complété

Le Mandant
approuvé, date : 1. 3. 84

[Signature]
P. MICHELISSE

AVENANT AU PROTOCOLE

: 511 TAL

: ATOCIEM

TERMINATION DE L'AVENANT : 01

III. PRODUCT

d. Certificat d'analyse (date et qualité du signataire) :

Le Sponsor n'a pas pu nous fournir de certificat d'analyse.

Directeur d'étude
A. KAYSEN

Unité d'Assurance de Qualité
H. RAILLIER

date taken 1984 date: 11.04.84

signature :

signature :

1726

L. Kaye

Signature: Paul H.