

 MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL	PROCESO	GESTIÓN DE LAS INTERVENCIONES INDIVIDUALES Y COLECTIVAS PARA LA PROMOCIÓN DE LA SALUD Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD	Código	GIPF01
	FORMATO	Solicitud de permiso para experimentación de plaguicidas	Versión	01

Con base legal en el artículo 11 de la Decisión 804 de 2015 de la Norma Andina para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola.

CAMPO PARA RADICACIÓN DE LA SOLICITUD POR PARTE DEL MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

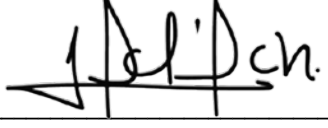
DATOS DEL SOLICITANTE					
Nombre o Razón Social					
C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒	No.	BASF QUÍMICA COLOMBIANA S.A			
Dirección de notificación	Calle 99 # 69 C - 32	Departamento	Cundinamarca	Ciudad	Bogotá
Correo electrónico	regulatorio_notificaciones@basf.com	Teléfono	6016342010	Fax	
DATOS DEL PRODUCTO PLAGUICIDA					
Nombre	BAS 684 03 H				
Presentación					

INFORMACIÓN REQUERIDA		LISTA DE VERIFICACIÓN			
		PARA EL SOLICITANTE		PARA EL MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL	
1	Nombre, dirección e identidad del solicitante del permiso	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
2	Nombre, dirección y datos de identificación del fabricante, formulador o importador.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
3	Nombre del producto, si lo hubiera.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
4	Nombre común del plaguicida.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
5	Nombre químico.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
6	Formula estructural.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
7	Composición química: ingredientes activos y aditivos (descripción y contenido).	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
8	Características físicas y químicas.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
9	Tipo de formulación.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
10	Cantidad de producto requerido o a importarse.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
11	Protocolo de ensayo de eficacia, de conformidad con lo dispuesto en el Manual Técnico.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
12	Indicaciones sobre toxicidad aguda oral, dermal e inhalatoria, toxicidad subcrónica de 90 días y toxicidad crónica y pruebas de mutagénesis, mínimo 2, Neurotoxicidad cuando fuere aplicable.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
13	Información sobre ecotoxicidad del producto, toxicidad aguda en aves, organismos acuáticos y abejas.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
14	Información sobre estudios básicos de residualidad, degradabilidad y persistencia.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
15	Precauciones de uso.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
16	Elementos de protección para el manejo y controles de salud de los aplicadores.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
17	Tratamiento y disposición de desechos y residuos.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
18	Forma de eliminación de los cultivos tratados.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐
19	Recomendaciones para el médico y tratamientos.	Si ☒	No ☐	Si ☐	No ☐

OBSERVACIONES DE VALIDACIÓN DE LA SUBDIRECCIÓN DE SALUD AMBIENTAL:

 MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL	PROCESO	GESTIÓN DE LAS INTERVENCIONES INDIVIDUALES Y COLECTIVAS PARA LA PROMOCIÓN DE LA SALUD Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD	Código	GIPF01
	FORMATO	Solicitud de permiso para experimentación de plaguicidas	Versión	01

NOMBRE DE SERVIDOR PÚBLICO DEL MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL QUE VERIFICÓ Y VALIDÓ LA INFORMACIÓN	CARGO	FIRMA

NOMBRE Y FIRMA DEL SOLICITANTE					
Nombre: LUIS FERNANDO MARTÍNEZ GARCÍA C.C No: 80.408.053				Firma: 	
Fecha de solicitud	29	02	2024	Numero de folios anexados	151



We create chemistry

2024-033

Doctor

GINA ROSA ROJAS FERNÁNDEZ

Directora General de Promoción y Prevención

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Carrera 13 No. 32 – 76 Piso 14

Bogotá

29 de febrero de 2024

Andrés Mellizo

Coordinador de Asuntos Regulatorios

Colombia y Venezuela

Teléfono: 6322260 ext. 2064

regulatorio_notificaciones@basf.com

Ref: Solicitud de Permiso de Experimentación para el producto herbicida de código BAS 684 03 H

Apreciada Doctora Rojas,

De la manera más atenta y de acuerdo a lo dispuesto en la Norma Andina para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola, me permito solicitarle la expedición del Permiso de Experimentación para nuestro herbicida de código interno BAS 684 03 H, compuesto por el ingrediente activo Cinmethylin 750 g/l de formulación – Concentrado Emulsionable EC.

Para tal efecto, se anexa a la presente comunicación, la información requerida para adelantar dicho trámite ante su despacho:

1. Formulario de solicitud de Permiso Experimental debidamente diligenciado.
2. Dossier con información del producto BAS 684 03 H de acuerdo al Artículo 11 de la Decisión 804 del 24 de abril de 2015, Norma Andina para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola.
3. Protocolo preliminar de ensayo de eficacia en el cultivo de Arroz, de acuerdo a lo dispuesto en el Manual Técnico Andino.
4. Estudios de Toxicidad Aguda Oral, Toxicidad Aguda Dermal y Toxicidad Aguda Inhalatoria.

Cordialmente,

LUIS FERNANDO MARTÍNEZ GARCÍA

Representante Legal

Director Soluciones para la Agricultura LAP

Contenido

1	Nombre, dirección e identidad del solicitante del permiso:	2
2	Nombre, dirección y datos de identificación del fabricante, formulador o importador.	2
3	Nombre del Producto.....	3
4	Nombre común del plaguicida:	3
5	Nombre químico:.....	3
6	Fórmula estructural.....	3
7	Composición Química: Ingredientes activos y aditivos (Descripción y contenido)	4
8	Características físicas y químicas:	4
9	Tipo de formulación:	7
10	Cantidad de producto requerido o a importarse:	7
11	Protocolo de ensayo de eficacia, de conformidad con lo dispuesto en el Manual Técnico	7
12	Indicaciones de Toxicidad aguda Oral, Dermal e Inhalatoria, Toxicidad subcrónica de 90 días y toxicidad crónica y pruebas de mutagénesis, mínimo 2, Neurotoxicidad cuando fuere aplicable.	7
12.1	Estudios de Toxicidad aguda del ingrediente activo.....	7
12.2	Estudios de Toxicidad Subcrónica (90 días).....	12
12.3	Estudios de Toxicidad crónica.....	13
12.4	Mutagenicidad	16
12.5	Neurotoxicidad.....	17
12.6	Toxicidad aguda del producto formulado	19
13	Información sobre ecotoxicidad del producto, toxicidad aguda en aves, organismos acuáticos y abejas	21
13.1	Toxicidad aguda en aves	21
13.2	Toxicidad en organismos acuáticos	22
13.3	Toxicidad en abejas.....	22
14	Información sobre estudios básicos de residualidad, degradabilidad y persistencia.....	23
14.1	Suelo	23
14.2	Agua.....	27
15	Precauciones de uso.....	28
16	Elementos de protección para el manejo y controles de salud de los aplicadores	29
17	Tratamiento y disposición de desechos y residuos.....	29
18	Forma de eliminación de los cultivos tratados	30
19	Recomendaciones para el médico y tratamientos.....	30

REQUERIMIENTOS SOLICITUD DE PERMISO DE EXPERIMENTACIÓN

(Artículo 11 de la Decisión Andina 804 de 2015

BAS 684 03 H (CINMETHYLIN 750 g/L).

A continuación se presentan los requisitos para la solicitud de permiso de experimentación del Producto BAS 684 03H (CINMETHYLIN 750 g/L), con base en los requerimientos del artículo 11 de la Decisión 804 del 24 de abril de 2011, emitida por la Comunidad Andina de Naciones y lo estipulado en el formato del Ministerio de Salud y de la Protección Social denominado “Trámite permiso para experimentación de plaguicidas” Código: GIPT01.

1 Nombre, dirección e identidad del solicitante del permiso:

BASF QUIMICA COLOMBIANA S.A.
Dirección: Calle 99 No. 69 C - 32
Ciudad: Bogotá, Colombia
Teléfono: 571-6322260
Página web: www.basf.com.co
Representante Legal: Luis Fernando Martínez García

2 Nombre, dirección y datos de identificación del fabricante, formulador o importador.

Fabricante y/o formulador:

BASF Corporation, Sparks
14284 Highway 41 North Sparks Georgia, Estados Unidos

BASF Corporation, Hannibal, US
3150 Highway JJ 63461-2611 Palmyra Missouri, Estados Unidos

BASF SE
Carl-Bosch-Strasse 38 67056
Ludwigshafen100 Campus Drive, Alemania

BASF Española S.L.
Carretera Nacional 340, Km-1156 43006
Tarragona, España

BASF Agri-Production SAS
ZI Lyon Nord. Rue Jacquard-BP 73 69727
Genay cedex, Francia

BASF Agri-Production

BASF Agri-Production 7502 route du vieux chemin de Loon, 59820 Gravelines, Francia

BASF S.A.

Av. Brasil, 791 - Bairro Eng. Neiva 12521-900

Guaratinguetá São Paulo, Brasil

3 Nombre del Producto

Codificación interna del producto formulado: BAS 684 03 H

4 Nombre común del plaguicida:

Cinmethylin

Otros nombres o codificación: BAS 684 H; SD 95481; WL 95481

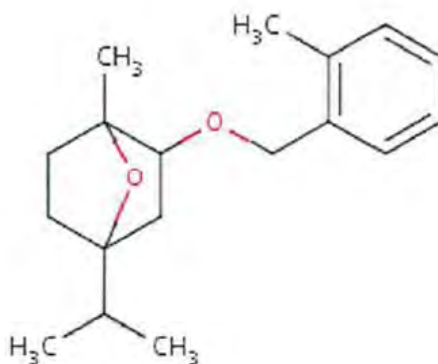
5 Nombre químico:

Nombre IUPAC Cinmethylin:

rac-(1R,2S,4S)-1-methyl-4-(1-methylethyl)-2-((2-methylphenyl)methoxy)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane

CAS No.: 87818-31-3

6 Fórmula estructural



Fórmula empírica: C₁₈H₂₆O₂

7 Composición Química: Ingredientes activos y aditivos (Descripción y contenido)

Nombre	Descripción	Cantidad
Cinmethylin Código alternativo del fabricante: BAS 684 H	Ingrediente activo	750 g/L
Aditivos	Aditivos	c.s.p 1 litro

8 Características físicas y químicas:

- Apariencia (estado físico, forma y color)

Estado físico: Líquido

Olor: Ligero

Color: Amarillo claro

Fuente: BASF DocID 2019/2054914

- pH

6,3 – 6,5

Dilution medium		pure water		CIPAC Water D		pure water		CIPAC Water D	
Test Conc.	[%]	---		---		1.0		1.0	
Storage Temp.	Storage time	Test Temp.	pH	Test Temp.	pH	Test Temp.	pH	Test Temp.	pH
[°C]	[weeks]	[°C]		[°C]		[°C]		[°C]	
-	Initial	25	5.8	25	6.3	26	6.5	26	6.5
23	52	23	5.9	23	6.5	24	6.3	24	6.6
23	104	24	5.7	24	6.4	24	6.2	24	6.5
23	156	-	-	-	-	-	-	-	-

Fuente: BASF DocID 2019/2054914

- Viscosidad (mm²/s):

22 (T: 40°C)

Fuente: BASF DocID 2019/2054914

- **Densidad:**

1,0002 g/cm³

Storage Temp. [°C]	Storage time [weeks]	Density at 20°C [g/cm ³]	Relative Density D ²⁰ ₄ (= Density / 0.99997 g/cm ³)
-	Initial	1.002	1.002
23	12	1.001	1.001
23	26	1.002	1.002
23	39	1.002	1.002
23	52	1.002	1.002
23	78	1.002	1.002
23	104	1.002	1.002
23	156	-	-

Fuente: BASF DocID 2019/2054914

- **Tensión Superficial mN/m (20°C)**

Storage Temp. [°C]	Storage time [weeks]	Test Concentration [%]	Test Temp. [°C]	Surface Tension [mN/m]
-	Initial	0.03	20	42.6
-	Initial	0.7	20	33.7
-	Initial	neat product	25	26.3

Fuente: BASF DocID 2019/2054914

- **Explosividad:**

El ítem de prueba mostró dos efectos exotérmicos en los rangos de temperatura de 90 - 200°C y 280 – 430 °C, con una energía de descomposición máxima de 270 J/g, lo que significa que la energía de descomposición está por debajo del umbral de - 500 J/g para excluir propiedades explosivas. Debido a que no fueron necesarias más pruebas sobre propiedades explosivas. El artículo de prueba no tiene propiedades explosivas.

Fuente: BASF DocID 2019/2054914

- **Propiedades oxidantes/comburentes:**

El elemento de prueba BAS 684 03H no tiene propiedades oxidativas de acuerdo con el reglamento de transporte de la ONU, división 5.1 y el Reglamento EC N° 440/2008 -método A.21.

Fuente: BASF DocID 2019/2054914

- **Autoinflamabilidad:**

La temperatura de autoinflamación es de: 353°C.

Fuente: BASF DocID 2019/2054914

- **Estabilidad al almacenamiento:**

Se realizó un estudio con la formulación Cinmethylin 750 g/L, BAS 684 03H con 104 semanas de almacenamiento a 23°C.

Después del almacenamiento de 104 semanas a una temperatura de 23°C, la formulación mostró buenas propiedades químicas y físicas. Por lo tanto, BAS 684 03H cumple con los requisitos de especificaciones de vida útil durante al menos 2 años en condiciones prácticas.

Fuente: BASF DocID 2019/2054914

- **Estabilidad de la Solución:**

El producto muestra una buena estabilidad a temperaturas bajas por 7 días a 0°C y muestra una buena estabilidad de almacenamiento acelerado a 54°C.

Fuente: BASF DocID 2019/2054914

- **Persistencia a la espuma**

Test Conc.	[%]		0.03	0.7
Storage Temp. [°C]	Storage time [weeks]	time [min] *	Foam volume [ml]	Foam volume [ml]
-	Initial	0	10	28
		1	10	22
		3	10	18
		12	10	4
23	52	0	14	28
		1	10	20
		3	8	16
		12	8	10
23	104	0	1	14
		1	0	10
		3	0	8
		12	0	4
23	156	0	-	-
		1	-	-
		3	-	-
		12	-	-

*0 min = 10 s

Fuente: BASF DocID 2019/2054914

9 Tipo de formulación:

Concentrado Emulsionable, EC

10 Cantidad de producto requerido o a importarse:

Cinco (5) litros, para las pruebas de eficacia

Total: 5 litros.

11 Protocolo de ensayo de eficacia, de conformidad con lo dispuesto en el Manual Técnico

Se adjunto protocolo de eficacia preliminar, que se utilizaría para los ensayos de eficacia en el cultivo de arroz para el control de malezas.

12 Indicaciones de Toxicidad aguda Oral, Dermal e Inhalatoria, Toxicidad subcrónica de 90 días y toxicidad crónica y pruebas de mutagénesis, mínimo 2, Neurotoxicidad cuando fuere aplicable.

12.1 Estudios de Toxicidad aguda del ingrediente activo

- Estudios de Toxicidad oral Aguda

En un estudio de toxicidad oral aguda realizado según el método de clasificación de sustancias tóxicas agudas, se administraron por sonda forzada 2000 mg/kg de peso corporal del elemento de prueba sin diluir BAS 684 H (Cinmethylin) a dos grupos de prueba de tres ratas Wistar en ayunas cada uno (6 hembras).

Se registraron las siguientes observaciones clínicas relacionadas con la sustancia de prueba; los signos clínicos aparecieron dentro del primer día después de la administración: 2000 mg/kg (primer grupo de prueba):

- No hubo mortalidad
- Deterioro del estado general en todos los animales.
- Piloerección en todos los animales.

2000 mg/kg (segundo grupo de prueba):

- No hubo mortalidad
- Deterioro del estado general en todos los animales.
- Piloerección en todos los animales.
- Diarrea en todos los animales.
- Reducción de la defecación en todos los animales.

El peso corporal de los animales supervivientes aumentó dentro del rango normal durante todo el período de estudio en todos los animales del segundo grupo de prueba de 2000 mg/kg de peso corporal. En el primer grupo de prueba de 2000 mg/kg de peso corporal, todos los animales aumentaron de peso en un rango normal durante la primera semana, pero mostraron un estancamiento del peso corporal durante la segunda semana. Este efecto se observa a veces en la raza de ratas utilizada, porque en el rango de edad requerido las hembras ya han alcanzado la fase de crecimiento lento. No hubo hallazgos patológicos macroscópicos en los animales supervivientes sacrificados al final del período de observación.

Se calculó que la LD50 oral aguda en rata > 2000 mg/kg pc

Fuente: Höger, Simone. "BAS 684 H (cinmethylin). Acute Oral toxicity study in rats". Bioassay Labor für biologische Analytik GmbH 69120 Heidelberg. Sponsor: BASF SE. Experimental Toxicology and Ecology 67056 Ludwigshafen, Germany. BASF DocID 2016/1273410. 13 Dec 2016.

- Estudio de Toxicidad Dermal Aguda

En un estudio de toxicidad dérmica aguda (prueba de límite), ratas Wistar adultas jóvenes (5 machos y 5 hembras) fueron expuestas dérmicamente a una dosis única de 5000 mg/kg de peso corporal del elemento de prueba sin diluir BAS 684 H (Cinmethylin). El sitio de aplicación recortado (partes dorsal y dorsolateral del tronco, que comprende al menos el 10 % de la superficie corporal total) se cubrió con un vendaje semioclusivo durante el período de exposición de 24 horas. Los animales fueron observados durante 14 días.

- No hubo mortalidad.
- No se observaron signos de toxicidad sistémica ni efectos cutáneos locales.
- El peso corporal de los animales machos aumentó dentro del rango normal durante todo el período de estudio. El peso corporal de las hembras aumentó dentro del rango normal durante todo el período de estudio con dos excepciones. En una hembra el peso corporal se estancó durante la primera semana, pero este animal ganó peso en un rango normal durante la segunda semana. Otra mujer mostró un aumento de peso normal durante la primera semana, pero sólo aumentó ligeramente de peso durante la segunda semana. Debido al hecho de que el estancamiento o la ligera pérdida de peso corporal es comúnmente conocido en las mujeres después de las aplicaciones dérmicas, estos estancamientos se consideran inespecíficos.
- No se observaron anomalías patológicas macroscópicas en los animales examinados al final del estudio.

En consecuencia, se determinó que la dosis letal media cutánea aguda (LD50) en rata en > 5000 mg/kg de peso corporal.

Fuente: Höger, Simone. Lammer, E. "BAS 684 H (cinmethylin). Acute dermal toxicity study in rats". Bioassay Labor für biologische Analytik GmbH 69120 Heidelberg. Sponsor: BASF SE. Experimental Toxicology and Ecology 67056 Ludwigshafen, Germany. BASF DocID 2016/1225928. 12 Dec 2016.

- Estudios de toxicidad inhalatoria

Para determinar la toxicidad aguda por inhalación (exposición única de 4 horas, sólo por la nariz) de BAS 684 H (Cinmethylin) como aerosol líquido, se realizó un estudio en ratas Wistar machos y hembras según el método 403 de la directriz de la OCDE, así como según la CE. y directrices de la EPA.

La concentración medida real fue 5,268 mg/L (concentración analítica, prueba límite).

Las mediciones del impactador en cascada dieron como resultado distribuciones de tamaño de partículas con diámetros aerodinámicos medios de masa (MMAD) de 1,4 y 1,5 µm, que están dentro del rango respirable.

No se produjo mortalidad a la concentración probada. Los signos clínicos de toxicidad en animales expuestos a 5,268 mg/L comprenden respiración acelerada, respiración dificultosa, respiración abdominal, ruidos respiratorios, párpados semicerrados y cerrados, secreción roja y costras en la nariz que indican un efecto de irritación local. Además, la postura encorvada, el golpe de nariz contra la ropa de cama, la piloerección y el pelaje contaminado con sustancias. Los hallazgos se observaron desde la hora 1 de exposición hasta el día 12 del estudio. No se detectaron anomalías en los animales durante el período de observación posterior a la exposición desde el día 13 del estudio en adelante. El peso corporal medio de los animales disminuyó el primer día de observación posterior a la exposición, pero aumentó posteriormente. No se observaron anomalías patológicas graves en los animales sometidos a necropsia macroscópica al final del período de observación posterior a la exposición.

En las condiciones actuales del estudio, el valor CL50 fue > 5,3 mg/L (calculado en base a la concentración analítica de la formulación) en ratas Wistar machos y hembras después de una exposición por inhalación de 4 horas al aerosol líquido de BAS 684 H (Cinmethylin).

Fuente: Wittmer, E. "BAS 684 H (Cinmethylin). Acute Inhalation toxicity study in Wistar rats 4-hour liquid aerosol exposure (nose only)". BASF SE. Experimental Toxicology and Ecology 67056 Ludwigshafen, Germany. BASF DocID 2017/1068662. 27 Apr 2017.

- Estudios de Irritación Dermal

El potencial de BAS 684 H (Cinmethylin) para causar irritación o corrosividad dérmica aguda se evaluó mediante una única aplicación tópica de una cantidad de 0,5 ml del elemento de prueba sin diluir durante 4 horas en la piel intacta de tres conejos blancos de Nueva Zelanda (procedimiento gradual comenzando con un animal y complementando con dos animales adicionales), utilizando un parche de 2,5 cm x 2,5 cm, cubierto con un apósito semioclusivo. Después de retirar el parche, se lavó la zona de aplicación.

Las reacciones cutáneas se evaluaron inmediatamente después de retirar el parche, aproximadamente 1, 24, 48 y 72 horas después de retirar el parche y el día 7.

Durante el transcurso del estudio se registraron las siguientes observaciones clínicas relacionadas con los elementos de la prueba:

- Eritema muy leve a moderado (grado 1 a 3)
- Se observó eritema más allá del área de aplicación en un animal desde la hora 1 hasta la hora 48.

Las reacciones cutáneas fueron reversibles en todos los animales dentro de los 7 días posteriores a la retirada del parche.

Las puntuaciones medias durante 24, 48 y 72 horas para cada animal fueron 1,7, 0,7 y 2,0 para eritema y 0,0, 0,0 y 0,0 para edema.

Considerando las reacciones cutáneas descritas así como la puntuación media de irritación, BAS 684 H (Cinmethylin) no muestra potencial irritante para la piel en las condiciones de prueba elegidas.

Fuente: Höger, Simone. Lammer, E. "BAS 684 H (Cinmethylin). Acute dermal / corrosion in rabbits". Bioassay Labor für biologische Analytik, GmbH 69120 Heidelberg. Sponsor: BASF SE. Experimental Toxicology and Ecology 67056 Ludwigshafen, Germany. BASF DocID 2016/1225929. 12 Dec 2016.

- Estudios de Irritación Ocular

El potencial de BAS 684 H (Cinmethylin) para causar daño a la conjuntiva, el iris o la córnea se evaluó mediante una única aplicación ocular de 0,1 ml del elemento de prueba sin diluir en un ojo de tres conejos blancos de Nueva Zelanda (procedimiento gradual que comienza con un animal). y suplementando dos animales adicionales). Aproximadamente, y no menos de 24 horas después de la aplicación, se enjuagó el ojo con agua del grifo.

Las reacciones oculares se evaluaron aproximadamente 1, 24, 48, 72 y 96 horas después de la aplicación.

Se realizaron exámenes oculares adicionales 24 y 48 h después de la aplicación con la instilación de una solución de fluoresceína. Debido a la ausencia de lesiones detectables después de la instilación de fluoresceína, todas las lecturas posteriores se realizaron sin la ayuda de fluoresceína.

No se observó opacidad corneal en ningún animal en ningún momento del examen. Incluso después de la instilación de una solución de fluoresceína no se detectaron lesiones corneales después de 24 y 48 horas.

Durante el transcurso del estudio se registraron las siguientes observaciones clínicas relacionadas con los elementos de la prueba:

- Iritis moderada en un animal (grado 1)
- Ligero enrojecimiento conjuntival (grado 1)
- Quemosis conjuntival leve a moderada (grado 1-2)
- Secreción evidente a severa (grado 2-3)
- Durante las primeras 24 horas se observaron en los animales hallazgos adicionales como vasos esclerales inyectados en un área circunscrita o circular.

Las reacciones oculares fueron reversibles en todos los animales dentro de las 24, 48 o 72 horas posteriores a la aplicación.

Las puntuaciones medias calculadas para cada animal durante 24, 48 y 72 horas fueron 0,0, 0,0 y 0,0 para opacidad corneal y lesiones del iris, 0,7, 0,3 y 0,0 para enrojecimiento de la conjuntiva y 0,3, 0,0 y 0,0 para quemosis.

Considerando las reacciones oculares descritas así como la puntuación media de irritación, BAS 684 H (Cinmethylin) no muestra potencial irritante para los ojos en las condiciones de prueba elegidas.

Fuente: Höger, Simone. "BAS 684 H (Cinmethylin). Acute eye irritation in rabbits". Bioassay. Labor für biologische Analytik, GmbH 69120 Heidelberg. Sponsor: BASF SE. Experimental Toxicology and Ecology 67056 Ludwigshafen, Germany. BASF DocID 2016/1326828. 12 Dec 2016.

- Estudios de Sensibilización dermal

Se probó el efecto sensibilizante de BAS 684 H (Cinmethylin) en la piel del conejillo de indias en el ensayo BUEHLER basado en el método de BUEHLER, E.V. (1965) y de acuerdo con la Directiva 406 de la OCDE (1992), el reglamento del consejo (CE) nº 440/2008 parte B.6. (2008), la EPA OPPTS 870.2600 (2003) y la directriz MAFF 8147, 2000.

Las concentraciones de la sustancia de prueba para el estudio principal se seleccionaron basándose en los resultados de la prueba previa, en la que se utilizaron en total 3 cobayas de la misma raza animal. En la prueba preliminar, la concentración más alta que técnicamente se podía utilizar fue del 100%. Por lo tanto, en la prueba previa se eligieron concentraciones descendentes de 100 (sin diluir), 75, 50 y 25% en parafina viscosa para determinar la concentración más alta que causa irritación leve durante la inducción del estudio principal y la concentración más alta no irritante para el desafío. exposición.

En el pretest no se observaron signos de toxicidad sistémica. Dos animales presentaron en el lugar de aplicación una dosis de eritema 100% discreto (grado 1) en la hora 1 o desde la hora 1 hasta la hora 48 después de retirar el parche, mientras que el tercer animal mostró eritema moderado (grado 2) desde la hora 1 hasta la hora 24, que regresó a un eritema discreto (grado 1) a las 48 horas. En las concentraciones más bajas no se observaron reacciones cutáneas en los animales. Por lo tanto, se seleccionó el 100% (sin diluir) del artículo de prueba para la fase de inducción y se eligió una preparación del artículo de prueba al 75% (p/p) en parafina viscosa para el desafío.

Con base en los datos del pretest, todas las inducciones se realizaron con el elemento de prueba sin diluir (100%) y para la prueba se eligió una preparación de sustancia de prueba al 75% en parafina viscosa.

El estudio se realizó utilizando 1 grupo de control, que constaba de 10 animales y 1 grupo de prueba, que constaba de 20 animales. Las inducciones se realizaron los días 0, 7 y 14. Se llevó a cabo un desafío 13 días después de la última inducción.

En el estudio principal los animales no mostraron ningún signo de toxicidad sistémica. Como era de esperar, no se pudieron observar hallazgos cutáneos locales en el grupo de control ni después de las inducciones ni después de la exposición.

En el grupo de prueba, 17 animales mostraron eritema discreto o moderado después de la primera inducción, mientras que 18 animales mostraron eritema discreto o moderado después de la segunda inducción y los 20 animales mostraron eritema discreto o moderado después de la tercera inducción.

Después del desafío, 16 animales en total mostraron los siguientes hallazgos en la piel:

- Eritema discreto a moderado (grado 1-2)

El número de animales con hallazgos en la piel después de la exposición se resume en la siguiente tabla:

Group	Challenge							
	Test item				Vehicle			
	24h	48h	total	percentage %	24h	48h	total	percentage %
Control group	0/10	0/10	0/10	0	0/10	0/10	0/10	0
Test group	16/20	5/20	16/20	80	0/20	0/20	0/20	0

x/y: número de reacciones positivas/número de animales analizados (lectura a las 24 h y/o 48 h después de la retirada del parche)

Con base en los resultados de este estudio, se concluyó que BAS 684 H (Cinmethylin) tiene un efecto sensibilizante en la piel del conejillo de indias en la prueba BUEHLER bajo las condiciones de prueba elegidas.

Fuente: Höger, Simone. "BAS 684 H (Cinmethylin). BUEHLER Test in guinea pigs". Bioassay. Labor für biologische Analytik, GmbH 69120 Heidelberg. Sponsor: BASF SE. Experimental Toxicology and Ecology 67056 Ludwigshafen, Germany. BASF DocID 2016/1330875. 12 Dec 2016.

12.2 Estudios de Toxicidad Subcrónica (90 días)

Se administró BAS 684 H a través de la dieta a grupos de 10 ratas Wistar machos y 10 hembras en concentraciones de 0 ppm (grupo de prueba 0), 1000 ppm (grupo de prueba 1), 3000 ppm (grupo de prueba 2) y 10000 ppm (grupo de prueba 3) durante un período de 3 meses.

El consumo de alimentos y el peso corporal se determinaron semanalmente. Los animales fueron examinados en busca de signos de toxicidad o mortalidad al menos una vez al día. Además, se realizaron exámenes clínicos detallados en campo abierto antes del inicio del período de administración y posteriormente semanalmente.

Se realizaron exámenes oftalmológicos antes del inicio y al final del período de administración. Además de esto, al final del período de administración se llevó a cabo una batería de observación funcional (FOB), así como una medición de la actividad motora (MA). Hacia el final del período de administración se realizaron exámenes clínico-químicos y hematológicos, así como análisis de orina. Después del período de administración, todos

los animales fueron sacrificados y evaluados mediante patología macroscópica, seguido de exámenes histopatológicos.

La administración oral de BAS 684 H a través de la dieta durante un período de 3 meses reveló efectos adversos en ratas Wistar machos y hembras.

Conclusión:

Según las condiciones de este estudio, el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 1000 ppm en hembras (79 mg/kg de peso corporal/día) según los efectos en la cavidad nasal y el hígado y por debajo de 1000 ppm en machos (67 mg/kg de peso corporal/día) basado en efectos en el riñón.

Como las alteraciones en el riñón de los animales machos se basaron en un mayor almacenamiento de gotitas eosinófilas, identificadas como alfa 2u globulina, que es una entidad especial en las ratas, no tienen relevancia para los humanos. El NOAEL relevante para la evaluación del riesgo humano es de 1000 ppm en machos y hembras (67 y 79 mg/kg pc/día en machos y hembras, respectivamente).

Fuente: Flick, B. BAS 684 H. Repeated dose 90-day oral toxicity study in Wistar rats Administration via the diet. BASF SE. Experimental Toxicology and Ecology 67056 Ludwigshafen, Germany. 20 Apr 2018.

12.3 Estudios de Toxicidad crónica

La toxicidad crónica y el potencial carcinogénico de BAS 684 H se evaluaron después de la administración dietética a ratas Wistar [CrI:WI(Han)] machos y hembras.

Para la fase de toxicidad crónica, denominada "grupo satélite" en este informe, grupos de 10 machos y 10 hembras recibieron dietas que contenían el material de prueba a 0, 200, 1000 y 5000 ppm durante 12 meses. Estas concentraciones fueron equivalentes a 0, 10, 51 y 265 mg/kg de peso corporal/día (mg/kg de peso corporal/día) para los machos y 0, 13, 69 y 351 mg/kg de peso corporal/día para las hembras, respectivamente.

Para la fase de carcinogenicidad, denominada "grupo principal" en este informe, grupos de 50 machos y 50 hembras recibieron dietas que contenían el material de prueba en 0, 200, 1000 y 5000 ppm durante 24 meses. Estas concentraciones eran equivalentes a 0, 9, 45 y 242 mg/kg pc/d para los machos, y 0, 11, 59 y 317 mg/kg de peso corporal/día para las hembras, respectivamente.

El consumo de alimentos y el peso corporal se determinaron una vez por semana durante las primeras 13 semanas y posteriormente en intervalos de 4 semanas. Los animales fueron examinados en busca de signos de toxicidad o mortalidad al menos una vez al día. Se realizaron exámenes clínicos detallados en campo abierto antes del inicio del período de administración y posteriormente semanalmente. Además de la observación diaria general, cada animal de los grupos satélite fue sometido cada día a un examen clínico en la jaula.

Se realizaron exámenes oftalmológicos de los grupos satélite antes y hacia el final del período de administración.

Se realizaron análisis de orina, exámenes clínico-químicos y hematológicos para los animales satélite después de 3, 6 y 12 meses del período de administración.

Se determinó una muestra de sangre para determinar la concentración plasmática del compuesto original y los metabolitos en animales satélite antes del tratamiento, en los días de estudio 22, 43, 64, así como después de aproximadamente 3, 6, 9 y 12 meses de administración.

Todos los animales fueron evaluados por patología macroscópica. Se determinaron los pesos de los órganos seguidos de exámenes histopatológicos.

Hallazgos:

Se observaron los siguientes resultados relevantes relacionados con la sustancia problema:

Grupos de prueba 13 y 03: 5000 ppm

(Machos: 265 [grupo satélite] y 242 mg/kg pc/d [grupo principal]; Hembras: 351 [grupo satélite] y 317 mg/kg pc/d [grupo principal])

Exámenes clínicos (grupo satélite)

- Desarrollo del peso corporal significativamente deteriorado en hembras, mostrando una desviación máxima en el peso corporal medio (-13%) y los valores de cambio de peso corporal (-21%) al final del período de aplicación.

Exámenes clínicos (grupo principal)

- Se produjeron desviaciones significativas en los pesos corporales medios en animales machos y hembras en varios días de estudio, mostrando una desviación máxima de aproximadamente -10% en los días de estudio 651 y 707 en machos y de aproximadamente -13% en los días de estudio 651, 679, 707 y 728 en hembras. Los valores de cambio de peso corporal fueron significativamente más bajos en muchos días de estudio con un máximo de -13% en el día de estudio 707 para los machos y de -20% en el día de estudio 679 para las hembras.

Patología Clínica (grupo satélite)

- Aumento de la actividad de la γ -glutamyl transferasa (GGT) en ambos sexos después de tres y hasta doce meses
- Disminución de los niveles de glucosa en ambos sexos después de tres meses
- Disminución de los niveles de glucosa en los machos después de seis meses
- Aumento de los niveles de colesterol en los machos después de tres meses
- Aumento de los niveles de albúmina en los machos después de seis meses
- Aumento de los niveles de potasio en las hembras después de seis meses

Patología (grupo satélite)

- Aumento del peso del hígado en animales machos
- Alteración citoplasmática de mínima a leve en el área periportal del hígado en 3 machos
- Hipertrofia hepatocelular centrolobulillar mínima en 4 machos y 6 hembras
- Degeneración/regeneración de ligera a moderada del epitelio olfatorio y exudado proteico en la luz de la cavidad nasal (nivel III) en todos los animales
- Aumento de coloide alterado en las glándulas tiroideas de 8 machos y 6 hembras
- Hipertrofia/hiperplasia del epitelio folicular tiroideo en 3 machos, probablemente un efecto secundario a los hallazgos del hígado

Patología (grupo principal)

- Aumento del peso absoluto y relativo del hígado en machos/hembras

- Alteración citoplasmática de mínima a moderada en el área periportal del hígado en 18 machos
- Hipertrofia hepatocelular centrolobulillar (12 animales) y periportal (7 animales) de mínima a leve en hembras
- Degeneración/regeneración de mínima a grave del epitelio olfatorio en la cavidad nasal en machos y hembras
- Inflamación de mínima a grave en la cavidad nasal (a menudo con hifas fúngicas) en 12 machos y 8 hembras
- Hiperplasia de células foliculares en las glándulas tiroides de 10 machos.

Grupos de prueba 12 y 02: 1000 ppm

(machos: 51 [grupo satélite] y 45 mg/kg pc/día [grupo principal]; hembras: 69 [grupo satélite] y 59 mg/kg pc/día [grupo principal])

Exámenes Clínicos (grupos satélite y principales)

- No se observaron resultados adversos relacionados con el tratamiento.
- Patología Clínica y Patología (grupo satélite)
- No se observaron resultados adversos relacionados con el tratamiento.
- Patología (grupo principal)
- Degeneración/regeneración mínima a leve del epitelio olfatorio en la cavidad nasal (nivel III) en dos machos

Grupos de prueba 11 y 01: 200 ppm

(machos: 10 [grupo satélite] y 9 mg/kg pc/día [grupo principal]; hembras: 13 [grupo satélite] y 11 mg/kg pc/día [grupo principal])

Exámenes Clínicos, Patología Clínica y Patología

- No se observaron resultados adversos relacionados con el tratamiento.

Conclusión:

En conclusión, la administración oral de BAS 684 H a través de la dieta a ratas Wistar durante un período de 12 o 24 meses produjo signos de toxicidad sistémica.

Después de 12 meses de tratamiento (grupos satélite), el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 1000 ppm en machos (51 mg/kg pc/d) y hembras (69 mg/kg pc/d) basado en la ausencia de hallazgos a esta concentración en la dieta.

Después de 24 meses de tratamiento (grupos principales), el NOAEL fue de 200 ppm en machos (9 mg/kg de peso corporal/día) y de 1000 ppm en hembras (59 mg/kg de peso corporal/día).

Bajo las condiciones del estudio, BAS 684 H no demostró ningún potencial cancerígeno hasta la concentración más alta probada.

Fuente: Buesen, R. *BAS 684 H Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study in Wistar Rats Administration via the Diet up to 24 Months*. BASF SE. *Experimental Toxicology and Ecology*. 67056 Ludwigshafen, Germany. 27 Apr 2018.

12.4 Mutagenicidad

Estudio 1:

Se analizó el potencial mutagénico de la sustancia de prueba BAS 684 H + impurezas (lote artificial) basándose en la capacidad de inducir mutaciones puntuales en lotes seleccionados de varias cepas bacterianas, es decir, *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, en un ensayo de mutación inversa.

CEPAS: TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 y E. coli WP2 uvrA
RANGO DE DOSIS: 33 µg - 5600 µg/placa (SPT) 33 µg - 5600 µg/placa (PIT)
CONDICIONES DE LA PRUEBA: Prueba de placa estándar (SPT) y prueba de preincubación (PIT) con y sin activación metabólica (mezcla de hígado S9 de ratas inducidas).
SOLUBILIDAD: La precipitación de la sustancia de prueba se encontró en 5600 µg/placa con y sin mezcla S9.
TOXICIDAD: Se observó un efecto bacteriotóxico dependiendo de la cepa y las condiciones de prueba a partir de aproximadamente 333 µg/placa (para más detalles, consulte el punto 4.2.).

MUTAGENICIDAD:

No se observó un aumento relevante en el número de revertantes his⁺ o trp⁺ (factor ≥ 2 : TA 100, TA 98 y E.coli WP2 uvrA o factor ≥ 3 : TA 1535 y TA 1537) en la prueba de placa estándar ni en la preincubación. Prueba sin mezcla S9 o después de la adición de un sistema metabolizador.

CONCLUSIÓN:

En las condiciones experimentales de este estudio, la sustancia de prueba BAS 684 H + impurezas (lote artificial) no es mutagénica en el ensayo de mutación inversa de *Salmonella typhimurium*/*Escherichia coli* en ausencia y presencia de activación metabólica.

Fuente: Woitkowiak, C. . BAS 684 H + impurietes (artificial batch). *Salmonella Typhimurium / Escherichia Coli Reverse Mutation Assay*. BASF SE. *Experimental Toxicology and Ecology*. 67056 Ludwigshafen, Germany. 28 Mar 2018.

Estudio 2:

El estudio se realizó para investigar el potencial de BAS 684 H para inducir mutaciones en el locus de timidina quinasa del linfoma de ratón utilizando la línea celular L5178Y.

El ensayo se realizó en dos experimentos independientes utilizando dos cultivos paralelos cada uno.

El primer experimento principal se realizó con un período de tratamiento de 4 horas con y sin activación microsomal. El segundo experimento principal se realizó con un período de tratamiento de 24 horas sin activación microsomal.

Basado en las propiedades de solubilidad del artículo de prueba determinadas en el estudio de BASF, cf. Proyecto BASF No. 52M0066/14M345 la concentración máxima en el preexperimento fue de 500 µg/mL con respecto a la directriz actual OCDE 490 (2016).

Los principales experimentos se evaluaron en las siguientes concentraciones:

Periodo de exposición	S9 mix	Concentraciones µg/mL					
Experimento I							
4 horas	-	3.8	7.5	15.0	30.0	45.0	60.0 ^{PS}
4 horas	+	3.8	7.5	15.0	30.0	60.0	80.0 ^{PS}
Experimento II							
254 horas	+	7.5	15.0	30.0	45.0	60.0	100.0 ^{PS}

PS = Separación de fases visible al final del tratamiento

En los experimentos principales no se observó ningún aumento sustancial y reproducible dependiente de la dosis en el número de colonias mutantes. No se observó ningún cambio relevante en la proporción de colonias pequeñas versus grandes hasta la concentración máxima del elemento de prueba.

Se utilizaron mutágenos de referencia apropiados (MMS y CPA) como controles positivos y mostraron un claro aumento en las colonias mutantes inducidas, lo que indica que las pruebas eran sensibles y válidas.

Conclusión

En conclusión, se puede afirmar que durante la prueba de mutagenicidad descrita y en las condiciones experimentales informadas, el elemento de prueba no indujo mutaciones en el ensayo del locus de timidina quinasa de linfoma de ratón utilizando la línea celular L5178Y en ausencia y presencia de activación metabólica.

Por lo tanto, se considera que BAS 684 H no es mutagénico en este ensayo de linfoma de ratón.

Fuente: Sokolowski, Andrea. "BAS 684 H. Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK +/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells". Envigo CRS GmbH. Leppsteinswiesen. Germany. Sponsor: BASF SE. Study ID: 2018/1066678. May-2018.

12.5 Neurotoxicidad

BAS 684 H se administró a grupos de prueba de 10 ratas Wistar machos y 10 hembras como una única administración oral mediante sonda forzada a niveles de dosis de 0 (grupo de prueba 0), 300 (grupo de prueba 1), 1000 (grupo de prueba 2) y 2000 mg/kg de peso corporal (grupo de prueba 3).

Agua potable que contenga carboximetilcelulosa sódica al 0,5% con 3 gotas de Tween® 80/1000 mL sirvieron como vehículo.

Los animales fueron observados hasta 2 semanas después de la administración. Diariamente se examinó el estado general de salud de las ratas. Se llevaron a cabo determinaciones de peso corporal, baterías de observación funcional (FOB) y mediciones de actividad motora (MA) 7 días antes y el día de la administración (día 0 del estudio), así como 7 y 14 días después.

Al final del período de observación, 5 animales por sexo y grupo de prueba fueron fijados mediante perfusión in situ bajo anestesia profunda con pentobarbital mediante inyección intraperitoneal y sometidos a exámenes neuropatológicos. Los animales restantes se sacrificaron con CO₂ y se eliminaron sin ningún examen adicional.

Hallazgo

Se obtuvieron los siguientes hallazgos adversos relacionados con la sustancia:

Grupo de prueba 3: 2000 mg/kg de peso corporal

Exámenes clínicos (durante la batería de observación funcional el día 0 del estudio)

- Respiración dificultosa en tres animales machos y dos hembras
- Piloerección y párpados ligeramente cerrados en un animal hembra
- Seis animales machos quedaron colgando inertes de sus manos durante el manejo
- Dos hembras con ligera alteración de la marcha (marcha inestable)
- Exploración reducida del área en una hembra durante la observación en campo abierto.
- Respuesta de enderezamiento retardada en dos animales machos y cinco hembras
- Actividad motora general significativamente reducida en animales machos y hembras

Patología

- No se observaron hallazgos relacionados con el tratamiento.

Grupo de prueba 2: 1000 mg/kg de peso corporal

Exámenes clínicos (durante la batería de observación funcional el día 0 del estudio)

- Actividad motora general significativamente reducida en hembras
- Respuesta de enderezamiento retardada en cinco hembras

Patología

- No se observaron hallazgos relacionados con el tratamiento.

Grupo de prueba 1: 300 mg/kg de peso corporal

Exámenes clínicos (durante la batería de observación funcional el día 0 del estudio)

- No se observaron hallazgos relacionados con el tratamiento.

Patología

- No se observaron hallazgos relacionados con el tratamiento.

Conclusión

En conclusión, algunos parámetros demostraron hallazgos agudos pero transitorios relacionados con la sustancia de prueba después de la administración de BAS 684 H después de una dosis única por sonda oral. Estos hallazgos transitorios se observaron con dosis de 2000 mg/kg de peso corporal en ratas Wistar macho y en ratas Wistar hembra con

1000 mg/kg de peso corporal y superiores. En cuanto a la neuropatología, la determinación del peso del cerebro, la necropsia y el examen de neuropatología mediante microscopía óptica no revelaron ningún hallazgo neuropatológico relacionado con el tratamiento hasta 2000 mg/kg de peso corporal (la dosis más alta probada) en ninguno de los sexos.

En las condiciones del presente estudio, el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 1000 mg/kg de peso corporal para los machos y de 300 mg/kg de peso corporal para las hembras con respecto a la toxicidad sistémica. No hubo indicios de daño estructural a las neuronas a niveles de dosis de hasta 2000 mg/kg de peso corporal inclusive. El NOAEL con respecto a la neurotoxicidad aguda fue de al menos 2000 mg/kg de peso corporal/día para ambos sexos.

Fuente: Flick, B. "BAS 684 H. Acute oral neurotoxicity study in Wistar rats Administration by gavage". BASF SE. *Experimental Toxicology and Ecology* 67056 Ludwigshafen, Germany. BASF DocID 2016/1345328. 20 April 2018.

12.6 Toxicidad aguda del producto formulado

Se presenta un resumen de toxicidad aguda del producto formulado con el cual se realizará las pruebas de eficacia el cual corresponde a Cinmethylin 75%. El producto tiene el Código BAS 684 03 H.

· Toxicidad oral Aguda

En un estudio de toxicidad oral aguda realizado según el método de clasificación de sustancias tóxicas agudas, se administró por sonda forzada una dosis de 2000 mg/kg de peso corporal del producto de prueba BAS 684 03 H (Cinmethylin 741 g/L) a dos grupos de prueba de tres ratas Wistar en ayunas cada uno (6 hembras en suma).

Se registraron las siguientes observaciones clínicas relacionadas con la sustancia de prueba; los signos clínicos aparecieron dentro de las primeras 3 horas después de la administración:

2000 mg/kg (primer grupo de prueba):

- No hubo mortalidad
- No se observaron signos clínicos.

2000 mg/kg (segundo grupo de prueba):

- No hubo mortalidad
- Deterioro del estado general en todos los animales.
- Piloerección en todos los animales.

El peso corporal aumentó dentro del rango normal durante todo el período de estudio. No hubo hallazgos patológicos macroscópicos en ningún animal (6 hembras) sacrificado al final del período de observación.

Se calculó que la LD50 oral aguda fue de: LD50, oral, rata > 2000 mg/kg pc

Fuente: Höger, Simone. Lammer, E. "BAS 684 03. Acute oral toxicity study in rats". BASF SE. *Experimental Toxicology and Ecology* 67056 Ludwigshafen, Germany. BASF DocID 2017/1156882. 11 Oct 2017.

· Toxicidad Dermal Aguda

En un estudio de toxicidad dérmica aguda (prueba de límite), ratas Wistar adultas jóvenes (5 machos y 5 hembras) fueron expuestas dérmicamente a una dosis única de 5000 mg/kg de peso corporal de BAS 684 03 H (Cinmethylin 741 g/L). El sitio de aplicación rasurado (partes dorsal y dorso lateral del tronco, que comprende al menos el 10 % de la superficie corporal total) se cubrió con un vendaje semioclusivo durante el período de exposición de 24 horas. Los animales fueron observados durante 14 días.

- No se observó mortalidad ni signos de toxicidad sistémica.
- Los siguientes efectos locales relacionados con los elementos de prueba se registraron durante el curso del estudio; los efectos locales ocurrieron dentro de los 10 días posteriores a la aplicación, pero se recuperaron hasta el final del período de observación:
 - o Eritema de muy leve a severo (grado 1 a 4)
 - o Edema muy leve a leve (grado 1 a 2)
 - o Incrustaciones
 - o Escalado
- El peso corporal de los animales machos aumentó dentro del rango normal durante todo el período de estudio. El peso corporal de las hembras aumentó dentro del rango normal durante todo el período de estudio con dos excepciones. Dos animales mostraron un estancamiento del peso corporal durante la primera semana, pero ambos animales ganaron peso en un rango normal durante la segunda semana. Debido al hecho de que el estancamiento o la ligera pérdida de peso corporal es comúnmente conocido en las mujeres después de las aplicaciones dérmicas, este estancamiento se considera inespecífico.
- No se observaron anomalías patológicas macroscópicas en ningún animal examinado al final del estudio.

En consecuencia, se determinó que la dosis letal media cutánea aguda (LD50) en rata > 5000 mg/kg de peso corporal.

Fuente: Höger, Simone. Lammer, E. "BAS 684 03. Acute dermal toxicity study in rats". BASF SE. *Experimental Toxicology and Ecology* 67056 Ludwigshafen, Germany. BASF DocID 2017/1154823. 12 Oct 2017.

· Toxicidad Aguda Inhalatoria

Para determinar la toxicidad aguda por inhalación (exposición única de 4 horas, solo por la nariz) de BAS 684 03 H como aerosol líquido, se realizó un estudio en ratas Wistar machos y hembras de acuerdo con la Guía de la OCDE método 403.

La prueba se realizó con una concentración medida real de 5,093 mg/L (análisis concentración, prueba límite).

La sustancia de prueba es una formulación pesticida que contiene el ingrediente activo (BAS 684 H).

La concentración atmosférica se determinó basándose en el análisis del ingrediente activo. Las mediciones del impactador en cascada dieron como resultado distribuciones de tamaño de partículas con diámetros aerodinámicos medios de masa (MMAD) de 1,5 µm, que están dentro del rango respirable.

No se produjo mortalidad a la concentración probada.

Los signos clínicos de toxicidad comprendieron respiración intermitente y dificultosa, respiración abdominal, ruidos respiratorios y nariz con costras rojas, piloerección y pelaje contaminado con sustancias. No se detectaron anomalías en las hembras durante el período de observación posterior a la exposición desde el día 10 del estudio en adelante. El peso corporal medio de los animales disminuyó el primer día de observación posterior a la exposición, pero aumentó posteriormente. No se detectaron anomalías patológicas graves durante la necropsia de los animales al finalizar el estudio.

En las condiciones actuales del estudio, el valor CL₅₀ fue > 5,1 mg/L (calculado con base en la concentración analítica de la formulación) en ratas Wistar machos y hembras después de una exposición por inhalación de 4 horas al aerosol líquido de BAS 684 03 H.

Fuente: Wittmer, E. "BAS 684 03. Acute Inhalation toxicity study in Wistar rats 4-hour liquid aerosol exposure (nose only)". BASF SE. Experimental Toxicology and Ecology 67056 Ludwigshafen, Germany. BASF DocID 2017/1198506. 15 Dec 2017.

13 Información sobre ecotoxicidad del producto, toxicidad aguda en aves, organismos acuáticos y abejas.

13.1 Toxicidad aguda en aves

Especie: Codorniz (*Colinus virginianus*) (macho/hembra) 5 por sexo

Dosis: 0 y 2000 mg/kg.

Período de observación: 14 días

Pureza: Cinmethylin 93.0 %

Resultados:

La dosis más alta probada que no causó mortalidad fue de 2000 mg i.a./kg p.c. Al final del período de observación se determinó el siguiente valor de LD₅₀ oral agudo de la sustancia de ensayo en codorniz : LD₅₀> 2000 mg i.a./kg p.c. No se observó regurgitación durante el primer día después de la administración.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo de control en el peso corporal y el cambio de peso corporal. No se detectaron diferencias

estadísticamente en el consumo de alimento por ave por día durante la semana 1 o la semana 2 del estudio.

No se observaron hallazgos inusuales en los exámenes post-mortem entre las aves supervivientes examinadas al finalizar el estudio

Conclusión:

La toxicidad aguda en codorniz se estableció en $DL_{50} > 2000$ mg/Kg pc/d.

Fuente: BASF DocID 2016/7005980.

13.2 Toxicidad en organismos acuáticos

Especie: *Cyprinodon variegatus* (10 pescados por frasco)

Dosis: 0.62, 1.25, 2.5, 5.0 y 10 mg/L.

Producto: Cinmethylin, pureza: 92%

Periodo de observación: 24 horas

Resultados:

Después de las 24 horas de exposición a Cinmethylin, la mortalidad varió de 0% para bolines expuestos a concentraciones de ensayo < 2.5 ppm a 100% para los peces expuestos a 10 ppm.

La CL_{50} de 24 horas fue de 3.8 ppm con límites de confianza del 95% de 2.58 a 5.0 ppm. Después de 96 horas de exposición, la mortalidad varió de 10% en la concentración de ensayo 0.62 ppm a 100% en la prueba de concentración > 5.0 ppm.

La CL_{50} de 96 horas fue de 1.6 ppm con límites de confianza del 95% de 1.1-2.3 horas. Las concentraciones de OD y pH se mantuvieron dentro de los rangos aceptables a lo largo de la prueba. Después de 96 horas de exposición, las concentraciones OD fueron > 4.3 ppm en todas las concentraciones de ensayo y el control. El pH después de 96 horas de exposición fue de 7.8 en el control y en todas las concentraciones de ensayo con peces vivos.

Conclusión:

La toxicidad oral aguda de Cinmethylin técnico en peces es de, $CL_{50} > 1,6$ ppm.

Fuente: Smith R. 1983. *Acute toxicity of technical SD 95481 to sheepshead minnows (Cyprinodon variegatus)*. Shell Development Company. CI-511-001.

13.3 Toxicidad en abejas

Especie: abejas obreras (*Apis mellifera*) 10 abejas por repetición

Administración: vía oral

Producto: Cinmethylin, pureza: 93.0 %

Dosis: 12.5, 25.0, 50.0, 100.0 y 200.0 μg /abeja
Período de observación: 48 horas

Resultados:

Después de 48 horas, no se produjo mortalidad en los grupos de control alimentados con solución de sacarosa pura o con solución de sacarosa que contenía acetona al 1% y tween al 1%. En el tratamiento del artículo de prueba, no se produjo mortalidad después del consumo oral de 12.5, 25.0, 50.0, 100.0 y 200.0 μg i.a./abeja, después de 48 horas. Se observó una leve mortalidad del 3.3 % a la tasa de dosis más alta de 200.0 μg i.a./abeja, mientras que las tasas de dosis más bajas de ≤ 100.0 μg i.a./abeja no revelaron mortalidad.

No se observaron efectos conductuales inducidos por el elemento de prueba. Se determinó que el valor LD50 (24h) para el artículo de referencia era 0.116 μg de dimetoato/abeja (límite de confianza del 95%: 0.104 – 0.129 μg de dimetoato/abeja), según el consumo.

Conclusión:

El valor de la DL50 para abejas por vía oral del Cinmethylin, a las 48 horas se estableció en > 200 μg i.a./abeja

Fuente: BASF DocID: 2016/1044853.

14 Información sobre estudios básicos de residualidad, degradabilidad y persistencia.

14.1 Suelo

- Degradación Aeróbica

Material de ensayo

Cinmethylin, Pureza: 96.3%

Descripción del suelo

Tipo de suelo:

- a. Lufa 2.2 Areno arcilloso
- b. Lufa 5M Franco arenoso
- c. LAD-SCL-PF Franco arcilloso
- d. MSL-PF Franco arenoso

Características:

- a. 9.0% arcilla, 80.0% arena, 11.0% limo
- b. 15.0% arcilla, 54.0% arena, 31.0% limo
- c. 40.0% arcilla, 32.0% arena, 28.0% limo
- d. 16.0% arcilla, 62.0% arena, 20.0% limo

Carbono orgánico total

- a. 1.5%

- b. 1.1%
- c. 0.88%
- d. 2.1%

pH:

- a. 5.6
- b. 7.4
- c. 8.0
- d. 6.3

Capacidad de intercambio catiónico (meq / 100 gramos):

- a. 7.2
- b. 8.5
- c. 27.0
- d. 17.2

Resultados:

Cinmethylin se degrada razonablemente rápido en el suelo en condiciones aerobias. En el suelo Lufa 2.2 (areno arcilloso) Cinmethylin se degrada relativamente rápido tanto en las etiquetas cyclohexano y bencilo con Ca 50% TAR restante por el TAR 120. No se detectaron cantidades significativas de residuos radiactivos no extraíble y $^{14}\text{CO}_2$, 15.9% y 22.9% TAR, respectivamente. No se detectaron otros compuestos volátiles en cantidades significativas en este tipo de suelo.

Cinmethylin se degrada muy rápidamente en condiciones aeróbicas para Lufa 5M (franco arenoso) y LAD-SCL-PF (franco arcilloso) suelos con solamente ca 50% TAR restante en 25 DAT y 40 DAT, respectivamente. Se detectaron cantidades significativas de residuos radioactivos no extraíbles y de $^{14}\text{CO}_2$, 35.2% y 41.0% TAR por 152 DAT, respectivamente (Lufa 5M) y 36.5% y el 34.3% TAR en un 122 DAT, respectivamente (LAD-SCL-PF). No fueron detectados otros compuestos volátiles en cantidades significativas.

Cinmethylin degrada muy rápidamente en condiciones aeróbicas para suelos MSL-PF, tanto en las etiquetas cyclohexano y bencilo con ca 50% restantes TAR en un 24 DAT. Se detectaron cantidades significativas de residuos radiactivos no extraíbles y CO , 31.7% y 32.1% TAR, respectivamente. No se detectaron otros compuestos volátiles en cantidades significativas.

La caracterización de los residuos no extraíbles (NER) reveló que la mayoría de la radiactividad se asoció con la fracción húmica. Una parte menor se incorporó a los ácidos húmicos o fúlvicos.

Conclusión:

Los valores de DegT50 Cinmethylin en suelos Lufa 2.2, Lufa 5M, LAD-SCL-PF y PF-MSL fueron calculados en 93.6, 19.1, 43.5 y 18.5 días, respectivamente.

Fuente: BASF DocID 2015/1186904

➤ Degradación Anaeróbica

Material de ensayo

Cinmethylin, Pureza: 95.0%

Actividad específica: 24.600 dpm/ug

Descripción del suelo

Tipo de suelo: Franco arenoso

Características: 62.0% arena, 27.0% limo, 11.0% arcilla

Materia orgánica: 0.7 %

Capacidad de intercambio catiónico: 7.4 (meq/100 g)

pH: 6.4

Resultados:

Como parte de un examen de destino ambiental de Cinmethylin (SD 95481), fue examinado el metabolismo de este componente en suelo, el metabolismo anaeróbico de ¹⁴C-SD 95481 en suelo tratado a 1 ppm. El radiomarcado se encuentra en el anillo aromático. Bajo condiciones anaeróbicas, la producción de 14-dióxido de carbono fue inhibido severamente.

La extracción de la tierra en el tiempo cero dio como componente radio marcado a SD 95481. Esto ilustra la estabilidad y capacidad de extracción de SD 95481 en las condiciones de extracción utilizados en este estudio. El estudio indica una disminución constante de la radiactividad extraíble de las muestras de suelo con un aumento constante de experimentos anaeróbicos en la formación de 14C dióxido de carbono. La evolución de CO₂ marcado fue severamente inhibida en condiciones anaeróbicas.

Conclusión:

Este estudio demuestra que la vida media bajo condiciones anaeróbicas se estimó en 145 días por extrapolación.

Fuente: Woodward M. 1983. *Comparison of rate of degradation and distribution of products under aerobic and anaerobic conditions. Shell Agriculture Regulatory Affairs. CI-620-006.*

➤ Residualidad en suelo:

Cinmethylin (SD 95481) se degrada en el suelo en condiciones aeróbicas con una vida media de 25-30 días en el suelo franco arenoso de Hanford. El único producto importante fue el dióxido de carbono radiomarcado, lo que indica que se produce un metabolismo extenso. La degradación fue más lenta en condiciones anaeróbicas. Los estudios de disipación del suelo de campo confirman que SD 95481 es >95% metabolizado en el plazo de un año.

La degradación de SD 95481 ocurre en soluciones acuosas a la luz solar con una vida media de 53 días. La degradación es más rápida en una superficie del suelo con luz solar con una vida media de una semana. Muchos productos menores no identificados fueron observados en los estudios acuosos y del suelo. Un producto importante (13%), SD 207860, se observó sólo en el estudio de fotólisis del suelo.

SD 95481 era de baja movilidad en cuatro suelos según lo determinado por la cromatografía de capa delgada del suelo. La constante de adsorción, K_{oc}, fue de 525 en tres suelos. Estos datos proporcionan una fuerte evidencia de que SD 95481 no contaminará las aguas subterráneas cuando se utiliza de acuerdo con las recomendaciones de la etiqueta. Se obtuvo apoyo adicional para esta conclusión en los estudios de disipación de campo que mostraron un residuo insignificante por debajo de las tres pulgadas. Se llevó a cabo otro estudio en las peores condiciones para determinar el potencial de SD 95481 para lixiviar a mayores profundidades. SD 95481 se encontró de nuevo sólo en la parte superior de las pocas pulgadas en los núcleos llevados a por lo menos 10 pies. Se concluye, sobre la base de la disipación del campo y la lixiviación, que el SD 95481 permanece en la capa superior del suelo y no migrará a las aguas subterráneas.

Fuente: Woodward M. 1985. *COMPREHENSIVE EVALUATION OF THE ENVIRONMENTAL FATE OF SD 95481, CINMETHYLIN (CINCH® HERBICIDE). SHELL DEVELOPMENT COMPANY Biological Sciences Research Center Modesto, California. CI-601-002.*

➤ Lixiviación

Descripción del suelo

Tipo de suelo: Franco arenoso Hanford

Características: 14% arcilla, 17% limo, 69% arena

Materia orgánica: 0.8%

Resultados:

El suelo Franco arenoso Hanford fue tratado con herbicida CINCH con 1.0 libras (i.a) por acre. Las parcelas recibieron 14.8 pulgadas de agua durante el ensayo. Las 9 pulgadas del suelo tomaron muestra de 2, 7, 12, 25 y 34 días después de la aplicación, toma de muestra del núcleo profundo de 11.5, o 16.5 pies se realizó 47 días después de la aplicación.

El nivel de SD 95481 fue de 1.4 ppm en el centímetro superior del suelo 2 días después de la aplicación. Las muestras testigo del suelo profundo no contenían residuos detectables (<0.01 ppm) de SD 95481 entre 0.5 y 16 pies.

El compuesto se mantiene casi cuantitativamente en los 5 cm superiores de suelo durante el primer mes. El SD 95481 fue rápido en estas condiciones con aproximadamente tres vidas medias que ocurren entre los días 2 y 34. La lixiviación parecía ser insignificante.

Los colores profundos del suelo se tomaron al final del estudio (día 47). Se tomó un núcleo de 2 pulgadas de diámetro de cada una de las tres parcelas a profundidades de 10 o 16 pies. el suelo se compuso en incrementos de una vez, excepto para el pie superior que se dividió en dos segmentos de 6 pulgadas. SD 95481 estaba presente a 0.03 ppm en la capa superficial de una parcela y no se detectó (<0.01 ppm) en todas las demás profundidades. durante la prueba de 7 semanas, se aplicaron casi 15 pulgadas de agua al suelo. Incluso con este alto nivel de agua en un suelo con poca materia orgánica, SD 95481 permaneció en los pocos centímetros superiores del suelo.

Fuente: Marxmiller R. 1985. *Field leaching study with SD 95481- Analysis of core samples taken*

14.2 Agua

➤ Degradación Aeróbica

Material de ensayo

Pureza radioquímica: 96.5%

Concentración: 3.8 ppm

Actividad específica: 128.00 dpm/ug

Descripción del agua

pH: 7.0

Temperatura: 25°C

Presión de vapor (20°C): 7.6×10^{-5}

Resultados

Este estudio, muestra el SD 95481 (Cinmethylin), herbicida aplicado al suelo utilizado principalmente en la soja. Detalla también la disipación de la SD 95481 en agua expuesta a la luz solar. Las recuperaciones de un 94% a 100% se obtuvieron durante todo el estudio.

De los resultados obtenidos se puede concluir que SD 95481 se degrada en agua en presencia de luz solar con una vida media calculada de 53 días. Después de 30 días de exposición, se detectaron numerosos productos menores, pero ninguno represento más que 4% de la radiactividad aplicada. Sólo se detectaron productos de menor importancia.

La degradación de SD 95481 no ocurrió en el control oscuro.

Fuente: Woodward M. *Photodegradation of SD 95481 in water. 1985.* Shell Development Company, Biological Sciences Research Center. CI-630-001.

➤ Degradación Anaeróbica:

Material de ensayo

Solubilidad (20°C): 63.0 ug/g

Presión de vapor (20 °C): 7.7×10^{-5} mmHg

Temperatura (min): 15°C

Temperatura (máx): 34°C

Descripción del agua

pH: 7.0

Resultados:

El estudio fue conducido con [14C-phenyl] cinmethylin disuelto (3.76pm) en buffer fosfato pH 7 tapado con tubos de cuarzo y se expusieron durante 30 días.

La temperatura promedio fue de 15°C (min) y 34°C (máx.). La vida media calculada de cinmethylin fue aproximadamente 53 días.

Después de 30 días, fueron detectados muchos productos de menor importancia. Sin embargo, lo máximo producido para un solo producto fue de 4%. Ninguno de estos productos fue identificado. No se observó degradación en los controles oscuros.

Fuente: *Hutson DH. A review of the fate of cinmethylin in plants and soils. 1989. Shell Research Limited, Sittingbourne Research Centre. CI-601-001*

➤ Residualidad en el agua

Material de ensayo

Cinmethylin, Pureza: 99.0 %

Dosis: 0.2 ug/g

Periodo de observación: 52 semanas

Descripción del agua

Temperatura: 21.4 + 2.0 °C

Resultados:

El estudio muestra que la radioactividad total disminuyó con el tiempo a partir de 93.7% en el día 0 al 63.2% a la semana 52, lo que indica la pérdida de un componente volátil del sistema.

La degradación de WL95481 fue lento con un 19.0% restante degradado después de 52 semanas. La vida media de degradación no se pudo determinar con fiabilidad, debido a la variabilidad entre las unidades de incubación.

En conclusión (14C)-WL95481 se degrada lentamente en sistemas arrozales que están asociadas a aguas superficiales. La pérdida de radiactividad de hydrosoil correspondió a la evolución de $^{14}\text{CO}_2$ y un aumento de los residuos ligados del suelo. La disminución progresiva de la cantidad de radiactividad recuperada de los incubados con el tiempo fue probablemente debido a la pérdida del componente (s) volátil.

Fuente: *Dunn L. (14C) - WL95481: Degradation in a paddy field hydrosoil and associated water. 1990. Shell Agriculture Regulatory Affairs. CI-630-003*

15 Precauciones de uso

➤ Manipulación

No se necesitan medidas especiales si se almacena y manipula correctamente.

Asegúrese de que las tiendas y las áreas de trabajo estén bien ventiladas. Cuando lo use, no coma, beba ni fume. Las manos y / o la cara deben lavarse antes de los descansos y al final del turno.

No se necesitan precauciones especiales. La sustancia / producto es incombustible. El producto no es explosivo.

➤ **Almacenamiento**

Separar de alimentos y piensos.

Más información sobre las condiciones de almacenamiento: Mantener alejado del calor.
Proteger de la luz solar directa. Proteger de temperaturas inferiores a: -5 ° C

Pueden producirse cambios en las propiedades del producto si la sustancia / producto se almacena por debajo de la temperatura indicada durante períodos de tiempo prolongados.
Proteger de temperaturas superiores a: 40 ° C

Pueden producirse cambios en las propiedades del producto si la sustancia / producto se almacena por encima de la temperatura indicada durante períodos prolongados.

Fuente: BASF. 2019. Safety data sheet (30737257/SDS_CPA_AU/EN). Manipulación y almacenamiento.

16 Elementos de protección para el manejo y controles de salud de los aplicadores

➤ **Equipo de protección personal**

Protección de las vías respiratorias:
Protección respiratoria en caso de liberación de vapor/aerosol.

Protección de las manos:
Guantes protectores resistentes a productos químicos

Protección de los ojos:
Gafas de seguridad con protectores laterales

Protección corporal:
Ropa y calzado de trabajo estándar

Medidas generales de protección y de higiene:
Las declaraciones sobre equipos de protección personal en las instrucciones de uso se aplican cuando se manipulan agentes fitosanitarios en envases para el consumidor final. Se recomienda el uso de ropa de trabajo cerrada. Almacene la ropa de trabajo por separado. Mantener alejado de alimentos, bebidas y piensos.

Fuente: BASF. 2019. Safety data sheet (30737257/SDS_CPA_AU/EN). Control de exposición y protección individual.

17 Tratamiento y disposición de desechos y residuos

➤ **Desechos de mezcla:**

Al dar autorización de poca cantidad de producto y hacerse poca cantidad de mezcla, no es factible tener residuos de producto, dado que hay una adecuada calibración de equipos de aplicación, y se hacen los ensayos en áreas pequeñas.

➤ **Envases vacíos y aguas de lavado de equipos:**

Los envases adecuadamente triples lavados se derivan a los establecimientos de Campo Limpio para su adecuada eliminación.

Los residuos de lavado de equipo pueden ser eliminados en las áreas de cultivo donde se está utilizando o en zonas eriazas lejanas de fuente de agua.

Fuente: BASF QUÍMICA COLOMBIANA S.A. Departamento Técnico

18 Forma de eliminación de los cultivos tratados

Debido al tiempo transcurrido desde la aplicación hasta la cosecha de las plantas tratadas, la concentración del plaguicida es mínima por efecto de la degradación biótica y abiótica.

Por lo anteriormente mencionado los restos del producto pueden ser incinerados o sometidos a un proceso de degradación microbiano mediante el compostaje.

Fuente: BASF QUÍMICA COLOMBIANA S.A. Departamento Técnico

19 Recomendaciones para el médico y tratamientos

Indicación general:

Quitar la ropa contaminada.

Inhalación:

Mantenga al paciente en calma, salga al aire libre y busque atención médica.

Contacto con la piel:

Lavar abundantemente con agua y jabón.

Contacto con los ojos:

Lavar los ojos afectados durante al menos 15 minutos con agua corriente con los párpados abiertos, consultar a un oftalmólogo.

Ingestión:

Enjuagar inmediatamente la boca y luego beber 200 – 300 ml de agua. Busque ayuda médica

Notas para el médico tratante

Síntomas: Los síntomas de exposición a dosis bajas incluyen salivación excesiva y lagrimeo. Los síntomas de dosis agudas incluyen náuseas/vómitos, salivación, sudoración, bradicardia. Otros síntomas y/o efectos no se conocen hasta la fecha



We create chemistry

Tratamiento:

Tratamiento sintomático (descontaminación, funciones vitales), no se conoce antídoto específico.

Fuente: BASF. 2019. Safety data sheet (30737257/SDS_CPA_AU/EN).



Desarrollo y Registro de Insumos Agrícolas

PROTOCOLO DE ENSAYOS DE EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE INSUMOS AGRICOLAS

EFICACIA DEL HERBICIDA BAS 684 03H (CINMETHYLIN 750 g/L) EN EL CONTROL DE MALEZAS DE ARROZ (*Oryza sativa*) EN POST-EMERGENCIA TEMPRANA

EMPRESA: BASF QUÍMICA COLOMBIANA S.A.

RESPONSABLE DE LA EJECUCION DE LOS ENSAYOS

Luis Felipe Pulgarín Giraldo. I.Agr., M.Sc. T.P Minagricultura No. 18769 del 26 de abril 2000.

Departamento Técnico Tecnoinsumos de Colombia S.A.S.

Resolución ICA No. 003200 del 4 de Octubre de 2010

A. CONDICIONES EXPERIMENTALES

1. Objetivo

- Determinar la eficacia biológica del Herbicida **BAS 684 03H** (CINMETHYLIN 750 g/L) para el control en post- emergencia temprana de malezas en ARROZ (*Oryza sativa*).
- Establecer la dosis apropiada del Herbicida **BAS 684 03H** (CINMETHYLIN 750 g/L) para el control en control post- emergencia temprana de malezas en arroz (*Oryza sativa*).
- Verificar la selectividad del herbicida BAS 684 03H (CINMETHYLIN 750 g/L) al cultivo de arroz rojo.

2. Cultivo y Cultivar

- El presente trabajo se ejecutará sobre variedades certificadas de ARROZ (*Oryza sativa*) en condiciones de campo abierto

3. Blanco Biológico

La problemática de malezas en cultivos de zonas tropicales es quizá más complicada que aquella en zonas templadas, ya que las características climáticas de ésta zona del mundo permiten a las plantas crecer y reproducirse durante todo el año tornándose más competitivas, rusticas y difíciles de controlar. Por otra parte, las condiciones ambientales erráticas y variables dificultan las labores de labranza y manejo de malezas, por lo que se requiere mayor inversión en su control (Fuentes y Romero, 1991). Las pérdidas que generan las arvenses en competencia en el rendimiento de los cultivos más comunes en Colombia las cuales causan disminuciones en el rendimiento, los cuales pueden superar el 50% al no ejercerse ningún control sobre éstas plantas acompañantes (Fuentes y Romero, 1991).

A continuación se relacionan las malezas de mayor frecuencia en el establecimiento de cultivo de arroz, pero se hace la aclaración de que las malezas a evaluar serán las que se encuentren presentes al momento de la realización de la prueba de eficacia, las cuales deberán tener una distribución más o menos homogénea en el lote.

Tabla 1. Disminución del rendimiento de varios cultivos en Colombia causada por la competencia de malezas (Fuentes y Romero, 1991).

Cultivo	Disminución promedio (%)
Algodón	31
Arroz	54
Frijol	51
Maíz	56
Cebada	63
Papa	17
Trigo	29
Ajo	90
Remolacha	56
Lechuga	63

Fedearroz sugiere que alrededor de 17 especies de malezas están asociadas a los cultivos de arroz en Colombia (Fedearroz, 2003). Otros estudios muestran que las especies de malezas asociadas al cultivo en nuestro país y en el departamento del Tolima son mucho más numerosas y de diversas familias botánicas. El trabajo realizado por Fuentes *et al.* (2006a) reporta un total de 125 especies de plantas adventicias asociadas al cultivo de arroz en el Tolima, agrupadas en 36 familias botánicas. En este trabajo se aprecia que las familias que más aportan especies como malezas en el cultivo de arroz son: Asteraceae (11 especies), Cyperaceae (9 especies) y Poaceae (27 especies). Fuentes *et al.* (2010) sugieren que a nivel de latinoamérica las principales especies de malezas asociadas a cultivos de arroz son 25 y se agrupan en 14 familias botánicas (Tabla 1).

Por su parte Puentes (2003) reportó un total de 75 especies de malezas asociadas al cultivo de arroz en las zonas arroceras del Tolima agrupadas en 30 familias botánicas. En este trabajo sobresale la amplia adaptabilidad de *Echinochloa colona* a diferentes condiciones de suelo y de manejo. La familia Poaceae es la que más especies muestra asociadas. Esto resulta lógico toda vez que el cultivo pertenece a la misma familia. En los sistemas agrícolas las malezas más frecuentes son aquellas que pertenecen a la misma familia de la planta de interés, ya que tienen similitudes en sus necesidades de recursos al ser plantas filogenéticamente emparentadas (Puentes, 2003) (Tabla 3). Ésta situación relacionada con la familia Poaceae en el cultivo de arroz también es puesta en evidencia en los trabajos de Fuentes *et al.* (2006a) y Fuentes *et al.* (2010) (Tabla 2.).

Tabla2 . Principales especies de malezas asociadas con los campos de arroz de América Latina. FUENTE: (Fuentes *et al.*, 2010)

FAMILIA	ESPECIE
Amaranthaceae	<i>Amaranthus dubius</i>
Asteraceae	<i>Eclipta alba</i>
Caesalpinaceae	<i>Senna obtusifolia</i>
Commelinaceae	<i>Commelina erecta</i> <i>Murdannia nudiflora</i>
Cyperaceae	<i>Cyperus esculentus</i> <i>Cyperus iria</i> <i>Cyperus rotundus</i> <i>Fimbristylis miliacea</i>
Euphorbiaceae	<i>Caperonia palustris</i>
Fabaceae	<i>Macroptilium lathyroides</i>
Limnocharitaceae	<i>Limnocharis flava</i>
Onagraceae	<i>Ludwigia decurrens</i> <i>Ludwigia erecta</i>
Poaceae	<i>Digitaria bicornis</i> <i>Echinochloa colona</i> <i>Eleusine indica</i> <i>Ischaemum rugosum</i> <i>Leptochloa mucronata</i> <i>Oryza sativa</i> <i>Rottboellia cochinchinensis</i>
Pontederiaceae	<i>Heteranthera limosa</i>
Portulacaceae	<i>Portulaca oleracea</i>
Rubiaceae	<i>Richardia scabra</i>
Solanaceae	<i>Physalis angulata</i>

Tabla 3. Especies de malezas asociadas al cultivo del arroz (Puentes, 2003).

N	FAMILIA	Nombre científico
1	Aizoaceae	<i>Mollugo verticillata</i> L.
2	Amaranthaceae	<i>Amaranthus dubius</i> L.
3	Amaranthaceae	<i>Amaranthus spinosus</i> L.
4	Asteraceae	<i>Conyza canadensis</i> (L.)
5	Asteraceae	<i>Eclipta prostrata</i> (L.)
6	Asteraceae	<i>Emilia sonchifolia</i> (L.)
7	Boraginaceae	<i>Heliotropum indicum</i> L.
8	Capparidaceae	<i>Cleome gynandra</i> L.
9	Commelinaceae	<i>Commelina diffusa</i> (L.)
10	Commelinaceae	<i>Commelina erecta</i> (L.)
11	Commelinaceae	<i>Murdannia nudiflora</i> (L.)
12	Commelinaceae	<i>Tripogandra multiflora</i> (Sw.)
13	Convolvulaceae	<i>Ipomoea triloba</i>
14	Convolvulaceae	<i>Ipomoea</i> sp1
15	Convolvulaceae	<i>Ipomoea</i> sp2
16	Cucurbitaceae	<i>Cucumis dipsaceus</i>
17	Cucurbitaceae	<i>Cucumis melo</i>
18	Cucurbitaceae	<i>Cucumis anguria</i>
19	Cucurbitaceae	<i>Momordica charantia</i> L.
20	Cyperaceae	<i>Cyperus</i> sp
21	Cyperaceae	<i>Cyperus esculentus</i>
22	Cyperaceae	<i>Cyperus iria</i> L.
23	Cyperaceae	<i>Cyperus luzulae</i> (L.)
24	Cyperaceae	<i>Cyperus rotundus</i> L.
25	Cyperaceae	<i>Cyperus</i> sp
26	Cyperaceae	<i>Fimbristylis dichotoma</i>
27	Cyperaceae	<i>Fimbristylis miliacea</i> (L.)
28	Cyperaceae	<i>Killinga brevifolia</i>
29	Cyperaceae	<i>Torulinum odoratum</i> (L.)
30	Euphorbiaceae	<i>Acalypha alopecuroides</i>
31	Euphorbiaceae	<i>Caperonia palustris</i> (L.)
32	Euphorbiaceae	<i>Chamaesyce hirta</i> L.
33	Euphorbiaceae	<i>Chamaesyce hypericifolia</i>
34	Euphorbiaceae	<i>Phyllanthus niruri</i> L.
35	Labiatae	<i>Hyptis capitata</i>
36	Labiatae	<i>Leonotis nepetaefolia</i>
37	Labiatae	No determinada
38	Leguminosae	<i>Aeschynomene rudis</i>
39	Leguminosae	<i>Desmodium tortuosum</i> (Sw.)
40	Leguminosae	<i>Macroptilium lathyroides</i>
41	Leguminosae	<i>Mimosa pudica</i> L.

N	FAMILIA	Nombre científico
42	Leguminosae	<i>Mimosa somnians</i>
43	Leguminosae	<i>Mucuna pruriens</i> (L.)
44	Leguminosae	<i>Senna tora</i> L.
45	Leguminosae	<i>Sesbania exaltata</i> (Raf.)
46	Leguminosae	<i>Vigna vexillata</i>
47	Limnocharitaceae	<i>Limnocharis flava</i> (L.)
48	Loganiaceae	<i>Spigelia anthelmia</i> L.
49	Lythraceae	<i>Ammania coccinea</i> Rothb.
50	Malvaceae	BPM 32
51	Malvaceae	BPM 67
52	Malvaceae	<i>Malachra alceifolia</i> Jacq.
53	Malvaceae	<i>Sida spinosa</i>
54	Malvaceae	<i>Sida acuta</i>
55	Maranthaceae	<i>Thalia geniculata</i> L.
56	Nyctaginaceae	<i>Boerhavia erecta</i> L.
57	Nyctaginaceae	<i>Boerhavia decumbens</i> L.
58	Onagraceae	<i>Ludwigia</i> sp
59	Onagraceae	<i>Ludwigia decurrens</i>
60	Onagraceae	<i>Ludwigia erecta</i>
61	Poaceae	<i>Antheophora hermafrodita</i> (L.)
62	Poaceae	BPM 77
63	Poaceae	<i>Cynodon dactylon</i> (L.)
64	Poaceae	<i>Digitaria horizontalis</i>
65	Poaceae	<i>Ditaiaria ciliaris</i>
63	Poaceae	<i>Cynodon dactylon</i> (L.)
64	Poaceae	<i>Digitaria horizontalis</i>
65	Poaceae	<i>Ditgiaria ciliaris</i>
66	Poaceae	<i>Digitaria bicornis</i>
67	Poaceae	<i>Echinochloa colona</i> (L.)
68	Poaceae	<i>Eleusine indica</i> (L.)
69	Poaceae	<i>Eragrostis curvula</i>
70	Poaceae	<i>Eragrostis glomerata</i>
71	Poaceae	<i>Hymenachne amplexicaulis</i>
72	Poaceae	<i>Ischaemun rugosum</i> Salisb.
73	Poaceae	<i>Leersia hexandra</i>
74	Poaceae	<i>Leptochloa scabra</i>
75	Poaceae	<i>Leptochloa virgata</i>

Puntualmente se tratará de evaluar el producto sobre las malezas gramíneas *Echinochloa colona*, hoja ancha *Ipomoea* sp., *Sesbania* sp. y *Cassia tora* y ciperáceas *Cyperus* sp, pero se hace la aclaración de que las malezas a evaluar serán las que se encuentren presentes al

momento de la realización de la prueba de eficacia, las cuales deberán tener una distribución más o menos homogénea en el lote.

Manejo

De acuerdo a Ramírez, (2014), los herbicidas más utilizados en cultivos de arroz en Colombia son la sulfonilurea, imidazolinona y pirimidiniltiobenzoato. Las sulfonilureas más utilizadas son metsulfurón metil el cual es empleado para el control de malezas dicotiledóneas, pirazosulfurón para el control de ciperáceas y azimsulfurón para el control de estos dos tipos de malezas. Dentro de la familia de las imidazolinonas se destacan los herbicidas imazapic, Quinclorac e imazapir para el control de arroz rojo en la tecnología Clearfield®. Por su parte, bispiribac sodio es el único representante de la familia de los pirimidiniltiobenzoatos que se emplea ampliamente para el control de malezas gramíneas y ciperáceas. Para el caso de bispiribac sodio se han presentado situaciones de desarrollo de resistencia como consecuencia del mal uso de este herbicida; Hernandez (2011) en *Ischaemum rugosum*.

5. Condiciones del Experimento

El experimento se llevará a cabo en cultivos comerciales de arroz en campo abierto bajo el esquema tradicional de producción.

6. Ubicación Geográfica y Características agroecológicas de los sitios de Ensayo.

Se realizarán dos (2) pruebas en cultivos comerciales de arroz, ubicados en los departamentos de Tolima y/o Córdoba. Dichas áreas poseen características agroclimatológicas y edáficas diferentes pero apropiadas para la instalación del ensayo. La ubicación específica de las fincas donde se va a desarrollar el ensayo y el cronograma de actividades se informará previo al inicio de los ensayos.

7. Diseño del Experimento

Se utilizará un diseño experimental de bloques completamente al azar de cinco (5) tratamientos con 4 (cuatro) repeticiones cada uno, para un total de 20 unidades experimentales.

Para el análisis de la información se hará uso del análisis de varianza ANOVA y se planteará la hipótesis nula según la cual la aplicación de plaguicidas no afecta la dinámica epidemiológica de la maleza. Una vez establecido el efecto sobre el promedio de la variable de respuesta en los diferentes tratamientos, se realizará una Comparación múltiple de medias a través de la prueba de comparación de medias de Duncan con una significancia estadística del 5%, para identificar las diferencias entre cada uno de los tratamientos

7.1 Tamaño de parcela

El área de cada parcela o unidad experimental de 5 m de largo x 4 m de ancho, para un área de 20 m²; el área por tratamiento será de 80 metros cuadrados, para un total de 400 metros cuadrados del ensayo.

En el campo, las unidades experimentales podrán quedar distribuidas de la siguiente manera:

IV	T4	T2	T5	T1	T3
III	T5	T1	T4	T3	T2
II	T3	T5	T2	T4	T1
I	T1	T2	T3	T4	T5

B. APLICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

1. Producto a evaluar

FACET® SC

Tipo de plaguicida	Herbicida
Ingrediente Activo	CINMETHYLIN
Grupo Químico	Inhibidores de las FATs (MoA HRAC group Q, WSSA 30)
IUPAC	CINMETHYLIN: rac – (1R,2S,4S) -1- methyl-4-(1-methylethyl)-2-((2-methylethyl)methoxy)-7-oxabicyclo(2.2.1)heptane.
Formulación	EC - Emulsionable concentrado
Concentración:	750 g/L
Modo de acción	Es un herbicida preemergente a las malezas y post emergente altamente selectivo al cultivo, siendo absorbido rápidamente por el coleóptilo y raíz de las malezas en el proceso germinativo.
Mecanismo de acción	El herbicida inhibe la tiosterasa de ácidos grasos (FAT) A Y B; esto impide que los ácidos grasos salgan del cloroplasto, lo que es imprescindible para una posterior síntesis de VLCFAS.

PLM, 2020

2. Testigo Comercial

Teniendo en cuenta que no existe en el mercado un producto de las mismas características de BAS 684 03H EC con registro ICA para el control de avances maleza en el cultivo de arroz se propone el uso del herbicida **Odyssey 480 EC**.

Odissey 480 EC

Herbicida Agrícola

Emulsion concentrada EC

Registro Nacional Ica No.

Titular: FMC Sucursal Colombia

Ingrediente activo: PETOXAMIDA480 g/L

3. Modo de aplicación

3.1 Tipo de Aplicación: Se utilizará aplicación mediante el tipo de aspersión foliar, la cual deberá ir dirigida al suelo.

3.2 Tipo de equipo a utilizar: Se utilizará bomba de espalda de 20 L con válvula de presión de trabajo de 25 p.s.i., y con boquilla de abanico T-JET 8004/03 (de cortina). En caso de que se tenga disponibilidad, podrá utilizarse un equipo de CO₂ con aguilón de 2 m de longitud, con cuatro boquillas de abanico T-JET 8004/03 a la misma presión descritas arriba.

3.3 Momento y Frecuencia de Aplicación: Se efectuará una única aplicación de los tratamientos, entre los 6 y 12 días después de la emergencia del cultivo de arroz o en estado de plántula e inicio de macolla-miento, con suelo en capacidad e campo, bien preparado y despejado.

3.4 Dosis a aplicar

No	Tratamiento	Ingrediente activo	Dosis g i.a / ha	Dosis L PC / ha
1	BAS 684 03H	CINMETHYLIN 750 g/L	300	0.4
2	BAS 684 03H	CINMETHYLIN 750 g/L	375	0.5
3	BAS 684 03H	CINMETHYLIN 750 g/L	450	0.6
4	BAS 684 03H	CINMETHYLIN 750 g/L	525	0.7
5	Odissey	PETOXAMIDA 480 g/L	960	2,0
6	Testigo Absoluto	-	-	-

Vol. mínimo de aplicación: 140 a 200 L/ ha, previa calibración del equipo de aplicación. Cuando el suelo presente una buena humedad.

C. MODO DE EVALUACIÓN, DE REGISTRO DE DATOS Y MEDICIONES

1. Datos meteorológicos del aire y de los suelos:

En el momento de la aplicación de los tratamientos se tomarán con un termohigrómetro de campo se tomarán los datos de temperatura y humedad relativa. De no contar con dichos instrumentos, estos datos se obtendrán de estaciones meteorológicas ubicada en zonas aledañas a cada una de las fincas.

2. Método y Frecuencia de las evaluaciones:

2.1. Evaluación pre-aplicación. Se efectuará una evaluación previamente a cada aplicación, verificando que poblaciones de malezas han emergido.

2.2. Evaluaciones post-aplicación. Después de la aplicación de los tratamientos se determinará el **porcentaje de control**, de acuerdo al espectro de malezas presentes por especie dentro de los tratamientos, visualmente mediante la comparación de las poblaciones presentes en los testigos absolutos. Estas evaluaciones se llevarán a cabo a los 0DDA, 3DDA (días después aplicación), 7DDA, 15DDA y 21DDA. Se empleará como referencia la escala EWRS de 0-100 para determinar el porcentaje de control.

2.3. También se hará la evaluación de fitotoxicidad en parcela aparte que tenga la misma variedad utilizada en la prueba de eficacia, las cuales se evaluarán a los 7 días después de cada aplicación, sobre la cual se harán dos aplicaciones con una dosis 2X (1,4 L /ha de **BAS 684 03H**). Dichas evaluaciones se realizarán con base a la escala ALAM.

3. Método de evaluación:

Conforme a la escala EWRS se evaluarán todas las parcelas del ensayo de eficacia para lo cual se determinará el porcentaje de control, de acuerdo con el espectro de malezas presentes por especie dentro de los tratamientos, visualmente mediante la comparación de las poblaciones presentes en los testigos absolutos. Estas evaluaciones se llevarán a cabo a los 0DDA (días después aplicación), 3DDA, 7DDA, 15DDA y 21DDA. Se empleará como referencia la escala EWRS de 0-100 para determinar el porcentaje de control.

Se realizarán cinco (5) lecturas a los 0DDA, 3DDA, 7DDA, 15DDA y 21DDA días después de la primera aplicación, conforme a la escala EWRS para la evaluación visual en el control de malezas es como sigue:

INDICE (%)	DENOMINACIÓN DEL CONTROL
Entre 0-40	Ninguno o pobre control
Entre 41-60	Regular control
Entre 61-70	Suficiente control
Entre 71-80	Buen control
Entre 81-90	Muy buen control
Entre 91-100	Excelente control

4. Organismos no objetivo

Se reportará cualquier anomalía que se observe durante la ejecución del trabajo de campo. En el informe de campo se anexará información sobre el impacto del producto a los organismos benéficos y a aquellos no objetos de control pre y post-emergencia temprana.

5. Cronograma de trabajo

Actividades	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
Demarcación de parcelas	X			
Aplicaciones	X			
Evaluaciones 0DDA, 3 DDA, 7DDA, 15DDA y 21DDA	X	X	X	X
Evaluación fitotoxicidad		X		
Levantamiento ensayos				X

DD1A: días después primera aplicación

D. BIBLIOGRAFÍA

Federación Nacional de Arroceros (FEDEARROZ). 2003. Manejo integrado de malezas. Bogotá. Fedearroz. 53 p.

Fuentes, C.L.; A. Osorio.; J.C. Granados y W. Piedrahita. 2010. Malezas de los arrozales de América Latina en: Producción Eco-Eficiente del arroz en América Latina. Centro Internacional de Agricultura Tropical (CIAT). Cali, Colombia, pp. 387- 341.

Fuentes, C.L.; A. Osorio.; J. Granados y W. Piedrahita. 2006a. Flora arvense asociada con el cultivo del arroz en el departamento del Tolima-Colombia. Primera Edición. Bayer Cropscience y Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia, 256 p.

Fuentes, C.L y C.E. Romero. 1991. Una visión del problema de las malezas en Colombia. Agronomía Colombiana 8, 364-378.

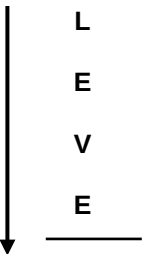
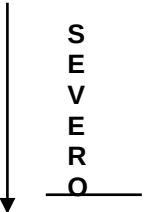
Hernández, F.A. 2011. Evaluación de la resistencia de poblaciones de *Ischaemum rugosum* Salisb. a bispiribac sodio en lotes arroceros de la zona del Ariari-Meta. Facultad de Agronomía. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Tesis de maestría en Ciencias Agrarias. 94 p.

Puentes, B. M. 2003. Flora arvense asociada al cultivo de arroz (*Oryza sativa* L.) Facultad de Agronomía. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Tesis de maestría en Ciencias Agrarias. 118 p.

PLM. 2020. Diccionario de Especialidades Agroquímicas. Edición 30. Colombia. 1288 p.

Ramírez, J.G. 2014. Dinámica poblacional de malezas del cultivo de arroz en las zonas centro, meseta y norte del departamento del Tolima. Tesis de grado Facultad de Ciencias Agrarias. Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá. 126 p.

ANEXO 1

ESCALA ALAM (Asociación Latinoamericana de Control pre y post-emergencia temprana) DE EVALUACIÓN CUALITATIVA PARA INDICE DE DAÑO CAUSADO POR PLAGUICIDAS EN PLANTAS		
ESCALA %	DESCRIPCIÓN EN LOS PRINCIPALES DETALLES	CATEGORIA PROMEDIO
0	Ausencia total de daños en relación con el testigo no aplicado y sin competencia de control pre y post-emergencia temprana.	SIN DAÑO
1	Leve decoloración y/o leves malformaciones en cualquiera de los órganos de la planta y/o recuperación rápida.	
2	Moderada decoloración y/o moderadas malformaciones en varios órganos de la planta, y/o recuperación menos rápida.	
3	Severa decoloración por leve a moderada muerte de tejidos (necrosis) y/o regular presencia de malformaciones con leve a moderada muerte de tejidos (necrosis) y/o recuperación lenta.	
4	Leve disminución en el número de plantas con o sin severa decoloración en diferentes estados con muerte de tejidos (necrosis) o presencia de malformaciones en diferentes estados con muerte de tejidos (necrosis). Es difícil predecir si hay o no reducción en la producción.	
5	Moderada disminución en el número de plantas y severa muerte de tejidos (necrosis) acompañada de decoloración y/o malformación en diferentes estados. Se puede prever alguna reducción en la producción.	MEDIANO
6	Regular disminución en el número de plantas y/o síntomas que disminuirán moderadamente la producción.	
7	Severa disminución en el número de plantas: las plantas existentes presentan síntomas que permiten alguna recuperación y producción.	
8	Alta disminución de la población, las pocas plantas presentarán síntomas que causarán muy baja producción.	
9	Altísima disminución de la población. Algunas plantas presentes con síntomas que no permiten producción.	
10	Completa ausencia de plantas. NOTA: Cualquier anomalía en el crecimiento (Ej.: enanismo. Torcimiento) que produce una forma o característica distinta a la normal.	MUY GRANDE MUERTE TOTAL

BASF DocID 2017/1156882

FINAL REPORT

BAS 684 03 H

Acute oral toxicity study in rats

TEST GUIDELINE(S)

OECD 423, 2001

Commission Regulation (EC) No 440/2008

US EPA OPPTS 870.1100, 2002

Japan MAFF 8147, 2000

STUDY COMPLETION DATE

October 11, 2017

SPONSOR

BASF SE

Experimental Toxicology and Ecology
67056 Ludwigshafen, Germany

TEST FACILITY

Bioassay

Labor für biologische Analytik GmbH
INF 515, 69120 Heidelberg

AUTHOR(S)

Dr. med. vet. Simone Höger (Study Director)
Eva-Maria Lammer

TEST FACILITY PROJECT IDENTIFICATION

Bioassay Project No.: **17-BF-OT056**

BASF PROJECT IDENTIFICATION

BASF Project No.: **10A0204/16X420**

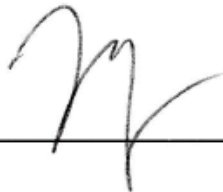
This document contains manufacturing and trade secrets of the Sponsor(s). It is the property of the Sponsor(s) and may be used only for that purpose for which it was intended by the Sponsor(s). Every other or additional use, exploitation, reproduction, publication or submission to other parties require the written permission of the Sponsor(s), with the exception of regulatory agencies acting within the limits of their administrative authority.

Typed Name of Company: BASF Corporation, Agricultural Products
P.O. Box 13528
Research Triangle Park, NC 27709-3528

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 3 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

GLP COMPLIANCE STATEMENT

This study was conducted in accordance with the OECD Principles of Good Laboratory Practice and the GLP Principles of the German "Chemikaliengesetz" in the current edition (Chemicals Act), which meet the United States Environmental Protection Agency Good Laboratory Practice Standards [40 CFR Part 160 (FIFRA) and Part 792 (TSCA)], with the exception that recognized differences exist between the GLP Principles/Standards of OECD and the Principles/Standards of FIFRA and TSCA.

Study Director:  Date: S. Höger
11. OKT. 2017

Typed name of Study Director: Dr. med. vet. S. Höger

Typed name of Laboratory: Bioassay
Labor für biologische Analytik GmbH
69120 Heidelberg
Germany

To be filled for USA EPA submission only

Sponsor: _____	Date: _____
Typed name of Sponsor: _____	
Typed Name of Company: _____	
Submitter: _____	Date: _____
Typed name of Submitter: _____	
Typed Name of Company: _____	

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 4 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

Statement for US EPA submissions only

FLAGGING CRITERIA

The flagging criteria of 40 CFR 158.34/40 CFR161.34 are not applicable for this study type.

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 5 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

STATEMENT OF THE QUALITY ASSURANCE UNIT

Title of the report: **BAS 684 03 H**

Acute oral toxicity study in rats

Study director: **Dr. med. vet. S. Höger**

Date of the final report: **October 11, 2017**

The study was inspected regularly in accordance with the principles of Good Laboratory Practice for the testing of chemicals as specified by national (ChemG, in its current version) and international (OECD Principles on GLP as revised in 1997 (ENV/MC/CHEM(98)17) standards.

The conduct of this study was inspected at intervals to assure the integrity of the study. Inspections were performed according to the testing facility's Quality Assurance program (i.e., the standard operating procedures of the Quality Assurance Unit). The final report was audited in detail against the approved study protocol and all pertinent raw data.

The dates of all study inspections and of the final report as well as the dates on which the respective findings were reported to management and to the study director are shown below.

Phase of study	Inspections	Reports
Study plan:	May 23, 2017	May 23, 2017
Inlife phase	July 18, 2017	July 18, 2017
Study report:	August 22, 2017	August 22, 2017



 Quality Assurance Unit

S. Pedziwiatr
 11. OKT. 2017

 Date



Bioassay
Labor für biologische Analytik GmbH

FINAL - Study report

BASF-Project No.: 10A0204/16X420
Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056

Page 6 of 24

GLP CERTIFICATE (FROM THE COMPETENT AUTHORITY)



Baden-Württemberg

LANDESANSTALT FÜR UMWELT, MESSUNGEN UND NATURSCHUTZ BADEN-WÜRTTEMBERG

Gute Laborpraxis / Good Laboratory Practice

GLP-Bescheinigung / Statement of GLP Compliance

(gemäß / according to § 19 b Chemikaliengesetz)

Eine GLP-Inspektion zur Überwachung der Einhaltung der GLP-Grundsätze gemäß Chemikaliengesetz bzw. Richtlinie 2004/9/EG wurde durchgeführt in:

Assessment of conformity with GLP according to Chemikaliengesetz and Directive 2004/9/EC at:

☒ Prüfeinrichtung / Test facility

☐ Prüfstandort / Test site

Bioassay – Labor für biologische Analytik GmbH

Im Neuenheimer Feld 515-519

69120 Heidelberg

(Unverwechselbare Bezeichnung und Adresse / Unequivocal name and address)

Prüfungen nach Kategorien / Areas of Expertise

(gemäß / according ChemVwW-GLP Nr. 5.3 / OECD guidance)

2 Prüfungen zur Bestimmung der toxikologischen Eigenschaften

Toxicity studies

Datum der Inspektion / Date of Inspection

(Tag.Monat.Jahr / day.month.year)

19.10.2016

Die/Der genannte Prüfeinrichtung/Prüfstandort befindet sich im nationalen GLP-Überwachungsverfahren und wird regelmäßig auf Einhaltung der GLP-Grundsätze überwacht.

Auf der Grundlage des Inspektionsberichtes wird hiermit bestätigt, dass in dieser Prüfeinrichtung/diesem Prüfstandort die oben genannten Prüfungen unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt werden können.

The above mentioned test facility/test site is included in the national GLP Compliance Programme and is inspected on a regular basis.

Based on the inspection report it can be confirmed, that this test facility/test site is able to conduct the aforementioned studies in compliance with the Principles of GLP.

Unterschrift, Datum / Signature, Date

Dr. Wilfried Weiß

Dr. Wilfried Weiß
Stellv. Leiter der Abteilung
Technischer Umweltschutz

(Name und Funktion der verantwortlichen Person / Name and function of responsible person)



Karlsruhe, 03.01.2017

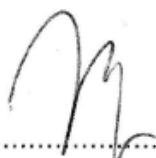
LUBW Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg
Postfach 10 01 63, 76231 Karlsruhe

(Name und Adresse der GLP-Überwachungsbehörde / Name and address of GLP Monitoring Authority)

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 7 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

SIGNATURE PAGE

Study Director:


.....
Dr. med. vet. S. Höger

S. Höger
...11. OKT. 2017.....
Date

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 8 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

CONTRIBUTORS TO THE STUDY / SUPERVISORY LABORATORY PERSONNEL

Head of Bioassay facility Heidelberg /
Management:

Dr. A. Hohenstein

Study Director:

Dr. med. vet. S. Höger

Quality Assurance Unit (QAU):

N. Hach

Acute Toxicology (Conduction):

E.-M. Lammer

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 9 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

CONTENTS

PAGETLE PAGE	1
TITLE PAGE	1
STATEMENT FOR US EPA SUBMISSIONS ONLY	2
GLP COMPLIANCE STATEMENT	3
STATEMENT FOR US EPA SUBMISSIONS ONLY	4
STATEMENT OF THE QUALITY ASSURANCE UNIT	5
GLP CERTIFICATE (FROM THE COMPETENT AUTHORITY)	6
SIGNATURE PAGE	7
CONTRIBUTORS TO THE STUDY / SUPERVISORY LABORATORY PERSONNEL	8
CONTENTS	9
1. SUMMARY	10
2. INTRODUCTION	11
2.1. OBJECTIVES	11
2.2. SELECTION OF DOSES/CONCENTRATIONS	11
2.3. TEST GUIDELINES	11
2.4. TIME SCHEDULE	12
2.5. RETENTION OF RECORDS/SAMPLES	12
2.6. ANIMAL WELFARE	12
3. MATERIALS AND METHODS	13
3.1. TEST ITEM	13
3.2. TEST SYSTEMS	13
3.3. HOUSING AND DIET	14
3.4. TEST GROUPS AND DOSES/CONCENTRATIONS	15
3.5. TEST ITEM PREPARATION	15
3.6. ANALYSES	15
3.7. EXPERIMENTAL PROCEDURE	16
3.8. EVALUATION OF RESULTS	16
4. RESULTS	17
4.1. ANALYSES	17
4.2. CLINICAL OBSERVATIONS	17
4.2.1. Mortality	17
4.2.2. Clinical signs	17
4.2.3. Body weights	17
4.3. PATHOLOGY	17
5. CONCLUSION	17
APPENDIX I	18
MORTALITY	19
MAXIMUM INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS	19
BODY WEIGHTS	20
GROSS PATHOLOGY	20
APPENDIX II	21
LIST OF ABBREVIATIONS	22
APPENDIX III	23
CERTIFICATE OF ANALYSIS	24

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 10 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

1. SUMMARY

In an acute oral toxicity study performed according to the Acute Toxic Class Method, a dose of 2000 mg/kg bw of the test item **BAS 684 03 H** (undiluted) was administered by gavage to two test groups of three fasted Wistar rats each (6 females in sum).

The following test substance-related clinical observations were recorded, clinical signs occurred within the first 3 hours after administration:

2000 mg/kg (first test group):

- No mortality occurred
- No clinical signs were observed

2000 mg/kg (second test group):

- No mortality occurred
- Impaired general state in all animals
- Piloerection in all animals

The body weights increased within the normal range throughout the study period.

There were no macroscopic pathological findings in any animal (6 females) sacrificed at the end of the observation period.

The acute oral LD₅₀ was calculated to be

LD₅₀, oral, rat > 2000 mg/kg bw

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report		Page 11 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056		

2. INTRODUCTION

2.1. OBJECTIVES

The objective of this study was to assess the acute oral median lethal dose following a single oral administration to female Wistar rats followed by a 14-day observation period.

The study was performed in rats, because this species has been shown to be suitable for this type of study and is recommended by the test guidelines.

2.2. SELECTION OF DOSES/CONCENTRATIONS

By request of the sponsor a starting dose of 2000 mg/kg bw was chosen in the first step with 3 female animals.

Because no mortality occurred, a further dose of 2000 mg/kg bw was administered to another group of 3 female animals in the second step.

2.3. TEST GUIDELINES

The study was conducted according to the following test guidelines:

- OECD Guideline for Testing of Chemicals No. 423, December 17, 2001 ("Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method")
- Commission Regulation (EC) No 440/2008 of 30 May 2008 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH), Part B: Methods for the determination of toxicity and other health effects: Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method; Official Journal of the European Union, No. L 142
- U. S. EPA Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.1100, December 2002 ("Acute Oral Toxicity")
- Japan MAFF Testing Guideline of 12 Nousan No. 8147, November 24, 2000 as this is in line with OECD 423.

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 12 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

2.4. TIME SCHEDULE

Test dates:	Study initiation date (date of signature of the study plan)	July 12, 2017
	Arrival of the animals and start of acclimatization period	(at least 5 days before administration)
	Experimental starting date (selection of animals for the first treatment within a study)	July 17, 2017
	First administration	July 18, 2017
	Day of last observation	August 08, 2017
	Experimental completion date (documentation of check of raw data)	August 08, 2017

2.5. RETENTION OF RECORDS/SAMPLES

At the end of the study (after finalization of the study report), GLP - relevant records and materials, the study plan and the final report will be shipped to the GLP archives of the sponsor: BASF SE, Experimental Toxicology and Ecology, Building Z 470, 67056 Ludwigshafen, Germany, and archived for at least the period of time specified in the GLP principles.

Copies of raw data and the final report are archived by Bioassay GmbH, INF 515, 69120 Heidelberg. Details concerning responsibilities or locations of archiving can be seen from the respective SOPs of the above mentioned archiving locations.

2.6. ANIMAL WELFARE

This study was performed in accordance with the German Animal Welfare Act and the European Council Directive 86/609/EEC.

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 13 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

3. MATERIALS AND METHODS

3.1. TEST ITEM

Analysis of the test item was carried out at BASF SE, Germany.

Information on stability or characterization of the test item, which appropriately defines the test batch, is under the responsibility of the sponsor.

Name of test item:	BAS 684 03 H
Test item No.:	16/0204-3
Batch identification:	FD-170209-0001
Content of active ingredients:	Cinmethylin, BAS 684 H: 741.0 g/L For details see CoA in the Appendix.
Homogeneity:	The test item was homogeneous by visual inspection. Additionally the homogeneity of the test item was ensured by shaking the test item container.
Storage stability:	The stability of the test item under storage conditions over the study period was guaranteed by the sponsor, and the sponsor holds this responsibility.
Expiry date:	May 01, 2018
Storage conditions:	Room temperature
Physical state / color:	Liquid / yellowish, clear

ADDITIONAL TEST ITEM INFORMATION

Density [g/mL]:	0.987 (determined by Bioassay Laboratories)
-----------------	---

3.2. TEST SYSTEMS

Test species / strain / quality:	Rat / Wistar / Crl:WI (Han) SPF
Reasons for selection of the test species:	Rats were selected since this rodent species is recommended in the respective test guidelines. Wistar rats were selected since there is extensive experience available in the laboratory with this strain of rats.

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 14 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

Age on day 0:	Young adult animals (female animals approx. 10 weeks)
Sex:	Nulliparous and non-pregnant female animals were used for the test as suggested by the OECD guideline when there is no indication that male animals are likely to be more sensitive to the acute effects of the test item.
Supplier:	Charles River Wiga GmbH, Germany
Arrival in the testing facility:	Acclimatization period of at least 5 days before the beginning of the experimental phase; during the acclimatization period, the animals were accustomed to the environmental conditions of the study and to the diet.
Identification:	Individual identification by cage cards and tail marking.
Body weight on day 0:	Animals of comparable weight ($\pm 20\%$ of the mean weight, actual weights see Appendix I)

3.3. HOUSING AND DIET

Room temperature / relative humidity:	The animals were housed in fully air-conditioned rooms. Central air-conditioning guaranteed a range of $22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ for temperature and of 30 – 70% for relative humidity. There were no deviations from these ranges, which influenced the results of the study.
Air changes per hour	Approx. 10
Day / night rhythm:	12 h / 12 h (6.00 a.m. – 6.00 p.m. / 6.00 p.m. – 6.00 a.m.)
Type of cage:	Makrolon cage, type III
Number of animals per cage:	Single housing
Feeding:	VRF1(P); SDS Special Diets Services, 67122 Altrip, Germany, ad libitum
Drinking water:	Tap water ad libitum
Bedding:	H 15005-29; Ssniff, Spezialdiäten GmbH (Experimental Animal Diets Inc., 59494 Soest, Germany)
Enrichment:	Wooden gnawing blocks (Type NGM E-022) ; ABEDD® LAB & VET Service GmbH, Hasnerstraße 84/6; 1160 Wien – Austria

3.4. TEST GROUPS AND DOSES/CONCENTRATIONS

Dose (mg/kg bw)	Admini- stration	Administration volume (mL/kg bw)	Concentration (g/100 mL)	No. of animals (female)
2000	1	2.03	undiluted	3
2000	2	2.03	undiluted	3

3.5. TEST ITEM PREPARATION

Test item homogenization until the end of each administration period:	The homogeneity of the test item during administration was ensured by stirring with a magnetic stirrer.
---	---

Form of administration:	Undiluted
-------------------------	-----------

3.6. ANALYSES

Analysis of the test item preparation:	Because the test item was used undiluted, no samples were taken.
--	--

Analysis of feed:	The feed used in the study was assayed for chemical and microbial contaminants by the manufacturer in quarterly intervals. Results are archived by Bioassay.
-------------------	--

Analysis of drinking water:	The drinking water was regularly assayed for contaminants by the municipal authorities of Heidelberg. The German Drinking Water Regulation of Dec. 5, 1990 served as the guideline for maximum tolerable contaminants.
-----------------------------	--

Bedding and enrichment analysis:	The bedding and enrichment were regularly assayed for contaminants (chlorinated hydrocarbons and heavy metals).
----------------------------------	---

	FINAL - Study report	Page 16 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

3.7. EXPERIMENTAL PROCEDURE

Route of administration:	Single oral administration by gavage.
Fasting period:	Feed was withdrawn from the animals at least 16 hours before administration, but water was available ad libitum.
Time of day of administration:	In the morning
Observation period:	14 days
Body weight determination:	Individual body weights shortly before administration (day 0), weekly thereafter and on the last day of observation.
Clinical observations:	Clinical signs for each animal were recorded several times on the day of administration and at least once during each workday thereafter.
Mortality:	A check for any dead or moribund animals was made at least once each workday; these records are archived by Bioassay.
Pathology:	Necropsy with gross-pathology examination was performed on the last day of the observation period after sacrifice by CO ₂ -inhalation in a chamber with gradually increasing concentrations.
Histology:	No histological examinations were performed.

3.8. EVALUATION OF RESULTS

Calculations were performed using Microsoft Excel 2010 and checked with a calculator.

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 17 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

4. RESULTS

Tables with the results of the clinical and pathological examinations are presented in the Appendix I.

4.1. ANALYSES

Analysis of the test item preparation:	Because the test item was used undiluted, no samples were taken.
Analysis of feed:	In view of the aim and duration of the study, the contaminants occurring in commercial feed should not influence the results.
Analysis of drinking water:	In view of the aim and duration of the study, there are no special requirements exceeding the specification of drinking water.
Analysis of bedding and enrichment:	In view of the aim and duration of the study, there are no special requirements exceeding the specification of a commercial grade monitored by the manufacturer.

4.2. CLINICAL OBSERVATIONS

4.2.1. Mortality

No mortality occurred.

4.2.2. Clinical signs

In the first test group no clinical signs were observed during clinical examination.

In the second test group impaired general state and piloerection were observed in all animals from hour 2 until hour 3 after administration.

4.2.3. Body weights

The body weights increased within the normal range throughout the study period.

4.3. PATHOLOGY

There were no macroscopic pathological findings in any animal sacrificed at the end of the observation period.

5. CONCLUSION

Under the conditions of this study, the median lethal dose of **BAS 684 03 H** after oral administration was found to be **greater than 2000 mg/kg bw** in rats.

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 18 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

APPENDIX I

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report		Page 19 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056		

MORTALITY

Mortality		
Dose (mg/kg bw):	2000	2000
Sex:	female	female
Administration:	1	2
No. of animals:	3	3
Mortality (animals):	No mortality	No mortality

MAXIMUM INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS

Maximum incidence of systemic clinical signs			
Dose (mg/kg bw):	2000		
Sex:	female		
Administration:	1		
No. of animals:	3		
Animal No.:	R 413	R 414	R 415
Abnormalities:	-	-	-

Maximum incidence of systemic clinical signs			
Dose (mg/kg bw):	2000		
Sex:	female		
Administration:	2		
No. of animals:	3		
Animal No.:	R 429	R 430	R 431
Abnormalities:			
Impaired general state:	h2 - h3	h2 - h3	h2 - h3
Piloerection:	h2 - h3	h2 - h3	h2 - h3

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 20 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

BODY WEIGHTS

Individual body weight changes										
Dose (mg/kg bw):	2000					2000				
Administration:	1					2				
Animal No.:	R 413	R 414	R 415	Mean weight	Standard- deviation	R 429	R 430	R 431	Mean weight	Standard- deviation
Body weight at study day (g):										
0	183	168	175	175.3	7.51	178	182	179	179.7	2.08
7	203	192	190	195.0	7.00	205	205	207	205.7	1.15
14	209	199	198	202.0	6.08	216	215	223	218.0	4.36

GROSS PATHOLOGY

Gross Pathology						
Dose (mg/kg bw):	2000			2000		
Administration:	1			2		
No. of animals:	3			3		
Animal No.:	R 413	R 414	R 415	R 429	R 430	R 431
Macroscopic pathologic abnormalities :	-	-	-	-	-	-

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report		Page 21 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056		

APPENDIX II

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 22 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

LIST OF ABBREVIATIONS

a.m.	= ante meridiem (before noon)
approx.	= approximately
bw	= body weight
CMC	= sodium Carboxymethylcellulose
D, d	= day(s)
d0	= day 0 (day of administration)
e.g.	= exempli gratia (for example)
f	= female
G; g	= gram
h	= hour
Kg; kg	= kilogram
L	= liter
m	= male
mg	= milligram
mL	= milliliter
mm	= millimeter
mw	= mean weight
No.; no.	= number
p.m.	= post meridiem (after noon)
SPF	= specific pathogen free
v	= volume
v/v	= volume per volume
w	= weight
WE	= weekend/ public holidays
w/w	= weight per weight
Symbols:	
°C	= degree Celsius
X	= affected animals
~	= circa
=	= analogous
%	= per cent
-, /	= no abnormality; no data available
+	= no further data
‡	= weight at death

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	FINAL - Study report	Page 23 of 24
	BASF-Project No.: 10A0204/16X420 Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056	

APPENDIX III



Bioassay
Labor für biologische Analytik GmbH

FINAL - Study report

BASF-Project No.: 10A0204/16X420
Bioassay-Project No.: 17-BF-OT056

Page 24 of 24

CERTIFICATE OF ANALYSIS

1610204-3



BASF SE
APR/DP - Product Characterization & Performance Management
BASF SE - Crop Protection - Speyerer Strasse 2, D-67117 Limburgerhof, Germany

02.11.2017
05.05.17

Certificate of Analysis

BAS-No. : BAS 684 03 H **Batch No. :** FD-170209-0001
EXPBAS-No. : 684 AL H (former Code No.)
Formulation Type : EC **Date of Production :** Mar 15, 2017
Date of Initial Analysis : Mar 24, 2017 **Study Code :** 838916_1

Ingredient		Nominal content	Analyzed content	Determination by
Name/Reg.No.	BAS Code			
Cinmethylin	BAS 684 H	750.0 g/L	741.0 g/L	GC

The results are within the FAO tolerances for plant protection products. (Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides - November 2010 second revision of the First Edition, Rome, 2010).

Density (20°C) : 1.001 g/cm³

Homogeneity : given

Additional Information

Storage Advice: keep at room temperature (typically +25°C) or cooler

Expiration Date: May 01, 2018

Recipients should ensure that the label information on the corresponding substance container(s) correspond(s) with that on this Certificate of Analysis

Study Director : Barth, Julia

Study Completion Date : March 30, 2017

Issued on : May 05, 2017

Issued by :

This document has been computer generated and is based on the GLP-studies cited above
Released March 30, 2017 by Barth, Julia

BASF DocID 2017/1154823

FINAL REPORT

BAS 684 03 H

Acute dermal toxicity study in rats

TEST GUIDELINE(S)

OECD 402, 1987

Commission Regulation (EC) No 440/2008

US EPA OPPTS 870.1200, 1998

Japan MAFF 8147, 2000

STUDY COMPLETION DATE

October 12, 2017

SPONSOR

BASF SE

Experimental Toxicology and Ecology

67056 Ludwigshafen, Germany

TEST FACILITY

Bioassay

Labor für biologische Analytik GmbH

69120 Heidelberg

AUTHOR(S)

Dr. med. vet. Simone Höger (Study Director)

Eva-Maria Lammer

TEST FACILITY IDENTIFICATION

Bioassay Project No.: **17-BF-DT057**

BASF PROJECT IDENTIFICATION

BASF Project No.: **11A0204/16X419**

This document contains manufacturing and trade secrets of the Sponsor(s). It is the property of the Sponsor(s) and may be used only for that purpose for which it was intended by the Sponsor(s). Every other or additional use, exploitation, reproduction, publication or submission to other parties require the written permission of the Sponsor(s), with the exception of regulatory agencies acting within the limits of their administrative authority.



Statement for US EPA submissions only

No claim of confidentiality, on any basis whatsoever, is made for any information contained in this document. I acknowledge that information not designated as within the scope of FIFRA sec.10(d)(1)(A), (B) or (C) and which pertains to a registered or previously registered pesticide is not entitled to confidential treatment and may be released to the public, subject to the provisions regarding disclosure to multinational entities under FIFRA 10(g).

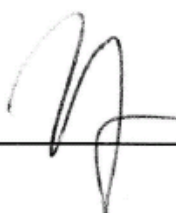
Submitter: _____ Date: _____

Typed Name of Signer: _____

Typed Name of Company: BASF Corporation, Agricultural Products
P.O. Box 13528
Research Triangle Park, NC 27709-3528

**GLP COMPLIANCE STATEMENT**

This study was conducted in accordance with the OECD Principles of Good Laboratory Practice and the GLP Principles of the German "Chemikaliengesetz" in the current edition (Chemicals Act), which meet the United States Environmental Protection Agency Good Laboratory Practice Standards [40 CFR Part 160 (FIFRA) and Part 792 (TSCA)], with the exception that recognized differences exist between the GLP Principles/Standards of OECD and the Principles/Standards of FIFRA and TSCA.

Study Director:  Date: 12. OKT. 2017 S. Höger

Typed name of Study Director: Dr. med. vet. S. Höger

Typed name of Laboratory: Bioassay
Labor für biologische Analytik GmbH
69120 Heidelberg
Germany

To be filled for USA EPA submission only

Sponsor: _____ Date: _____

Typed name of Sponsor: _____

Typed Name of Company: _____

Submitter: _____ Date: _____

Typed name of Submitter: _____

Typed Name of Company: _____

 Bioassay <small>Labor für biologische Analytik GmbH</small>	Final study report		Page 4 of 29
	BASF-Project No.: 11A0204/16X419 Bioassay-Project No.: 17-BF-DT057		

Statement for US EPA submissions only

FLAGGING CRITERIA

The flagging criteria of 40 CFR 158.34/40 CFR161.34 are not applicable for this study type.

STATEMENT OF THE QUALITY ASSURANCE UNIT

Title of the report: BAS 684 03 H

Acute dermal toxicity study in rats

Study director: Dr. med. vet. S. Höger

Date of the final report: October 12, 2017

The study was inspected regularly in accordance with the principles of Good Laboratory Practice for the testing of chemicals as specified by national (ChemG, in its current version) and international (OECD Principles on GLP as revised in 1997 (ENV/MC/CHEM(98)17) standards.

The conduct of this study was inspected at intervals to assure the integrity of the study. Inspections were performed according to the testing facility's Quality Assurance program (i.e., the standard operating procedures of the Quality Assurance Unit). The final report was audited in detail against the approved study protocol and all pertinent raw data.

The dates of all study inspections and of the final report as well as the dates on which the respective findings were reported to management and to the study director are shown below.

Phase of study

Inspections

Reports

Study plan:

May 23, 2017

May 23, 2017

Inlife phase

July 18, 2017

July 18, 2017

Study report:

August 11, 2017

August 11, 2017



Quality Assurance Unit

S. Pedziwiatr



13. OKT. 2017

Date



GLP CERTIFICATE (FROM THE COMPETENT AUTHORITY)



Baden-Württemberg

LANDESANSTALT FÜR UMWELT, MESSUNGEN UND NATURSCHUTZ BADEN-WÜRTTEMBERG

Gute Laborpraxis / Good Laboratory Practice

GLP-Bescheinigung / Statement of GLP Compliance

(gemäß / according to § 19 b Chemikaliengesetz)

Eine GLP-Inspektion zur Überwachung der Einhaltung der GLP-Grundsätze gemäß Chemikaliengesetz bzw. Richtlinie 2004/9/EG wurde durchgeführt in:

Assessment of conformity with GLP according to Chemikaliengesetz and Directive 2004/9/EC at:

☒ Prüfeinrichtung / Test facility

☐ Prüfstandort / Test site

Bioassay – Labor für biologische Analytik GmbH

Im Neuenheimer Feld 515-519

69120 Heidelberg

(Unverwechselbare Bezeichnung und Adresse / Unequivocal name and adress)

Prüfungen nach Kategorien / Areas of Expertise
(gemäß / according ChemVwV-GLP Nr. 5.3 / OECD guidance)

2 Prüfungen zur Bestimmung der toxikologischen Eigenschaften

Toxicity studies

Datum der Inspektion / Date of Inspection

(Tag.Monat.Jahr / day.month.year)

19.10.2016

Die/Der genannte Prüfeinrichtung/Prüfstandort befindet sich im nationalen GLP-Überwachungsverfahren und wird regelmäßig auf Einhaltung der GLP-Grundsätze überwacht.

Auf der Grundlage des Inspektionsberichtes wird hiermit bestätigt, dass in dieser Prüfeinrichtung/diesem Prüfstandort die oben genannten Prüfungen unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt werden können.

The above mentioned test facility/test site is included in the national GLP Compliance Programme and is inspected on a regular basis.

Based on the inspection report it can be confirmed, that this test facility/test site is able to conduct the aforementioned studies in compliance with the Principles of GLP.

Unterschrift, Datum / Signature, Date

Dr. Wilfried Weiß

Dr. Wilfried Weiß
Stellv. Leiter der Abteilung
Technischer Umweltschutz

(Name und Funktion der verantwortlichen Person / Name and function of responsible person)



Karlsruhe, 03.01.2017

LUBW Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg
Postfach 10 01 63, 76231 Karlsruhe

(Name und Adresse der GLP-Überwachungsbehörde / Name and address of GLP Monitoring Authority)



Bioassay
Labor für biologische Analytik GmbH

Final study report

BASF-Project No.: 11A0204/16X419
Bioassay-Project No.: 17-BF-DT057

Page 7 of 29

SIGNATURE PAGE

Study Director:

.....

.....
Dr. med. vet. S. Höger

S. Höger
..... 12. OKT. 2017
Date

 Bioassay Labor für biologische Analytik GmbH	Final study report		Page 8 of 29
	BASF-Project No.: 11A0204/16X419 Bioassay-Project No.: 17-BF-DT057		

CONTRIBUTORS TO THE STUDY / SUPERVISORY LABORATORY PERSONNEL

Head of Bioassay facility Heidelberg /
Management:

Dr. A. Hohenstein

Study Director:

Dr. med. vet. S. Höger

Quality Assurance Unit (QAU):

N. Hach

Acute Toxicology (Conduction):

E.-M. Lammer

CONTENTS

TITLE PAGE	1
STATEMENT FOR US EPA SUBMISSIONS ONLY	2
GLP COMPLIANCE STATEMENT	3
STATEMENT FOR US EPA SUBMISSIONS ONLY	4
STATEMENT OF THE QUALITY ASSURANCE UNIT	5
GLP CERTIFICATE (FROM THE COMPETENT AUTHORITY)	6
SIGNATURE PAGE	7
CONTRIBUTORS TO THE STUDY / SUPERVISORY LABORATORY PERSONNEL	8
CONTENTS	9
1. SUMMARY	11
2. INTRODUCTION	12
2.1. OBJECTIVES	12
2.2. SELECTION OF DOSES/CONCENTRATIONS	12
2.3. TEST GUIDELINES	12
2.4. TIME SCHEDULE	13
2.5. RETENTION OF RECORDS	13
2.6. ANIMAL WELFARE	13
3. MATERIALS AND METHODS	14
3.1. TEST ITEM	14
3.2. TEST SYSTEMS	14
3.3. HOUSING AND DIET	15
3.4. TEST GROUPS AND DOSES/CONCENTRATIONS	16
3.5. TEST ITEM PREPARATION	16
3.6. ANALYSES	16
3.7. EXPERIMENTAL PROCEDURE	17
3.7.1. Conduct of the study	17
3.7.2. Assessment of skin reactions	18
3.8. EVALUATION OF RESULTS	18
4. RESULTS	18
4.1. ANALYSES	18
4.2. CLINICAL OBSERVATIONS	19
4.2.1. Mortality	19
4.2.2. Clinical signs	19
4.2.2.1. Male animal clinical signs	19
4.2.2.1.1. Systemic effects	19
4.2.2.1.2. Local effects	19
4.2.2.2. Female animal clinical signs	19
4.2.2.2.1. Systemic effects	19
4.2.2.2.2. Local effects	19
4.2.3. Body weights	21

4.3.	LD ₅₀ - DETERMINATION	21
4.4.	PATHOLOGY	21
5.	CONCLUSION	21
APPENDIX I		22
MORTALITY		23
MAXIMUM INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS		23
BODY WEIGHTS		25
PATHOLOGY		25
APPENDIX II		26
LIST OF ABBREVIATIONS		27
APPENDIX III		28
CERTIFICATE OF ANALYSIS		29

1. SUMMARY

In an acute dermal toxicity study (Limit Test), young adult Wistar rats (5 males and 5 females) were dermally exposed to a single dose of 5000 mg/kg bw of **BAS 684 03 H** (undiluted). The clipped application site (dorsal and dorso-lateral parts of the trunk, comprising at least 10% of the total body surface) was covered by semi-occlusive dressing during the 24-hour exposure period. The animals were observed for 14 days.

- Neither mortality nor signs of systemic toxicity were observed.
- The following test item-related local effects were recorded during the course of the study, local effects occurred within 10 days after application but recovered until the end of the observation period:
 - Very slight to severe erythema (grade 1 to 4)
 - Very slight to slight edema (grade 1 to 2)
 - Incrustations
 - Scaling
- The body weight of the male animals increased within the normal range throughout the study period.
The body weight of the female animals increased within the normal range throughout the study period with two exceptions. Two animals showed stagnation of body weight during the first week, but both animals gained weight in a normal range during the second week.
Due to the fact that stagnation or slight loss of body weight is commonly known for females after dermal applications, this stagnation is considered to be unspecific.
- No macroscopic pathologic abnormalities were noted in any animal examined at the end of the study.

Accordingly, the acute dermal median lethal dose (LD₅₀) was determined to be

LD₅₀, dermal, rat > 5000 mg/kg bw

2. INTRODUCTION

2.1. OBJECTIVES

The objective of this study was to assess the acute dermal median lethal dose following a single dermal application to rats. Furthermore, it was the intention to assess the time course of response and to identify any delayed or irreversible effects resulting from sublethal doses.

The study was performed in rats, because this species has been shown to be suitable for this type of study and is recommended in the test guidelines.

2.2. SELECTION OF DOSES/CONCENTRATIONS

By request of the sponsor, the following dose level/concentration was selected for the present study: 5000 mg/kg bw / undiluted.

2.3. TEST GUIDELINES

The study was conducted according to the following test guidelines:

- OECD Guideline for Testing of Chemicals No. 402, February 24, 1987 ("Acute Dermal Toxicity")
- Commission Regulation (EC) No 440/2008 of 30 May 2008 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH), Part B: Methods for the determination of toxicity and other health effects:
Acute Toxicity (Dermal); Official Journal of the European Union, No. L 142
- U. S. EPA Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.1200, August 1998 ("Acute Dermal Toxicity")
- Japan MAFF Testing Guideline of 12 Nousan No. 8147, November 24, 2000 as this in line with OECD 402.

2.4. TIME SCHEDULE

Test dates: Study initiation date (date of signature of the study plan)	July 12, 2017
Arrival of the animals and start of acclimatization period	(at least 5 days before application)
Experimental starting date (selection of animals for the first treatment within a study)	July 17, 2017
First application	July 18, 2017
Day of last observation	August 01, 2017
Experimental completion date (documentation of check of raw data)	August 01, 2017

2.5. RETENTION OF RECORDS

At the end of the study (after finalization of the study report), GLP - relevant records and materials, the study plan and the final report will be shipped to the GLP archives of the sponsor: BASF SE, Experimental Toxicology and Ecology, Building Z 470, 67056 Ludwigshafen, Germany, and archived for at least the period of time specified in the GLP principles.

Copies of raw data and the final report are archived by Bioassay GmbH, INF 515, 69120 Heidelberg. Details concerning responsibilities or locations of archiving can be seen from the respective SOPs of the above mentioned archiving locations.

2.6. ANIMAL WELFARE

This study was performed in accordance with the German Animal Welfare Act and the European Council Directive 86/609/EEC.

3. MATERIALS AND METHODS

3.1. TEST ITEM

Analysis of the test item was carried out at BASF SE, Germany.

Information on stability or characterization of the test item, which appropriately defines the test batch, is under the responsibility of the sponsor.

Name of test item:	BAS 684 03 H
Test item No.:	16/0204-3
Batch identification:	FD-170209-0001
Content of active ingredients:	Cinmethylin, BAS 684 H: 741.0 g/L For details see CoA in the Appendix.
Homogeneity:	The test item was homogeneous by visual inspection. Additionally, the homogeneity of the test item was ensured by shaking the test item container.
Storage stability:	The stability of the test item under storage conditions over the study period was guaranteed by the sponsor, and the sponsor holds this responsibility.
Expiry date:	May 01, 2018
Storage conditions:	Room temperature
Physical state / color:	Liquid / yellowish, clear

ADDITIONAL TEST ITEM INFORMATION

Density [g/mL]:	0.987 (determined by Bioassay Laboratories)
-----------------	---

3.2. TEST SYSTEMS

Test species / strain / quality:	Rat / Wistar / Crl:WI (Han) SPF
Reasons for selection of the test species:	Rats were selected since this rodent species is recommended in the respective test guidelines. Wistar rats were selected since there is extensive experience available in the laboratory with this strain of rats.

Age on day 0:	Young adult animals (male animals approx. 8 weeks, female animals approx. 12 weeks)
Sex:	Males and females The female animals were nulliparous and non-pregnant
Supplier:	Charles River Wiga GmbH, Germany
Arrival in the testing facility:	Acclimatization period of at least 5 days before the beginning of the experimental phase; during the acclimatization period, the animals were accustomed to the environmental conditions of the study and to the diet.
Identification:	Individual identification by cage cards and tail marking.
Body weight on day 0:	Animals of comparable weight ($\pm 20\%$ of the mean weight, actual weights see Appendix I)

3.3. HOUSING AND DIET

Room temperature / relative humidity:	The animals were housed in fully air-conditioned rooms. Central air-conditioning guaranteed a range of $22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ for temperature and of 30 – 70% for relative humidity. There were no deviations from these ranges, which influenced the results of the study.
Air changes per hour	Approx. 10
Day / night rhythm:	12 h / 12 h (6.00 a.m. – 6.00 p.m. / 6.00 p.m. – 6.00 a.m.)
Type of cage:	Makrolon cage, type III
Number of animals per cage:	Single housing
Feeding:	VRF1(P); SDS Special Diets Services, 67122 Altrip, Germany, ad libitum
Drinking water:	Tap water ad libitum
Bedding:	H 15005-29; Ssniff, Spezialdiäten GmbH (Experimental Animal Diets Inc., 59494 Soest, Germany)
Enrichment:	Wooden gnawing blocks (Type NGM E-022) ; ABEDD® LAB & VET Service GmbH, Hasnerstraße 84/6; 1160 Wien – Austria

3.4. TEST GROUPS AND DOSES/CONCENTRATIONS

Dose (mg/kg bw)	Application	Application volume (mL/kg bw)	Concentration (g/100 mL)	No. of animals m / f
5000	1	5.07	undiluted	5/5

3.5. TEST ITEM PREPARATION

Test item homogenization until the end of the application period: With a magnetic stirrer.

Form of application: Undiluted

3.6. ANALYSES

Analysis of the test item preparation: Because the test item was used undiluted, no samples were taken.

Analysis of feed: The feed used in the study was assayed for chemical and microbial contaminants by the manufacturer in quarterly intervals. Results are archived by Bioassay.

Analysis of drinking water: The drinking water was regularly assayed for contaminants by the municipal authorities of Heidelberg. The German Drinking Water Regulation of Dec. 5, 1990 served as the guideline for maximum tolerable contaminants.

Bedding and enrichment analysis: The bedding and enrichment were regularly assayed for contaminants (chlorinated hydrocarbons and heavy metals).

3.7. EXPERIMENTAL PROCEDURE

3.7.1. Conduct of the study

Clipping of the fur:	About 24 hours before application
Route of application:	Single application to the clipped skin (dorsal and dorsolateral parts of the trunk); covering of the application site with a semi-occlusive dressing [*] for 24 hours. Afterwards removal of the semi-occlusive dressing, rinsing of the application site with warm water ^{**} .
Application area:	About 40 cm ² (corresponds to at least 10% of the body surface)
Time of day of application:	In the morning
Observation period:	14 days
Body weight determination:	Individual body weights shortly before application (day 0), weekly thereafter and on the last day of observation.
Clinical observations:	Clinical signs for each animal were recorded several times on the day of application and at least once during each workday thereafter.
Scoring of skin findings:	Individual readings 30 – 60 minutes after removal of the semi-occlusive dressing (day 1), several times (see results) until the last day of observation.
Mortality:	A check for any dead or moribund animals was made at least once each workday, these records are archived by Bioassay.
Pathology:	Necropsy with gross-pathology examination was performed on the last day of the observation period after sacrifice by CO ₂ -inhalation in a chamber with gradually increasing concentrations.

^{*} The test item was covered with an air-permeable dressing (4 layers of absorbent gauze (Ph. Eur. supplied by Lohmann GmbH & Co., KG) and stretch bandage (Fixomull® Stretch (adhesive fleece) supplied by Beiersdorf AG).

^{**} The removal of the semi-occlusive dressing and the rinsing of the application site with warm water were documented together in a protocol by confirming the time of the removal of the dressing.

3.7.2. Assessment of skin reactions

The evaluation of skin reactions was performed according to Draize, J. H. "Dermal toxicity." Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics (1959): 46-59. Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics. The association of food and drug officials of the United States Austin, Texas.

Erythema and eschar formation

Grading

- 0 No erythema
- 1 Very slight erythema (barely perceptible)
- 2 Well- defined erythema
- 3 Moderate to severe erythema
- 4 Severe erythema (beet redness) to eschar formation preventing grading of erythema

Edema formation

Grading

- 0 No edema
- 1 Very slight edema (barely perceptible)
- 2 Slight edema (edges of area well- defined by definite raising)
- 3 Moderate edema (raised approx. 1 mm)
- 4 Severe edema (raised more than 1 mm and extending beyond area of exposure)

Descriptions of any dermal findings not covered by this scale were recorded.

3.8. EVALUATION OF RESULTS

Calculations were performed using Microsoft Excel 2010 and checked with a calculator.

4. RESULTS

Tables on the results of the clinical and pathological examinations are presented in the Appendix I.

4.1. ANALYSES

Analysis of the test item preparation:	Because the test item was used undiluted, no samples were taken.
Analysis of feed:	In view of the aim and duration of the study, the contaminants occurring in commercial feed should not influence the results.
Analysis of drinking water:	In view of the aim and duration of the study, there are no special requirements exceeding the specification of drinking water.

Analysis of bedding and enrichment:

In view of the aim and duration of the study, there are no special requirements exceeding the specification of a commercial grade monitored by the manufacturer.

4.2. CLINICAL OBSERVATIONS

4.2.1. Mortality

No mortality occurred.

4.2.2. Clinical signs

4.2.2.1. Male animal clinical signs

4.2.2.1.1. Systemic effects

No systemic clinical signs were observed during clinical examination.

4.2.2.1.2. Local effects

In all male animals, moderate erythema (grade 3) was observed from study day 1 until study day 3 after application.

On study day 6, erythema progressed to severe (grade 4) in four out of five male animals. On study day 7, erythema regressed to moderate erythema (grade 3) in one of these animals, while the other three male animals regressed to well-defined erythema (grade 2). Well-defined erythema (grade 2) was noted on study day 7 in two males, from study day 7 until study day 8 in one male or from study day 8 until study day 9 in another male. Thereafter, very slight erythema (grade 1) was noted in three male animals on study day 8, 9 or 10.

Slight edema (grade 2) was seen in all male animals from study day 1 until study day 3, while very slight edema (grade 1) was noticed in four of these animals on study day 6.

Incrustations were noted in one animal from study day 8 until study day 10.

Scaling was observed in all males on study day 6 and persisted in 3 animals until study day 8, 9 or 10.

4.2.2.2. Female animal clinical signs

4.2.2.2.1. Systemic effects

No systemic clinical signs were observed during clinical examination.

4.2.2.2.2. Local effects

In all female animals, moderate erythema (grade 3) and slight edema (grade 2) was observed from study day 1 until study day 3 after application.

Scaling was noted in all females on study day 6 and persisted in two of these animals until study day 7.



Bioassay
Labor für biologische Analytik GmbH

Final study report

BASF-Project No.: 11A0204/16X419
Bioassay-Project No.: 17-BF-DT057

Page 20 of 29

4.2.3. Body weights

The body weight of the male animals increased within the normal range throughout the study period.

The body weight of the female animals increased within the normal range throughout the study period with two exceptions. Two animals showed stagnation of body weight during the first week, but both females gained weight in a normal range during in the second week.

Due to the fact that stagnation or slight loss of body weight is commonly known for females after dermal applications, this stagnation is considered to be unspecific.

4.3. LD₅₀ - DETERMINATION

LD ₅₀ (both sexes combined):	>5000 mg/kg bw
LD ₅₀ (male rats):	>5000 mg/kg bw
LD ₅₀ (female rats):	>5000 mg/kg bw

4.4. PATHOLOGY

No macroscopic pathologic abnormalities were noted in any animal examined on the last day of observation (5 males and 5 females).

5. CONCLUSION

Under the conditions of this study the median lethal dose (LD₅₀) of **BAS 684 03 H** after dermal application was found to be **greater than 5000 mg/kg bw** in male and female rats.



APPENDIX I

MORTALITY

Mortality		
Dose (mg/kg bw):	5000	5000
Sex:	male	female
Application:	1	1
No. of animals:	5	5
Mortality (animals):	No mortality	No mortality

MAXIMUM INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS

Maximum incidence of systemic clinical signs (males)					
Dose (mg/kg bw):	5000				
Sex:	male				
Application:	1				
No. of animals:	5				
Animal No.:	R 416	R 417	R 418	R 419	R 420
Abnormalities:	-	-	-	-	-

Maximum incidence of systemic clinical signs (females)					
Dose (mg/kg bw):	5000				
Sex:	female				
Application:	1				
No. of animals:	5				
Animal No.:	R 421	R 422	R 423	R 424	R 425
Abnormalities:	-	-	-	-	-

NATURE AND DURATION OF LOCAL CLINICAL SIGNS

Nature and duration of local clinical signs (males)					
Dose (mg/kg bw):	5000				
Sex:	male				
Application:	1				
No. of animals:	5				
Animal No.:	R 416	R 417	R 418	R 419	R 420
Abnormalities:					
Erythema grade 1:	d8	-	d10	-	d9
Erythema grade 2:	d7	-	d8 - d9	d7	d7 - d8
Erythema grade 3:	d1 - d3	d1 - d3	d1 - d3; d7	d1 - d3	d1 - d3
Erythema grade 4:	d6	-	d6	d6	d6
Edema grade 2:	d1 - d3	d1 - d3	d1 - d3	d1 - d3	d1 - d3
Edema grade 1:	d6	-	d6	d6	d6
Scaling:	d6 - d8	d6	d6 - d10	d6	d6 - d9
Incrustations:	-	-	d8 - d10	-	-
No local skin effects found:	d9-d14	d7-d14	d13-d14	d8-d14	d10-d14

Nature and duration of local clinical signs (females)					
Dose (mg/kg bw):	5000				
Sex:	female				
Application:	1				
No. of animals:	5				
Animal No.:	R 421	R 422	R 423	R 424	R 425
Abnormalities:					
Erythema grade 3:	d1 - d3	d1 - d3	d1 - d3	d1 - d3	d1 - d3
Edema grade 2:	d1 - d3	d1 - d3	d1 - d3	d1 - d3	d1 - d3
Scaling:	d6	d6	d6 -d7	d6	d6 -d7
No local skin effects found:	d7-d14	d7-d14	d8-d14	d7-d14	d8-d14

BODY WEIGHTS

Individual body weight changes							
Dose (mg/kg bw):	5000						
Sex:	male						
Administration:	1						
Animal No.:	R	R	R	R	R	Mean weight	Standard-deviation
	416	417	418	419	420		
Body weight at study day (g):							
0	224	234	240	240	231	233.8	6.72
7	258	259	261	272	266	263.2	5.81
14	289	287	301	315	298	298.0	11.18

Individual body weights changes							
Dose (mg/kg bw):	5000						
Sex:	female						
Administration:	1						
Animal No.:	R	R	R	R	R	Mean weight	Standard-deviation
	421	422	423	424	425		
Body weight at study day (g):							
0	209	209	209	204	203	206.8	3.03
7	213	223	209	210	210	213.0	5.79
14	219	232	217	219	227	222.8	6.42

PATHOLOGY

Gross Pathology					
Dose (mg/kg bw):	5000				
Sex:	male				
Application:	1				
No. of animals:	5				
Animal No.:	R 416	R 417	R 418	R 419	R 420
Macroscopic pathologic abnormalities :	-	-	-	-	-

Gross Pathology					
Dose (mg/kg bw):	5000				
Sex:	female				
Application:	1				
No. of animals:	5				
Animal No.:	R 421	R 422	R 423	R 424	R 425
Macroscopic pathologic abnormalities :	-	-	-	-	-



APPENDIX II

LIST OF ABBREVIATIONS

a.m. = ante meridiem (before noon)
 approx. = approximately

bw = body weight

CMC = carboxymethyl cellulose
 cm² = square centimeter

D, d = day
 d0 = day 0 (day of application)

f = female

G; g = gram

h = hour

Kg; kg = kilogram

L = liter

m = male
 mg = milligram
 mL = milliliter
 mm = millimeter

No.; no. = number

p.m. = post meridiem (after noon)
 P = petechiae

SPF = specific pathogen free

v = volume
 v/v = volume per volume

w = weight
 WE = weekend/ public holidays
 w/w = weight per weight

Symbols:

°C = degree Celsius
 X = affected animals
 ~ = circa
 = = analogous
 % = per cent
 -, / = no abnormality; no data available



APPENDIX III



CERTIFICATE OF ANALYSIS

1610204-3



We create chemistry

BASF SE

APR/DP - Product Characterization & Performance Management

BASF SE - Crop Protection - Speyerer Strasse 2, D-67117 Limburgerhof, Germany

05.05.17

Certificate of Analysis

BAS-No. : BAS 684 03 H

Batch No. : FD-170209-0001

EXPBAS-No. : 684 AL H (former Code No.)

Formulation Type : EC

Date of Production : Mar 15, 2017

Date of Initial Analysis : Mar 24, 2017

Study Code : 838916_1

Ingredient		Nominal content	Analyzed content	Determination by
Name/Reg.No.	BAS Code			
Cinmethylin	BAS 684 H	750.0 g/L	741.0 g/L	GC

The results are within the FAO tolerances for plant protection products. (Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides - November 2010 second revision of the First Edition, Rome, 2010).

Density (20°C) : 1.001 g/cm³

Homogeneity : given

Additional Information

Storage Advice: keep at room temperature (typically +25°C) or cooler

Expiration Date: May 01, 2018

Recipients should ensure that the label information on the corresponding substance container(s) correspond(s) with that on this Certificate of Analysis

Study Director : Barth, Julia

Study Completion Date : March 30, 2017

Issued on : May 05, 2017

Issued by :

BASF DocID 2017/1198506

STUDY TITLE

Report

BAS 684 03 H

Acute inhalation toxicity study in Wistar rats
4-hour liquid aerosol exposure (nose only)

TEST GUIDELINE(S)

OECD 403

COMMISSION REGULATION (EU) No 260/2014
US EPA OPPTS 870.1300

AUTHOR(S)

Elke Wittmer (Study Director)
Dr. Gareth Catchpole
Dr. Maria Rey Moreno
Dr. Robert Landsiedel

STUDY COMPLETION DATE

15 Dec 2017

TEST FACILITY

BASF SE
Experimental Toxicology and Ecology
67056 Ludwigshafen, Germany

TEST FACILITY PROJECT IDENTIFICATION

Project No.: 13I0204/16I106

SPONSOR IDENTIFICATION NUMBER

AP study ID 818944

SPONSOR

BASF SE
67056 Ludwigshafen, Germany

This document contains manufacturing and trade secrets of the Sponsor(s). It is the property of the Sponsor(s) and may be used only for that purpose for which it was intended by the Sponsor(s). Every other or additional use, exploitation, reproduction, publication or submission to other parties require the written permission of the Sponsor(s), with the exception of regulatory agencies acting within the limits of their administrative authority.

The following statement is for US EPA submissions only

STATEMENT OF NO DATA CONFIDENTIALITY CLAIMS

No claim of confidentiality, on any basis whatsoever, is made for any information contained in this document. I acknowledge that information not designated as within the scope of FIFRA sec.10(d)(1)(A), (B) or (C) and which pertains to a registered or previous registered pesticide is not entitled to confidential treatment and may be released to the public, subject to the provisions regarding disclosure to multinational entities under FIFRA 10(g).

Submitter: Date:

Typed Name of Signer:

Typed Name of Company: BASF Corporation, Agricultural Products
P.O. Box 13528
Research Triangle Park, NC 27709-3528

GLP COMPLIANCE STATEMENT

This study was conducted in accordance with the OECD Principles of Good Laboratory Practice and the GLP Principles of the German "Chemikaliengesetz" (Chemicals Act) which meet the United States Environmental Protection Agency Good Laboratory Practice Standards [40 CFR Part 160 (FIFRA) and Part 792 (TSCA)], with the exception that recognized differences exist between the GLP Principles/Standards of OECD and the Principles/Standards of FIFRA and TSCA.

Study Director:

*E. Wittmer*Date: *15 Dec 2017*

Typed name of Study Director: Elke Wittmer

Typed name of Laboratory:

BASF SE
Experimental Toxicology and Ecology
67056 Ludwigshafen
Germany

To be filled for USA EPA submission only:

Sponsor:

.....

Date:

.....

Typed Name of Sponsor:

Typed Name of Company:

Submitter:

.....

Date:

.....

Typed Name of Submitter:

Typed Name of Company:

Statement for US EPA submissions only

FLAGGING CRITERIA

The flagging criteria of 40 CFR 158.34 / 40 CFR 161.34 are not applicable for this study type

SIGNATURE PAGE

Study Director:

E. Wittmer 15 Dec 2017
.....
E. Wittmer

Analytical Chemistry:

for *Grauer 15 Dec 2017*
.....
Dr. G. Catchpole
GRAUER

Pathology:

for *R. G. 15 Dec 2017*
.....
Dr. med. vet. M. Rey Moreno
AROTERU

Test Facility Management:

for *R. G. 15 Dec 2017*
.....
Dr. rer. nat. R. Landsiedel
AROTERU

CONTRIBUTORS TO THE STUDY / SUPERVISORY LABORATORY PERSONNEL

Head of Experimental Toxicology and Ecology:	Prof. Dr. rer. nat. B. v. Ravenzwaay
Test Facility Management:	Dr. rer. nat. R. Landsiedel
Study Director:	E. Wittmer
Analytical Chemistry:	Dr. G. Catchpole
Pathology:	Dr. med. vet. M. Rey Moreno
Data processing:	Dipl.-Inform. Med. O. Bächle
Coordination Analytical Chemistry:	E. Grauert
Quality Assurance Unit (QAU):	Dr. rer. nat. H.-M. Kauffmann
Coordination QAU:	E. Zachmann
Inhalation Methods:	E. Wittmer

STATEMENT OF THE QUALITY ASSURANCE UNIT

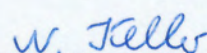
The Quality Assurance Unit (QAU) inspected the study and reported any inspection results to the Study Director and to Test Facility Management.

The final report reflects the raw data.

Phase of study:	Date of inspection (mm-dd-yyyy)	Reported to Study Director and to Test Facility Management (mm-dd-yyyy)
Study Plan:	08-02-2017	08-02-2017
Conduct of study:	08-09-2017	08-09-2017
Report:	12-15-2017	12-15-2017

Ludwigshafen,

15 Dec 2017



N. Keller

GLP CERTIFICATE (FROM THE COMPETENT AUTHORITY)



Rheinland-Pfalz
LANDESAMT FÜR UMWELT

GUTE LABORPRAXIS – GOOD LABORATORY PRACTICE GLP-BESCHEINIGUNG STATEMENT OF GLP COMPLIANCE gemäß/according to § 19b Abs. 1 Chemikaliengesetz

Eine GLP-Inspektion zur Überwachung der Einhaltung der GLP-Grundsätze gemäß Chemikaliengesetz bzw. Richtlinie 2004/9/EG wurde durchgeführt in:

Assessment of conformity with GLP according to Chemikaliengesetz and Directive 2004/9/EC at:

Prüfeinrichtung / Test facility

BASF SE
Experimentelle Toxikologie und Ökologie
67056 Ludwigshafen

BASF SE
Experimental Toxicology and Ecology
67056 Ludwigshafen, Germany

Prüfung nach Kategorien / Areas of Expertise (gemäß / according ChemVwV-GLP Nr. 5.3/OECD guidance)

1,2,3,4,5,8,9

Kat. 9 – Biochemische und pathologische Untersuchungen zu Wirkmechanismen /
Biochemical and pathological examinations concerning mode of action

Datum der Inspektion / Date of Inspection

(Tag.Monat.Jahr / day.month.year)
12. bis 14.09.2016

Die genannte Prüfeinrichtung befindet sich im nationalen GLP-Überwachungsverfahren und wird regelmäßig auf Einhaltung der GLP-Grundsätze überwacht.

Auf der Grundlage des Inspektionsberichtes wird hiermit bestätigt, dass in dieser Prüfeinrichtung die oben genannten Prüfungen unter Einhaltung der GLP-Grundsätze durchgeführt werden können.

Eine erneute behördliche Überprüfung der Einhaltung der GLP-Grundsätze durch die Prüfeinrichtung ist spätestens drei Jahre nach der letzten Inspektion zu beantragen. Ohne diesen Antrag wird die Prüfeinrichtung nach Ablauf der Frist aus dem deutschen GLP-Überwachungsprogramm genommen und diese GLP-Bescheinigung verliert ihre Gültigkeit.

The above mentioned test facility is included in the national GLP Compliance Programme and is inspected on a regular basis.

Based on the inspection report it can be confirmed, that the test facility is able to conduct the aforementioned studies in compliance with the Principles of GLP.

Verification of the compliance of the test facility with the Principles of the GLP has to be applied for not later than three years after the last inspection. Elapsing this term, the test facility will be taken out of the German GLP-Monitoring Programme and this GLP Certificate becomes invalid.

Unterschrift, Datum / Signature, Date

Dr.-Ing. Stefan Hill - Präsident -

(Name und Funktion der verantwortlichen Person /
name and function of responsible person)

Landesamt für Umwelt, Wasserwirtschaft und Gewerbeaufsicht
Kaiser-Friedrich-Straße 7, 55116 Mainz
(Name und Adresse der GLP-Überwachungsbehörde /
Name and address of the GLP Monitoring Authority)

MESSEN
BEWERTEN
BERATEN



CONTENTS

TITLE PAGE

STATEMENT OF NO DATA CONFIDENTIALITY CLAIMS

GLP COMPLIANCE STATEMENT

FLAGGING CRITERIA

SIGNATURE PAGE

CONTRIBUTORS TO THE STUDY / SUPERVISORY LABORATORY PERSONNEL

STATEMENT OF THE QUALITY ASSURANCE UNIT

GLP CERTIFICATE (FROM THE COMPETENT AUTHORITY)

CONTENTS

1. SUMMARY
2. INTRODUCTION
 - 2.1. OBJECTIVES
 - 2.2. SELECTION OF CONCENTRATIONS
 - 2.3. TEST GUIDELINES
 - 2.4. TIME SCHEDULE
 - 2.5. RETENTION OF RECORDS
 - 2.6. ANIMAL WELFARE
3. MATERIAL AND METHODS
 - 3.1. TEST ITEM
 - 3.2. TEST SYSTEM
 - 3.3. HOUSING AND DIET
 - 3.4. TEST GROUP
 - 3.5. GENERATION OF THE INHALATION ATMOSPHERE
 - 3.6. EXPOSURE
 - 3.7. ANALYTICAL INVESTIGATIONS
 - 3.7.1. Nominal concentration
 - 3.7.2. Determination of the concentration of the test substance in inhalation atmosphere
 - 3.7.3. Particle size analysis
 - 3.7.4. Analysis of feed
 - 3.7.5. Analysis of drinking water
 - 3.7.6. Bedding and enrichment analyses

- 3.8. EXPERIMENTAL PROCEDURE
- 3.9. CALCULATIONS OF LC₅₀ AND PARTICLE SIZE DISTRIBUTION
- 4. RESULTS
 - 4.1. CLINICAL EXAMINATIONS
 - 4.1.1. Mortality
 - 4.1.2. Clinical observations
 - 4.1.3. Body weight
 - 4.2. RESULTS OF ANALYTICAL MEASUREMENTS
 - 4.2.1. Exposure conditions
 - 4.2.2. Concentration measurements
 - 4.2.3. Particle size analysis
 - 4.3. STATISTICAL EVALUATION
 - 4.4. PATHOLOGY
- 5. CONCLUSION
- 6. LIST OF ABBREVIATIONS
 - 6.1. CLINICAL EXAMINATIONS
 - 6.2. ANALYTICAL DATA AND EXPOSURE PARAMETERS
- 7. APPENDICES

- APPENDIX 1.: LETHALITY LIST
- APPENDIX 2.: SUMMARY - CLINICAL OBSERVATION
- APPENDIX 3.: INDIVIDUAL SIGNS BY INTERVAL - CLINICAL OBSERVATION
- APPENDIX 4.: INDIVIDUAL BODY WEIGHTS (GRAMS)
- APPENDIX 5.: PATHOLOGY
- APPENDIX 6.: CONCENTRATION MEASUREMENTS
- APPENDIX 7.: PARTICLE SIZE ANALYSES
- APPENDIX 8.: CONCENTRATION CONTROL ANALYSIS OF BAS 684 03 H IN ISOPROPANOL
- APPENDIX 9.: CERTIFICATE OF ANALYSIS 838916_1

1. SUMMARY

To determine the acute inhalation toxicity (single 4-hour exposure, nose only) of **BAS 684 03 H** as a liquid aerosol a study was performed in male and female Wistar rats according to OECD-Guideline method 403, as well as EC.

The test was run with an actual measured concentration of 5.093 mg/L (analytical concentration, limit test).

The test substance is a pesticide formulation containing the active ingredient (BAS 684 H). Atmospheric concentration was determined based on analysis of the active ingredient.

Cascade impactor measurements resulted in particle size distributions with mass median aerodynamic diameters (MMADs) of 1.5 µm, which are well within the respirable range.

No mortality occurred at the tested concentration.

Clinical signs of toxicity comprised intermittent and labored respiration, abdominal respiration, respiration sounds and red encrusted nose, piloerection and substance-contaminated fur. No abnormalities were detected in the female animals during the post-exposure observation period from study day 10 onwards. The mean body weights of the animals decreased on the first post-exposure observation day but increased thereafter. No gross pathological abnormalities were detected during the necropsy in the animals at the termination of the study.

Under the current study conditions, the LC₅₀ value was > 5.1 mg/L (calculated based on analytical concentration of the formulation) in male and female Wistar rats after a 4-hour inhalation exposure to the liquid aerosol of **BAS 684 03 H**.

2. INTRODUCTION

2.1. OBJECTIVES

The study was conducted to provide quantitative animal data to assess the acute inhalation hazard potential of the test substance.

2.2. SELECTION OF CONCENTRATIONS

All available experimental data on the test substance indicated that the substance is unreactive and non-hazardous via inhalation. Therefore, the concentration of 5 mg/L given in OECD guideline 403; COMMISSION REGULATION (EU) No 260/2014 was chosen as the target concentration.

2.3. TEST GUIDELINES

- OECD Guidelines for Testing of Chemicals No. 403, 07 Sep 2009 (“Acute Inhalation Toxicity”)
- COMMISSION REGULATION (EU) No 260/2014 of 24 January 2014 amending, for the purpose of its adaptation to technical progress, Regulation (EC) No 440/2008 laying down test methods pursuant to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), Appendix B.2. Acute Inhalation Toxicity, Official Journal of the European Union, No. L 81.
- U. S. EPA Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.1300, August 1998 (“Acute Inhalation Toxicity”)

2.4. TIME SCHEDULE

Test dates:	Study initiation date (date of signature of the study plan)	01 Aug 2017
	Arrival of the animals and start of acclimatization period	at least 5 days before application
	Experimental starting date (selection of animals for the first exposure)	08 Aug 2017
	First exposure (study day 0)	09 Aug 2017
	Day of last observation	23 Aug 2017
	Experimental completion date (documentation of check of raw data)	09 Nov 2017

2.5. RETENTION OF RECORDS

GLP – relevant records and materials are archived at BASF SE for at least the period of time specified in the GLP principles. Details concerning responsibilities or locations of archiving can be seen from the respective SOPs as well as from the raw data.

2.6. ANIMAL WELFARE

This study was performed in an AAALAC-approved laboratory in accordance with the German Animal Welfare Act and the effective European Council Directive.

3. MATERIAL AND METHODS

3.1. TEST ITEM

The analyses of the test item (= test substance) were carried out at the Product Characterisation & Performance Management, Crop Protection -Speyerer Straße 2, 67117 Limburgerhof, Germany.

Name of test substance:	BAS 684 03 H
Test substance No.:	16/0204-3
Batch identification:	FD-170209-0001
Content:	Cinmethylin, BAS 684 H: 741.0 g/L (see Certificate of Analysis, Study code: 838916_1)
Identity:	confirmed (see Certificate of Analysis, Study code: 838916_1)
Homogeneity:	Given, additionally the homogeneity of the test substance will be provided by shaking the test substance container.
Storage stability:	Expiry date: 01 May 2018 The stability under storage conditions over the study period was guaranteed by the sponsor, and the sponsor holds this responsibility. The test facility is organizationally independent from the BASF SE sponsor division.

ADDITIONAL TEST SUBSTANCE INFORMATION

Synonyms:	BAS 684 AL H
Date of production:	15 Mar 2017
Physical state / appearance:	Liquid / yellowish, clear
Storage conditions:	Room temperature; protect against moisture. Keep away from heat, protect from direct sunlight. Store protected against freezing.
Density:	1.001 g/cm ³

3.2. TEST SYSTEM

Test species / strain / quality:	Rat / Wistar / Crl:WI(Han) The female animals were nulliparous and non-pregnant.
Reasons for selection of the test species:	Rats were selected since this rodent species is recommended in the respective test guidelines. Wistar rats were selected since there is extensive experience available in the laboratory with this strain of rats. The Wistar strain was selected because extensive historical control data are available for this strain.
Age at day 0:	Young adult animals (male animals approx. 8 weeks, female animals approx. 10 weeks)
Sex:	Male / female
Supplier:	Charles River Laboratories, Research Models and Services, Germany GmbH, Sandhofer Weg 7, 97633 Sulzfeld
Arrival in the testing facility:	Acclimatization for at least 5 days before exposure.
Identification:	Individual identification by cage cards and tail markings.
Body weight at day 0:	Animals of comparable weight ($\pm$ 20% of the mean weight, actual weights see Appendix)
Randomization:	The animals were randomly selected from a pool of animals.

3.3. HOUSING AND DIET

Room temperature / relative humidity:	The animals were housed in air-conditioned rooms. Central air-conditioning guaranteed a range of 20 – 24°C for temperature and of 30 – 70% for relative humidity. There were no deviations from these ranges, which influenced the results of the study. There were 15 air changes per hour.
Day / night rhythm:	12 h / 12 h (6.00 a.m. – 6.00 p.m. / 6.00 p.m. – 6.00 a.m.) The room was completely disinfected using a disinfectant ("AUTEX", fully automatic, formalin-ammonia-based terminal disinfectant) before the start of the study. The floor and the walls were cleaned once a week with water containing an appropriate disinfectant.
Type of cage:	During the acclimatization before exposure: Typ 2000P: ca. 2065 cm ² (polysulfone cages) supplied by TECNIPLAST, Germany (caged in groups) After exposure: Typ III: (polycarbonate cages) (floor area about 800 cm ²) (for single housing) or Typ 2000P: ca. 2065 cm ² (polysulfone cages) supplied by TECNIPLAST, Germany (caged in groups, if the animals were free from clinical signs and findings) Details see raw data.
Enrichment:	Wooden gnawing blocks (Lignocel Block Large) J. Rettenmaier & Söhne GmbH Co KG, Rosenberg, Germany and Play Tunnel, large (Art. 14153); PLEXX b.v., Elst, Netherlands
Number of animals per cage:	Single housing or up to 5 animals (caged in groups)
Feeding:	Kliba laboratory diet, mouse/rat maintenance "GLP", 12 mm pellets, Provimi Kliba SA, Kaiseraugst, Basel Switzerland, ad libitum
Drinking water:	Tap water ad libitum
Bedding:	Dust-free wooden bedding was used in this study (the present supplier is documented in the raw data).

3.4. TEST GROUP

Five male and five female rats were used for the test group.

3.5. GENERATION OF THE INHALATION ATMOSPHERE

Test-substance preparation: The test substance was dosed unchanged.

The test substance was stirred in its container before a sample for aerosol generation was taken.

Equipment:

- Two-component atomizer Mod. 970 (stainless steel, Schlick)
- Continuous infusion pumps PHD Ultra (Harvard Apparatus, Inc., Holliston, Massachusetts, U.S.A.)

Generation technique:

A liquid aerosol was generated.

The aerosol was produced by continuously pumping amounts of the test substance into the two-component atomizer. Using compressed air, the aerosol was generated with the atomizer inside the exposure system.

3.6. EXPOSURE

Nose-only inhalation system INA 20 (glass-steel construction, BASF SE, volume $V \approx 55$ L): the animals were restrained in glass tubes and their snouts projected into the inhalation system.

The homogenous distribution of test substance atmosphere in this inhalation system has been verified with model aerosols.

Conditioned air:

The central air conditioning system provides cold air of about 15°C. This cold air passes through an activated charcoal filter, is adjusted to room temperature of 20 to 24°C and passes through a second particle filter (H13 (HEPA) Camfil Farr, Germany). The generated conditioned air was used to generate inhalation atmospheres.

Compressed air:

Compressed air was produced by an oil-free compressor (HT 6, Josef Mehrer GmbH & Co KG, Germany). For this purpose, air is filtered by an inlet air strainer and introduced into the compressor. After passing through a second ultra-filter (SMF 5/3, 108 mm, Donaldson), the compressed air (15 bar) is stored in a storage of 1500 or 5000 L. The compressed air is conducted to the laboratories via pipes, where the pressure is reduced to 6 bar. In the laboratory, the compressed air can be taken as required.

Exhaust air:

The exhaust air was filtered and conducted into the exhaust air of the building.

The exposure system was located inside an exhaust cabin in an air-conditioned laboratory. During exposure, the following scheduled parameters were recorded four times at about 1-hour intervals:

Supply air flow (compressed air): 1.5 m³/h

(from a central air-conditioning system)

The flow was adjusted and continuously measured with a flowmeter (Yokogawa).

Exhaust air flow:

1.3 m³/h

The flow was adjusted and continuously measured with a flowmeter (Yokogawa).

The lower amount of exhaust air, which was adjusted by means of a separate exhaust air system, achieved a positive pressure inside the exposure system. This ensured that the mixture of test substance and air was not diluted with laboratory air in the breathing zones of the animals.

An air change of about 27 times per hour can be calculated by dividing the supply air flows by the volume of the inhalation system.

The animals were exposed to the inhalation atmosphere for 4 hours plus equilibration time of the inhalation systems (t₉₉ about 10 min INA).

No surveillance of the oxygen content in the inhalation system was performed. The air change was judged to be sufficient to prevent oxygen depletion by the breathing of the animals, and the concentration of the test substance used could not have a substantial influence on oxygen partial pressure.

Temperature:

The temperature in the inhalation system was measured with a digital thermometer (Testo).

Relative humidity:

The relative humidity in the inhalation system was measured with a dielectric probe (Testo).

3.7. ANALYTICAL INVESTIGATIONS

The analyses were carried out at the Analytical Chemistry Laboratory of the Experimental Toxicology and Ecology of BASF SE, Ludwigshafen, Germany.

For method of analysis and responsibilities see the analytical report in the APPENDIX.

3.7.1. Nominal concentration

The nominal concentration was calculated from the amount of test substance dosed and the supply air flow.

3.7.2. Determination of the concentration of the test substance in inhalation atmosphere

Sampling equipment and procedure:

The sample volume was selected to achieve suitable amounts of the test substance in the samples of the inhalation atmosphere within the range of analytical calibration.

Air sampler GS 312 (DESAGA)

Sampling devices	1. Sampling probe (diameter: 7 mm)/ with quartz wool plug 2. and three fritted glass flasks connected in series and filled with sorption solvent
------------------	---

Sorption solvent:	Isopropanol
-------------------	-------------

Graduated flask:	100 mL
------------------	--------

The quartz wool plug and the content of the first two fritted glass flasks were pooled and analyzed for each sample. The third fritted glass flask was used to control the effectiveness of the sorption for all samples of the atmosphere and was analyzed separately at the end of the sampling campaign.

Sampling position:	immediately adjacent to the animals' noses at a separate spare port
--------------------	---

Sampling flow:	3 L/min
----------------	---------

Sampling velocity:	1.25 m/s
--------------------	----------

Sampling frequency:	4 samples at about hourly intervals
---------------------	-------------------------------------

Table 1: Sample volume (test group 1)

Nominal Sample volume * (L)	Correction factor	Real sample volume (L)
6	1.02	6.12

For the quantitative determination of the aerosol concentration, a gas chromatographic method (GC) was used. Details are described in the respective APPENDIX.

The concentration was determined on the basis of the active ingredient (see section 3.1.).

Calculation of the concentration:

For each sample the concentration was calculated in mg/L from the analytically determined mass values of the active ingredient (BAS 684 H) in the samples and the respective volume sampled from the inhalation atmosphere. The mass values represent means of the results from analyzing the component of the formulation. Mean and standard deviation were calculated for the concentration from the results of the individual measurements.

3.7.3. Particle size analysis

Equipment: Stack Sampler Mark III (Andersen)
 Vacuum pump (Millipore)
 Sampling probe (internal diameter 6.9 mm)
 Limiting orifice 3 L/min
 Graduated flask: 50 mL

Procedure:

Before sampling, the impactor was assembled equipped with a backup particle filter. The impactor was connected to the vacuum pump and two samples were taken from the breathing zone of the animals. The first sampling occurred 30 minutes (or later) after the beginning of the exposure.

The sample volume for each sample was 12 L.

After sampling the impactor was taken apart. The impactor stages and the backup particle filter were eluted individually with the solvent indicated above. The samples obtained were analyzed by GC as described above.

The amounts of material adsorbed to the walls of the impactor and in the sampling probe (wall losses) were also determined quantitatively.

* These volumes referred to the nominal volume displayed by the sampling station. The real volume is the nominal volume corrected by the calibration factors of the respective sampling station. The calibration factor was determined during routine maintenance and calibration of the equipment and was certified by the responsible unit.

3.7.4. Analysis of feed

The feed used in the study was assayed for chemical as well as for microbiological contaminants. In view of the aim and duration of the study, the contaminants occurring in commercial feed should not influence the results.

Deviations from these specifications that might have had any adverse effect on the results are reported in the results section.

3.7.5. Analysis of drinking water

The drinking water is regularly assayed for chemical contaminants both by the municipal authorities of Frankenthal and by the Environmental Analytics Water/Steam Monitoring of BASF SE as well as for bacteria by a contract laboratory. The Drinking Water Regulation will serve as the guideline for maximum tolerable contaminants. Deviations from these specifications that might have had any adverse effect on the results are reported in the results section.

In view of the aim and duration of the study, there are no special requirements exceeding the specification of drinking water.

3.7.6. Bedding and enrichment analyses

The bedding and enrichment are regularly assayed for contaminants (chlorinated hydrocarbons and heavy metals). On the basis of the analytical findings the bedding was found to be suitable. Levels given in Lab. Animal, Nov. – Dec. 1979, pp. 24 - 33, served as a guideline for maximum tolerable contaminants. Deviations from these specifications that might have had any adverse effect on the results are reported in the results section.

3.8. EXPERIMENTAL PROCEDURE

Observation period:	14 days
Feed and Water:	A check for the presence of feed and drinking water was made twice a day on workdays and once daily on weekends and public holidays.
Body weight determination:	Individual body weights once during the acclimatization period, shortly before exposure (day 0) and at least on days 1, 3 and 7, and before the sacrifice of the animals at the end of the observation period.
Signs:	Clinical observations were recorded for each animal before exposure, separately several times during exposure (usually hourly) and after exposure as well as at least once during the pre-exposure day and daily during the post-exposure observation period.
Mortality:	A check for any dead or moribund animal was made twice each workday and once on Saturdays, Sundays and on public holidays.
Pathology:	At the end of the observation period the animals were sacrificed with CO ₂ -inhalation in a chamber with increasing concentration over time, and were subjected to gross-pathological examination.

3.9. CALCULATIONS OF LC₅₀ AND PARTICLE SIZE DISTRIBUTION

In this study, only one concentration was tested, at which no animals died. The result belonged to the type "LC₅₀ greater than". For the statistical analysis the Binomial-Test [1] was performed.

The calculation of the particle size distribution was carried out in the inhalation laboratory on the basis of mathematical methods for evaluating particle measurements [2].

-
- [1] Steel R.G.D. , Torrie J.H. (1984): Principles and procedures of statistics a biometrical approach. McGraw-Hill
- [2] DIN 66141: Darstellung von Korngrößenverteilungen, DIN 66161: Partikelgrößenanalyse (Beuth-Vertrieb GmbH, Berlin 30, FRG und Köln 1, FRG)

4. RESULTS

4.1. CLINICAL EXAMINATIONS

4.1.1. Mortality

No lethality occurred at the tested concentration of 5.093 mg/L during the study period of 14 days. Therefore, the study satisfies the criteria of a limit test (see Appendix 1).

4.1.2. Clinical observations

The tables in the APPENDIX 2 (Summary – Clinical Observations) sum up all clinical findings observed and noted for individual animals during the administration period. Consequently, findings can be listed in these tables although the status “normal, NAD” was assigned for all animals at the beginning of the administration period. For each finding, the days of occurrence can be found in the individual tables (APPENDIX 3).

The following clinical signs and findings were observed during (up to 4 hours) and after exposure (> 4 hours).

Table 2: Duration of signs (test group 1)

Test group 1 (5.093 mg/L)	Male animals	Female animals
Fur, substance-contaminated	d0 – d4	d0 – d4
Nose, red encrusted	d1 – d4	-
Respiration, abdominal	d1 – d14	-
Respiration, intermittent	h2 – d5	h2 – d4
Respiration, labored	d1 – d5, d8 – d9	-
Respiration, sounds	d1 – d14	d1 – d9
Piloerection	d0 – d4	-

No abnormalities were detected in the female animals during the post-exposure observation period from study day 10 onwards.

The incidence of clinical findings and clinical data for individual animals are presented in the respective APPENDIX.

4.1.3. Body weight

The mean and individual body weights of the animals are presented in the respective APPENDIX.

Test group 1 (5.093 mg/L)

The mean body weights of the animals decreased on the first post-exposure observation day but increased thereafter.

4.2. RESULTS OF ANALYTICAL MEASUREMENTS

4.2.1. Exposure conditions

The following mean values for exposure parameters were obtained.

Table 3: Exposure conditions:

Supply air (m ³ /h)	Exhaust air (m ³ /h)	Test substance flow (mL/h)	Atomizer pressure (bar)	Temperature (°C)	Relative humidity (%)
1.5 ± 0.0	1.3 ± 0.0	32.5 ± 3.0	1.5 ± 0.0	22.2 ± 0.2	16.9 ± 0.5

The low relative humidity resulted from the need to use compressed air for aerosol generation. This deviation from the guideline recommendations (30% - 70% relative humidity) is considered not to influence the test results, because of the relatively short exposure time.

4.2.2. Concentration measurements

The following mean analytical concentration was obtained:

Table 4: Analytical concentrations

Mean [mg/L]	Standard deviation	Nominal concentration [mg/L]
5.093	0.467	21.7

Results of individual measurements are presented in the respective APPENDIX.

4.2.3. Particle size analysis

Definitions

- EACD 50% (effective aerodynamic cutoff diameter 50%) defines the separation characteristic of each impactor stage. 50% of particles with the EACD given are deposited in the pertinent impactor stage; the remainder has reached one of the following stages.
- MMAD (mass median aerodynamic diameter) is the calculated aerodynamic diameter which divides the size distribution in half when measured by mass.
- Geometrical standard deviation (GSD) is the ratio of the estimated 84 percentile to the 50 percentile and indicates the slope of the cumulative particle size distribution curve.

Table 5: Results

Sample	MMAD (µm)	Geometrical standard deviation
1	1.5	3.4
2	1.5	3.3

Details on particle size measurements are presented in the respective APPENDIX.

4.3. STATISTICAL EVALUATION

LC₅₀ values, 4-hour exposure¹⁾

LC ₅₀ (both sexes combined):	> 5.093 mg/L	**
LC ₅₀ (male rats):	> 5.093 mg/L	*
LC ₅₀ (female rats):	> 5.093 mg/L	*

4.4. PATHOLOGY

Necropsy findings:

No gross pathological abnormalities were detected during the necropsy in the animals at the termination of the study.

5. CONCLUSION

Under the current study conditions, the LC₅₀ value was > 5.1 mg/L (calculated based on analytical concentration of the formulation) in male and female Wistar rats after a 4-hour inhalation exposure to the liquid aerosol of **BAS 684 03 H**.

¹⁾ Binomial test for males, females and both sexes combined.

* statistical significant to a level of 95%

** statistical significant to a level of 99%

6. LIST OF ABBREVIATIONS

The following list contains abbreviations and definitions generally used in reports for this study type. This report will not necessarily use all expressions listed below.

6.1. CLINICAL EXAMINATIONS

AE	= after exposure
a.m.	= ante meridiem (before noon)
anm	= animal
BE	= before exposure
d	= day
DE	= during exposure
d0	= post-exposure on exposure day
f / F	= female
g	= gram
h	= hour
m / M	= male
mm	= millimeter
N, No.	= number of animals
NAD	= nothing abnormal detected
NC	= not calculable
p.m.	= post meridiem (after noon)
SPF	= specific pathogen free
SD	= standard deviation
%	= per cent
-	= not detected

6.2. ANALYTICAL DATA AND EXPOSURE PARAMETERS

b	= intercept from linear regression
d	= diameter
EACD	= effective aerodynamic cutoff diameter
GSD	= Geometrical standard deviation
h	= hour
hPa	= 10 ² Pascal
INA 10	= Nose-only inhalation system for 10 animals
INA 20	= Nose-only inhalation system for 20 animals
IKA 02	= Whole-body inhalation system for 20 animals
L	= liter
L/min	= liter per minute
L/h	= liter per hour
ppm	= parts per million
m/s	= meter per second
m	slope of linear regression line (lnEACD versus probit of cumulative mass distribution)
mL	= milliliter
mL/h	= milliliter per hour
m ³ /h	= cubicmeter per hour
mg/L	= milligram per liter
mg/h	= milligram per hour
mg	= milligram
µm	= micrometer
MMAD	= mass median aerodynamic diameter 50%
Pa	= Pascal
r ²	= squared correlation coefficient of regression
RF	= backup particle filter (for german term "Restfilter")
SD, s	= standard deviation
V	= volume
V/V	= volume per volume
%	= per cent
°C	= degree Celsius
%RH	= per cent relative humidity
mAU	= milli Absorption Units
<wLOQ	= any values lower than the working limit of quantification

7. APPENDICES

APPENDIX 1.: LETHALITY LIST

APPENDIX 2.: SUMMARY - CLINICAL OBSERVATION

APPENDIX 3.: INDIVIDUAL SIGNS BY INTERVAL - CLINICAL OBSERVATION

APPENDIX 4.: INDIVIDUAL BODY WEIGHTS (GRAMS)

APPENDIX 5.: PATHOLOGY

APPENDIX 6.: CONCENTRATION MEASUREMENTS

APPENDIX 7.: PARTICLE SIZE ANALYSES

**APPENDIX 8.: CONCENTRATION CONTROL ANALYSIS OF BAS 684 03 H IN
ISOPROPANOL**

APPENDIX 9.: CERTIFICATE OF ANALYSIS 838916_1

APPENDIX 1.: LETHALITY LIST

No animals died during the study.

APPENDIX 2, Page: 1
28-Sep-2017 10:29
Ascentos™ 1.3

Study 13I0204/16I106
Acute inhalation study (LC50 or limit test), rat, 4 h
Summary - Clinical Observation
Sex: **Male** - Phase: **In-life**

	Expo 1 / M
Animals examined	N 5
Animals with signs	N 5
nose	% 100.0
encrusted	N 2
dead	% 40.0
sacrificed scheduled	N 5
respiration	% 100.0
intermittent	N 5
labored	% 100.0
abdominal	N 2
sounds	% 40.0
fur	N 1
piloerection	% 20.0
test item contaminated	N 4
normal	% 80.0
NAD	N 5
	% 100.0

day -1 -> 14
With unscheduled data

APPENDIX 2, Page: 2
28-Sep-2017 10:29
Ascentos™ 1.3

Study 13I0204/16I106
Acute inhalation study (LC50 or limit test), rat, 4 h
Summary - Clinical Observation
Sex: **Female** - Phase: **In-life**

		Expo 1 / F	
day -1 -> 14 With unscheduled data	Animals examined	N	5
	Animals with signs	N	5
		%	100.0
	dead	N	5
	sacrificed scheduled	%	100.0
	respiration	N	5
		%	100.0
	intermittent	N	5
		%	100.0
	sounds	N	5
		%	100.0
	fur	N	5
	test item contaminated	%	100.0
	normal	N	5
	NAD	%	100.0

Study 13I0204/16I106

Acute inhalation study (LC50 or limit test), rat, 4 h

Individual Signs By Interval - Clinical Observation

Sex: **Male** - Phase: **In-life**

Dose Group	Animal Number	Sign Type	Sign	Modifier	Remark	Day																				
						-1	0 [BE]	0 [h1]	0 [h2]	0 [h3]	0 [h4]	0 [AE]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0021		normal	NAD			1	1	1																		
		respiration	intermittent					1	1	1	1															
		fur	piloerection								1	1														
		fur	test item									1	1	1												
		respiration	labored		Grade: moderate								1	1												
		respiration	sounds										1	1												
0022		dead	sacrificed scheduled																							1
		normal	NAD			1	1	1																		1
		respiration	intermittent					1	1	1	1	1														1
		fur	test item									1														
		respiration	sounds										1	1	1	1										
		nose	encrusted		Color: red								1	1	1	1										
0023		dead	sacrificed scheduled																							1
		normal	NAD			1	1	1																		1
		respiration	intermittent					1	1	1	1	1	1	1	1											1
		fur	test item										1													
		respiration	contaminated																							
		dead	sacrificed scheduled																							
0024		normal	NAD			1	1	1																		1
		respiration	intermittent					1	1	1	1															1
		fur	test item									1	1	1												1
		fur	piloerection										1													1
		respiration	labored		Grade: moderate								1	1	1	1										1
		respiration	sounds										1	1	1	1	1									1
0025		respiration	labored		Grade: slight																					1
		dead	sacrificed scheduled																							1
		normal	NAD			1	1	1																		1
		respiration	intermittent					1	1	1	1															1
		fur	piloerection									1	1	1	1											1
		fur	test item										1	1	1	1										1
0025		fur	contaminated										1	1	1	1										1
		respiration	sounds										1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		respiration	abdominal										1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		nose	encrusted		Color: red																					1
		dead	sacrificed scheduled																							1

Study 13I0204/16I106

Acute inhalation study (LC50 or limit test), rat, 4 h
Individual Signs By Interval - Clinical Observation

Sex: **Female** - Phase: **In-life**

Dose Group	Animal Number	Sign Type	Sign	Modifier	Remark	Day																			
						-1	0 [BE]	0 [h1]	0 [h2]	0 [h3]	0 [h4]	0 [AE]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0026		normal	NAD			1	1	1										1	1	1	1	1	1	1	1
		respiration	intermittent																						
	fur	test item contaminated										1	1	1											
	respiration dead	sounds sacrificed scheduled										1	1	1	1	1									
0027		normal	NAD			1	1	1																	1
		respiration	intermittent						1	1	1	1	1						1	1	1	1	1	1	1
	fur	test item contaminated										1	1	1											
	respiration dead	sounds sacrificed scheduled										1	1	1	1	1									1
Expo 1 / F 0028		normal	NAD			1	1	1											1	1	1	1	1	1	1
		respiration	intermittent						1	1	1	1	1												
	fur	test item contaminated										1	1	1											
	respiration dead	sounds sacrificed scheduled										1	1	1	1	1									1
0029		normal	NAD			1	1	1												1	1	1	1	1	1
		respiration	intermittent						1	1	1	1	1												
	fur	test item contaminated										1	1												
	respiration dead	sounds sacrificed scheduled										1	1	1	1	1				1	1	1	1	1	1
0030		normal	NAD			1	1	1												1	1	1	1	1	1
		respiration	intermittent						1	1	1	1	1	1											
	fur	test item contaminated										1	1	1	1	1									
	respiration dead	sounds sacrificed scheduled										1	1	1	1	1	1								1

APPENDIX 4, Page: 1
28-Sep-2017 10:40
Ascentos™ 1.3

Study 13I0204/16I106

Acute inhalation study (LC50 or limit test), rat, 4 h
Individual Body Weights - BW / Body Weights [g]

Sex: **Male** - Phase: **In-life**

Dose Group	Animal Number	day -1	day 0	day 1	day 3	day 7	day 14
Expo 1 / M	0021	246.2	251.8	233.2	226.8	247.3	287.4
	0022	242.7	245.6	218.3	238.5	259.2	265.7
	0023	250.0	253.0	248.3	256.1	274.2	304.9
	0024	248.3	253.7	236.6	244.8	263.5	288.6
	0025	238.7	239.3	206.2	205.0	224.2	247.0
	Mean	245.2	248.7	228.5	234.2	253.7	278.7
	S.d.	4.5	6.1	16.4	19.5	19.1	22.6
	N	5	5	5	5	5	5

APPENDIX 4, Page: 2
28-Sep-2017 10:40
Ascentos™ 1.3

Study 13I0204/16I106

Acute inhalation study (LC50 or limit test), rat, 4 h
Individual Body Weights - BW / Body Weights [g]

Sex: **Female** - Phase: **In-life**

Dose Group	Animal Number	day -1	day 0	day 1	day 3	day 7	day 14
Expo 1 / F	0026	199.5	192.8	191.1	197.0	199.9	215.6
	0027	190.1	189.2	187.0	165.4	186.6	198.1
	0028	195.9	187.2	167.0	180.2	189.0	196.8
	0029	196.0	200.1	194.1	193.9	198.5	224.3
	0030	192.8	191.3	173.7	179.6	188.8	206.9
	Mean	194.9	192.1	182.6	183.2	192.6	208.3
	S.d.	3.6	4.9	11.7	12.7	6.2	11.7
	N	5	5	5	5	5	5

APPENDIX 5.: PATHOLOGY

Page 1 of 1

Test group 1

Animal No.:	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Findings										
Organs without particular findings	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

APPENDIX 6.: CONCENTRATION MEASUREMENTS

Page 1 of 1

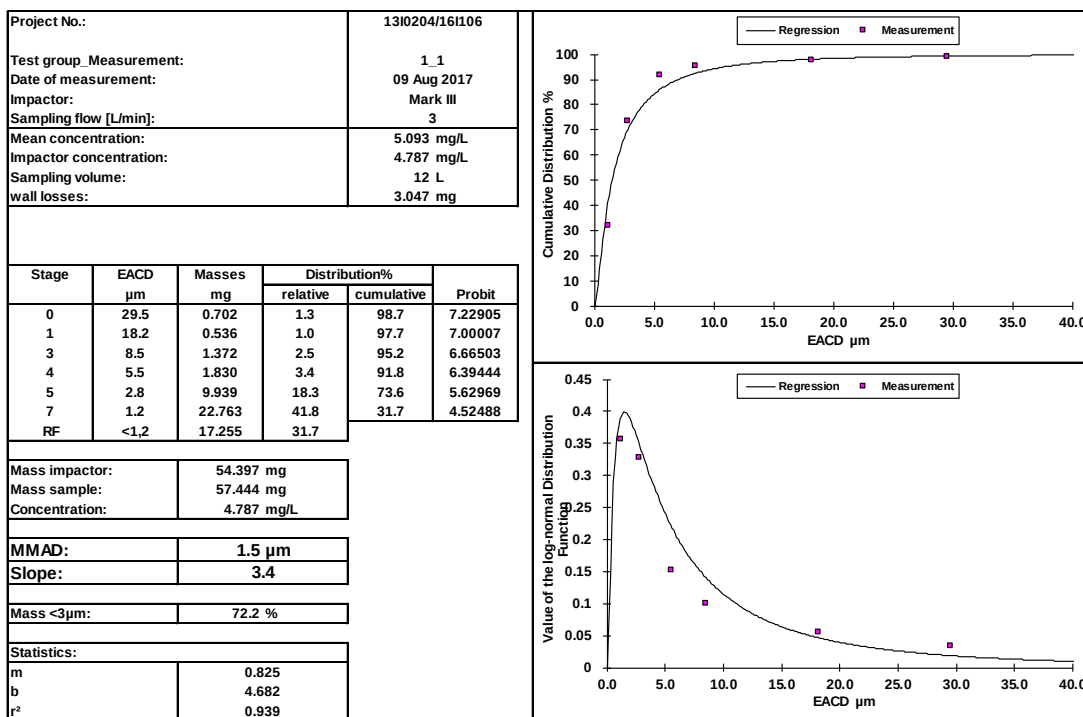
Test Group 1 (5.093 mg/L)

Sample No.	Real sample volume (L)	Analytical Amount (mg)	Atmospheric concentration (mg/L)
101	6.12	29.459	4.814
102	6.12	28.029	4.580
103	6.12	33.771	5.518
104	6.12	33.401	5.458
Mean	-	-	5.0925
Last fritted glass flask (sample 105)	24.48	<wLOQ	0.000
Mean + Last fritted glass flask	-	-	5.0925
Mean + Last fritted glass flask (rounded)	-	-	5.093
Standard deviation of the mean	-	-	0.467
Nominal concentration	-	-	21.7
106 (Absorption solvent)	-	<wLOQ	0.0

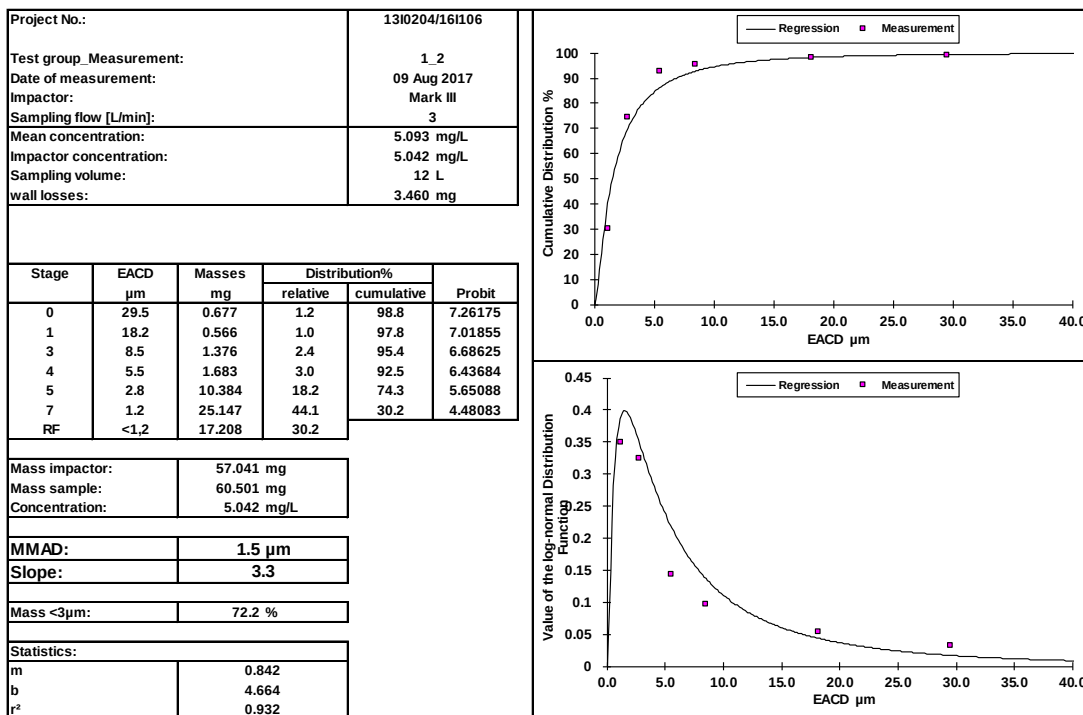
APPENDIX 7.: PARTICLE SIZE ANALYSES

Page 1 of 1

Test group 1 - Concentration 5.093 mg/L / Particle size analysis 1



Test group 1 - Concentration 5.093 mg/L / Particle size analysis 2



APPENDIX 8.: CONCENTRATION CONTROL ANALYSIS OF BAS 684 03 H IN ISOPROPANOL

1. PROJECT AND TEST SUBSTANCE INFORMATION

Project No.: 13I0204/16I106

Test item (= test substance): BAS 684 03 H

Batch No.: FD-170209-0001

2. SAMPLE DATA

2.1. CONCENTRATION CONTROL ANALYSIS

Absorption solvent: Isopropanol

Storage conditions of the
samples until analysis: Ambient temperature

3. MATERIAL AND METHODS

3.1. SAMPLE PREPARATION AND ANALYSIS

The sample preparation and analysis of the test substance was carried out according to the valid control procedures 16/0204_01-01.

A detailed description of the control procedure is given in the appendix of this report.

3.2. LIST OF DEVIATIONS

3.2.1. List of deviations from the control procedure

There were no deviations from the described control procedure 16/0204_01-01.

4. RESULTS AND DISCUSSION

4.1. CONCENTRATION CONTROL ANALYSIS

The results obtained for the concentration control analysis of BAS 684 03 H in isopropanol are summarized in the following table:

The working limit of quantification (LoQ), for which an adequate precision of the analytical method is given, was approximately 0.1 mg/100 mL.

The sample Nos. 101 – 105 are the No. of the atmospheric concentration measurements.

The sample No. 106 is the absorption solvent.

The sample Nos. I101 – I116 are the No. of the particle size measurements.

Date of sample preparation:	09 Aug 2017
Date of sampling:	09 Aug 2017
Date of receipt sample:	09 Aug 2017
Starting date of analytical determination:	09 Aug 2017

Name	Amount
	mg/ 100mL
101	29.459
102	28.029
103	33.771
104	33.401
105	n.a.
106	n.a.
I101	6.093
I102	1.404
I103	1.072
I104	2.743
I105	3.660
I106	19.878
I107	45.526
I108	34.509
I109	6.920
I110	1.354
I111	1.131
I112	2.751
I113	3.365
I114	20.768
I115	50.294
I116	34.415

n.a.: abbreviation for "not assigned". This term is used by the chromatography system as default for any values lower than the working limit of quantification (<LOQ)

Figures of the calibration curve and examples of chromatograms will follow within this report.

Figure 1: Chromatogram of absorption solvent sample 106 (measured on 10 Aug 2017)

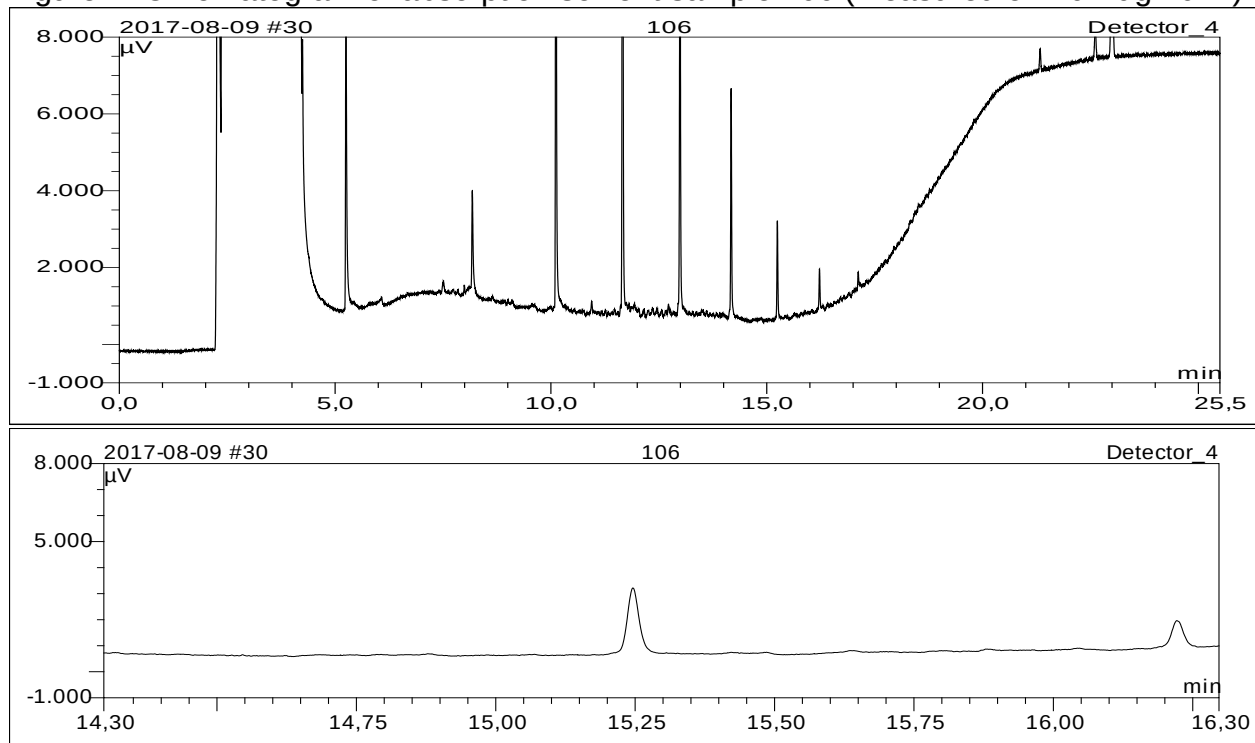


Figure 2: Chromatogram of calibration solution 1 (0.1044 mg/100 mL, measured on 09 Aug 2017)

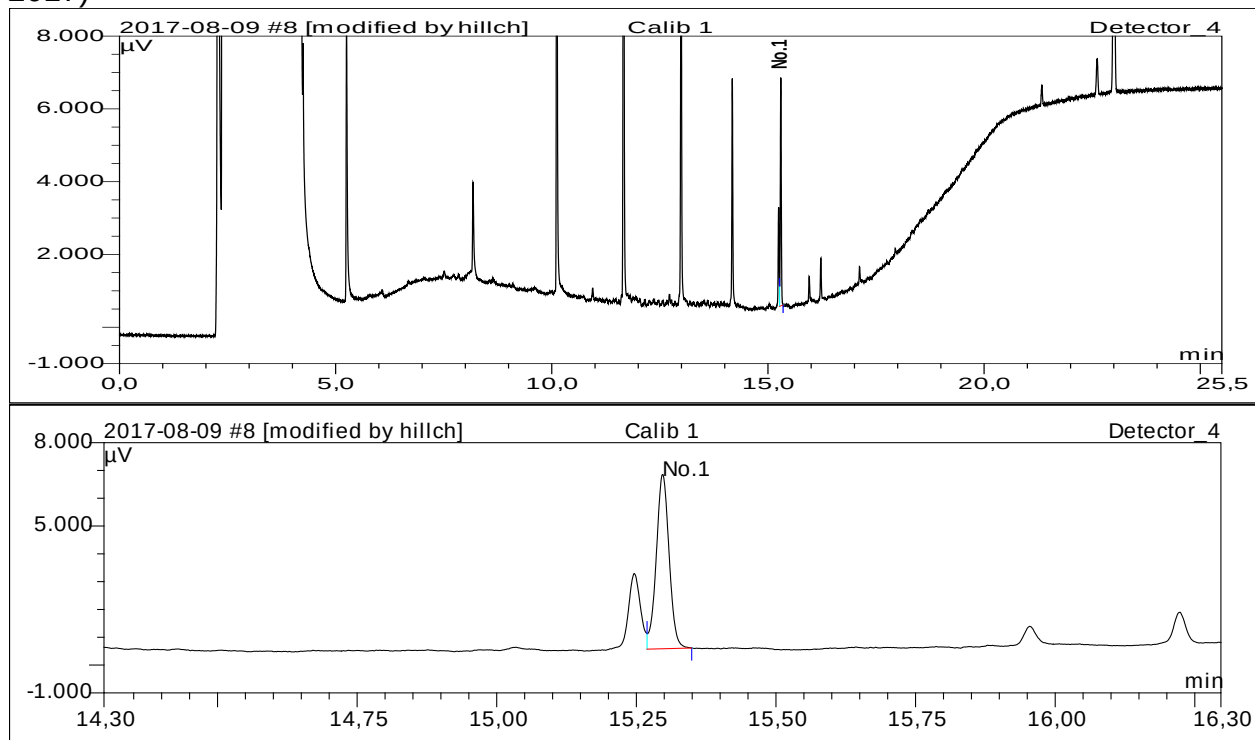


Figure 3: Chromatogram of sample 101 (measured on 09 Aug 2017)

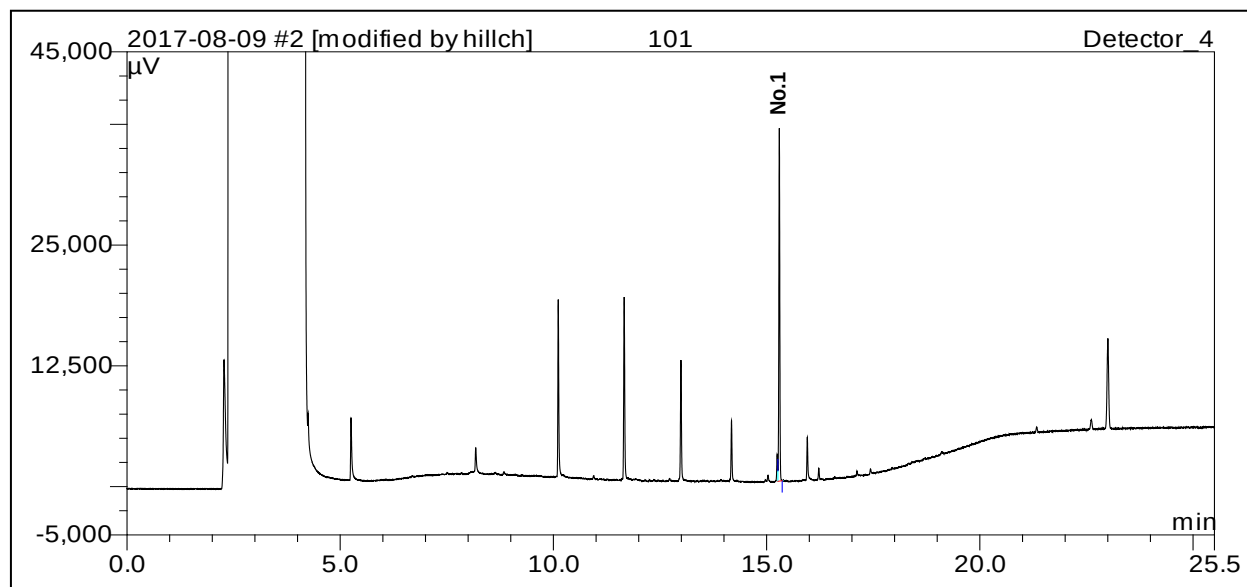
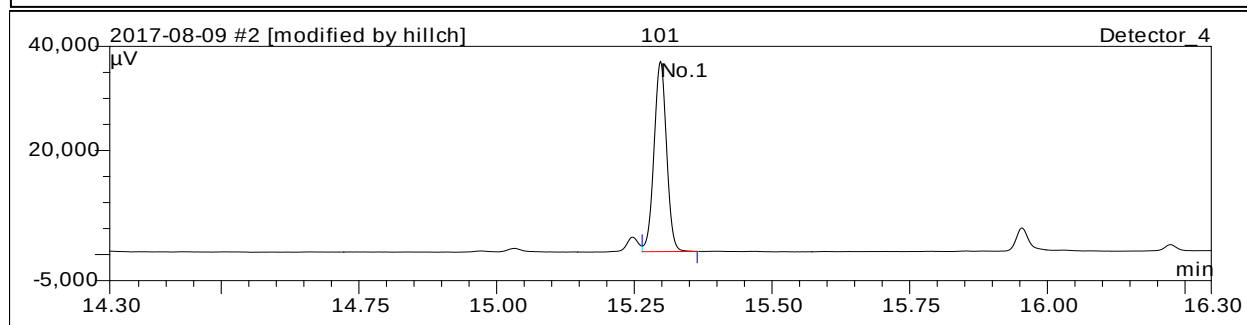
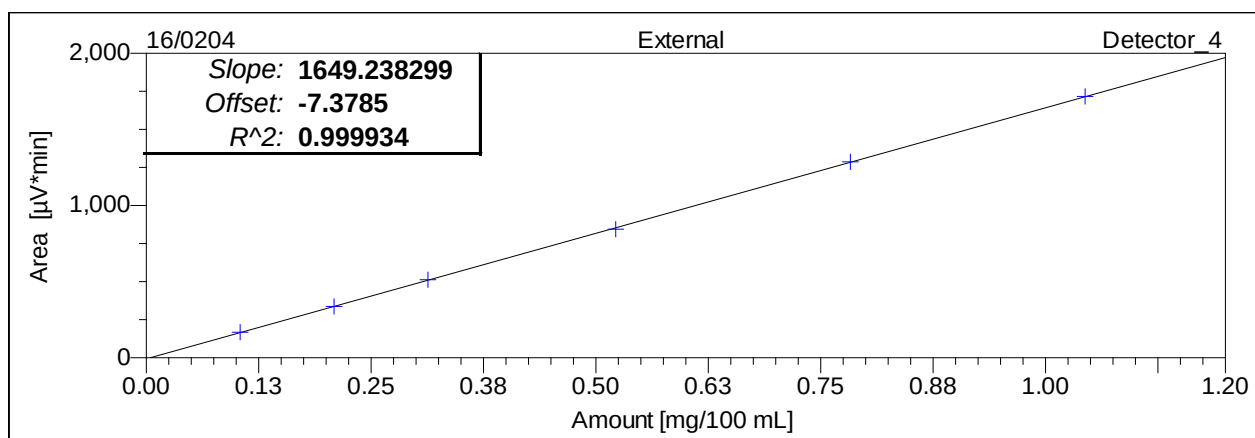


Figure 4: Calibration curve (measured on 09 Aug 2017, Concentration range 0.1044 – 1.0440 mg/100 mL)



5. APPENDIX**5.1. CONTROL PROCEDURE 16/0204_01-01**

BASF SE
Test Facility
Experimental Toxicology and Ecology / Analytical Chemistry

**CONTROL TEST**

Test substance number: 16/0204	No.: 16/0204_01-01
Name of test substance: BAS 684 03 H	Effective from: 07 Aug 2017
Control procedure: Content (GC) / Isopropanol	Page 1 of 9

Technique	GC
System:	Shimadzu 2010 with auto sampler, FID, Dionex Chromeleon-Software (Dionex), or equivalent system
Column:	Length: 30 m Inner diameter: 0.32 mm Film thickness: 0.25 µm
Stationary phase:	Optima Delta 3 Macherey - Nagel or equivalent
Injector temperature	300 °C
Splitless:	For Shimadzu: Purge Time: 0.50 min Split Ratio: 20 For Agilent: Purge Time: 0.50 min Purge Flow: 20 mL/min
Temperature program:	Initial temperature: 50 °C Hold time: 4 min Temperature rate: 20 °C/min to 340 °C Hold time: 3 min
Injection volume:	1.0 µL
Constant flow	1.4 mL/min
Carrier gas:	Helium
Detector:	FID
Detector temperature:	350 °C
Run time:	Approximately 25.5 min

BASF SE
Test Facility
Experimental Toxicology and Ecology / Analytical Chemistry



CONTROL TEST

Test substance number: 16/0204

No.: 16/0204_01-01

Name of test substance: BAS 684 03 H

Effective from: 07 Aug 2017

Control procedure: Content (GC) / Isopropanol

Page 2 of 9

Absorption solvent: Isopropanol

Sample solution: The clear sample solutions are used directly without any further sample preparation.

The cloudy sample solutions containing quartz wool plugs are filtered (cellulose filter, 0.2 µm) prior GC analysis.

The samples can be injected directly.

ATTENTION:

Plastic pipettes can be used but the use of disposable plastic pipettes and dispensing bottles should be avoided.

ATTENTION:

The cap of each glass vial should only be pierced once to prevent contamination of the sample by, for example, a pre-pierced septum.

NOTE: If the amount of test substance in the sample solution is outside the calibration range (calibration solutions 1 – 6), an adequate dilution step with absorption solvent has to be performed to reach the described concentration range.

Matrix solution:

The preparation of the matrix solution has to be performed according to the procedure described for sample solution preparation.

The matrix solution should represent the sample with the lowest test substance concentration.

BASF SE
Test Facility
Experimental Toxicology and Ecology / Analytical Chemistry



CONTROL TEST

Test substance number: 16/0204	No.: 16/0204_01-01
Name of test substance: BAS 684 03 H	Effective from: 07 Aug 2017
Control procedure: Content (GC) / Isopropanol	Page 3 of 9

Stock solution ①: Approximately 50 mg (+/- 10 %) test substance is dissolved to a final volume of 100 mL with absorption solvent (50 mg/100 mL).

Dilution of stock solution ②:
0.1 mL of stock solution ① diluted with absorption solvent to 1 mL (5 mg/100 mL).

Calibration solution 1: 0.02 mL stock solution ② is diluted with matrix solution to 1 mL (0.1 mg/100 mL).

Calibration solution 2: 0.04 mL stock solution ② is diluted with matrix solution to 1 mL (0.2 mg/100 mL).

Calibration solution 3: 0.06 mL stock solution ② is diluted with matrix solution to 1 mL (0.3 mg/100 mL).

Calibration solution 4: 0.10 mL stock solution ② is diluted with matrix solution to 1 mL (0.5 mg/100 mL).

Calibration solution 5: 0.15 mL stock solution ② is diluted with matrix solution to 1 mL (0.75 mg/100 mL).

Calibration solution 6: 0.20 mL stock solution ② is diluted with matrix solution to 1 mL (1.0 mg/100 mL).

The concentrations of the solutions above are absolute, the used volumes can be changed.

System-suitability solution:

System-suitability solution is prepared with a second independent weighing according to calibration solution 3 (0.3 mg/100 mL)

Procedure

After conditioning the GC system, sample solutions, matrix solution, calibration solutions and system-suitability solution are injected according to the sequence described in the raw data. All solutions are injected at least once.

BASF SE
Test Facility
Experimental Toxicology and Ecology / Analytical Chemistry



CONTROL TEST

Test substance number: 16/0204

No.: 16/0204_01-01

Name of test substance: BAS 684 03 H

Effective from: 07 Aug 2017

Control procedure: Content (GC) / Isopropanol

Page 4 of 9

Retention time:

Active ingredient 1 / AI1: Cinmethylin (BAS 684 H):
Approximately 15 min

System suitability:

The calculated content of the system-suitability solution has to be in the range from 95 % to 105 %.

The coefficient of determination (R^2) has to be ≥ 0.990 . If the correlation coefficient (R) is used, this value has to be ≥ 0.995 .

Calculation:

The concentration control measurements are based on external calibration (calibration solutions 1 – 6).

Content calculation is performed electronically. (e.g. Dionex Chromeleon – Software, Microsoft Excel). Basic formulas for calculations are described below (e.g. Dionex Chromeleon – Software)

BASF SE

Test Facility
Experimental Toxicology and Ecology / Analytical Chemistry


We create chemistry

CONTROL TEST

Test substance number: 16/0204

No.: 16/0204_01-01

Name of test substance: BAS 684 03 H

Effective from: 07 Aug 2017

Control procedure: Content (GC) / Isopropanol

Page 5 of 9

Formulas:
Calibration curve

$$Y = a \cdot x + b$$

a = slope of calibration curve

b = intercept

x = concentration

Analysed concentration (C_A)

$$C_A = \frac{(Y - b)}{a} \cdot \frac{V \cdot d}{w}$$

or

$$C_A = \frac{(Y - b)}{a} \cdot \frac{V \cdot d}{v}$$

w = weight sample

V = final sample volume

d = dilution factor

v = volume sample

V = final sample volume

d = dilution factor

Control chart Basic Validation:

Selectivity	Linearity	Accuracy	LoQ	Stability	Carry over
Passed	Passed	Passed	0.12 mg/100 mL	-	No carry over

BASF SE
Test Facility
Experimental Toxicology and Ecology / Analytical Chemistry



CONTROL TEST

Test substance number: 16/0204

No.: 16/0204_01-01

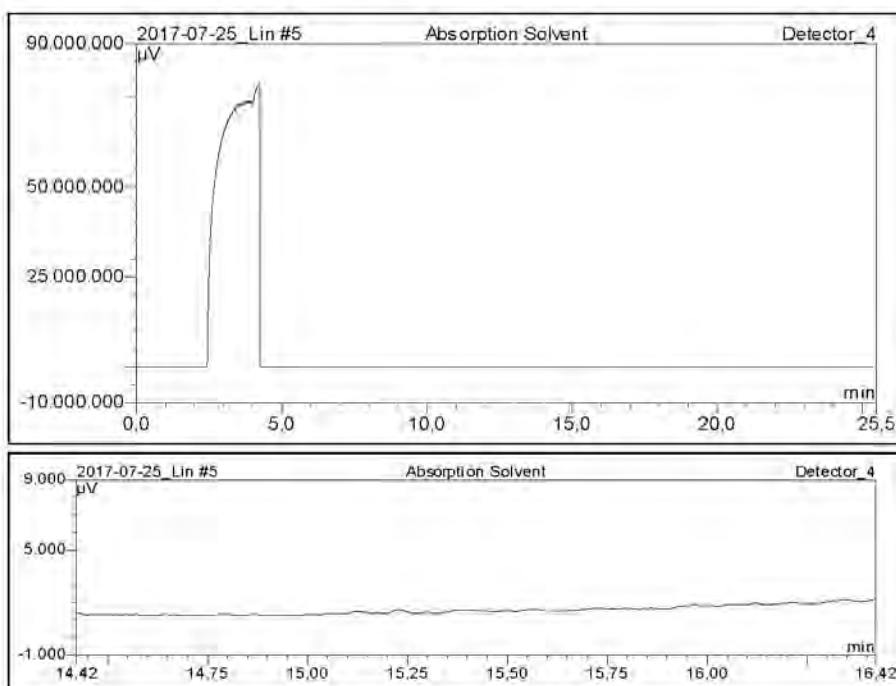
Name of test substance: BAS 684 03 H

Effective from: 07 Aug 2017

Control procedure: Content (GC) / Isopropanol

Page 6 of 9

Figure 1.1: Example chromatogram absorption solvent (25 Jul 2017, Project no.: 13I0204/16I106) for illustration



BASF SE
Test Facility
Experimental Toxicology and Ecology / Analytical Chemistry

**CONTROL TEST**

Test substance number: 16/0204

No.: 16/0204_01-01

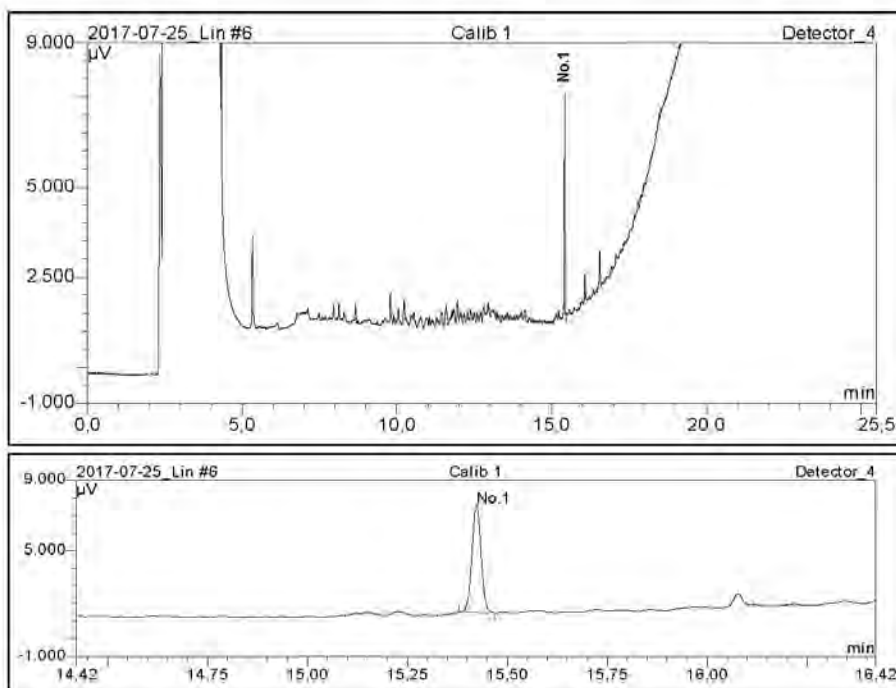
Name of test substance: BAS 684 03 H

Effective from: 07 Aug 2017

Control procedure: Content (GC) / Isopropanol

Page 7 of 9

Figure 1.2: Example chromatogram calibration solution (25 Jul 2017, Project no.: 13I0204/16I106) for illustration



BASF SETest Facility
Experimental Toxicology and Ecology / Analytical Chemistry**CONTROL TEST**

Test substance number: 16/0204

No.: 16/0204_01-01

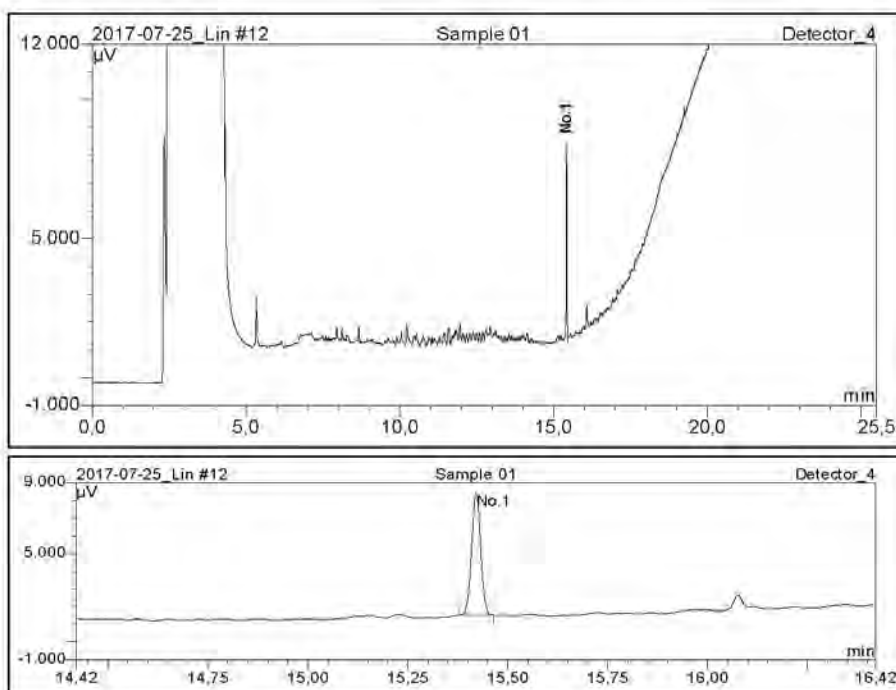
Name of test substance: BAS 684 03 H

Effective from: 07 Aug 2017

Control procedure: Content (GC) / Isopropanol

Page 8 of 9

Figure 1.3: Example chromatogram LoQ (Sample 01, 25 Jul 2017, Project no.: 13I0204/16I106) for illustration



BASF SE
Test Facility
Experimental Toxicology and Ecology / Analytical Chemistry



CONTROL TEST

Test substance number: 16/0204

No.: 16/0204_01-01

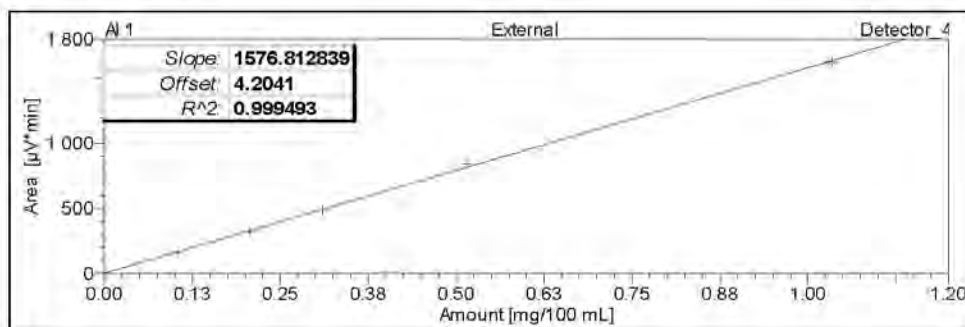
Name of test substance: BAS 684 03 H

Effective from: 07 Aug 2017

Control procedure: Content (GC) / Isopropanol

Page 9 of 9

Figure 1.4: Example calibration curve for active ingredient 1 (25 Jul 2017, Project no.: 13I0204/16I106) for illustration



APPENDIX 9.: CERTIFICATE OF ANALYSIS 838916_1

Page 1 of 1

1610204-3

BASF SE

APR/DP - Product Characterization & Performance Management

BASF SE - Crop Protection - Speyerer Strasse 2, D-67117 Limburgerhof, Germany

05.05.17

Certificate of Analysis

BAS-No. : BAS 684 03 H **Batch No. :** FD-170209-0001
EXPBAS-No. : 684 AL H (former Code No.)
Formulation Type : EC **Date of Production :** Mar 15, 2017
Date of Initial Analysis : Mar 24, 2017 **Study Code :** 838916_1

Ingredient		Nominal content	Analyzed content	Determination by
Name/Reg.No.	BAS Code			
Cinmethylin	BAS 684 H	750.0 g/L	741.0 g/L	GC

The results are within the FAO tolerances for plant protection products. (Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides - November 2010 second revision of the First Edition, Rome, 2010).

Density (20°C) : 1.001 g/cm³

Homogeneity : given

Additional Information

Storage Advice: keep at room temperature (typically +25°C) or cooler

Expiration Date: May 01, 2018

Recipients should ensure that the label information on the corresponding substance container(s) correspond(s) with that on this Certificate of Analysis

Study Director : Barth, Julia

Study Completion Date : March 30, 2017

Issued on : May 05, 2017

Issued by :

