



Memorandum

Date: DEC 29 2003 5 14 1 '04 JAN 16 P1:51

From: Consumer Safety Officer, Division of Dietary Supplement Programs, Office of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements, HFS-810

Subject: 75-Day Premarket Notification of New Dietary Ingredients

To: Dockets Management Branch, HFA-305

Subject of the Notification: Fructose 1,6 Diphosphate

Firm: AHD International, LLC

Date Received by FDA: April 18, 2003

90-Day Date: July 19, 2003

In accordance with the requirements of section 413(a) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, the attached 75-day premarket notification and related correspondence for the aforementioned substance should be placed on public display in docket number 95S-0316 as soon possible since it is past the 90-day date. Thank you for your assistance.

Victoria Lubich

955-0316

RPT188



MAY 23 2003

John Alkire
President
AHD International, LLC
3340 Peachtree Road North East, Suite 2310
Atlanta, Georgia 30326

Dear Mr. Alkire:

This is to inform you that the notification dated February 19 and amended on April 14, 2003, you submitted pursuant to 21 U.S.C. 350b(a)(2)(section 413(a)(2) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act)) was filed by the Food and Drug Administration (FDA) on April 18, 2003. Your notification identified the substance fructose 1,6 diphosphate as the substance that you intend to market as a new dietary ingredient.

Your notification states that, under the recommended serving and conditions of use, the supplements will be a water-soluble powder. Suggested servings will be 2 grams once a day with no specific limitations on duration of use. You further state that the product is not recommended to pregnant or lactating women and to children under 12 years of age. A suggested purpose for use is stated as being particularly suitable for people performing strenuous muscular efforts.

The term "dietary supplement" is defined in the Act, as amended by the Dietary Supplement Health and Education Act of 1994, as a product (other than tobacco) intended to supplement the diet that bears or contains a vitamin, a mineral, a herb or other botanical, an amino acid, a dietary substance for use by man to supplement the diet by increasing the total dietary intake, or a concentrate, metabolite, constituent, extract, or combination of any of the above ingredients (21 U.S.C. 321(ff)(1)). Moreover, to be a dietary supplement, a product must be intended for ingestion in a form described in 21 U.S.C. 350(c)(1)(B)(i) or comply with 21 U.S.C. 350(c)(1)(B)(ii), must not be represented as conventional food or as a sole item of a meal or the diet, and must be labeled as a dietary supplement (21 U.S.C. 321(ff)(2)).

The definition excludes an article that is authorized for investigation as a new drug, antibiotic, or biological for which substantial clinical investigations have been instituted and for which the existence of such investigations has been made public, which was not before such authorization, marketed as a dietary supplement or as a food (21 U.S.C. 321(ff)(3)(B)).

Fructose 1,6 diphosphate is excluded from the definition of "dietary supplement" under 21 U.S.C. 321(ff)(3)(B). Fructose 1,6 diphosphate is an article authorized for investigation as a drug for which substantial clinical investigations have been instituted in the United States,

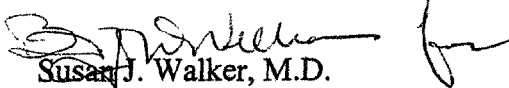
and the investigations have been made public, and which was not before such authorization marketed as a dietary supplement or as a food.

A product containing fructose 1,6 diphosphate that is intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of a disease or is intended to affect the structure or function of the body is a drug as described in 21 U.S.C. 321(g)(1). Such a product is also a new drug, as defined in 21 U.S.C. 321(p) which requires FDA approval under 21 U.S.C. 355(a) prior to marketing. The marketing of new drugs without an approved new drug application is prohibited under 21 U.S.C. 331(d).

Your notification will be kept confidential for 90 days after the filing date of April 18, 2003. After the 90-day date, the notification will be placed on public display at FDA's Docket Management Branch in docket number 95S-0316. Prior to that date, you may wish to identify in writing specifically what information you believe is proprietary, trade secret or otherwise confidential for FDA's consideration.

If you have any questions concerning this matter, please contact Victoria Lutwak at (301) 436-2375.

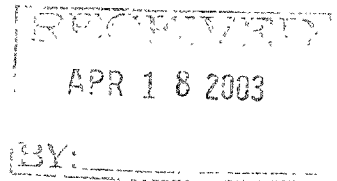
Sincerely yours,


Susan J. Walker, M.D.
Acting Division Director
Division of Dietary Supplement Programs
Office of Nutritional Products, Labeling
and Dietary Supplements
Center for Food Safety
and Applied Nutrition



INTERNATIONAL, LLC

3340 PEACHTREE ROAD NE, SUITE 2310
ATLANTA, GA 30326
PHONE: 404-233-4022 * FAX: 404-233-4041



April 14, 2003

Division of Standards and Labeling Regulations
Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements (HFS-820)
Center for Food Safety and Applied Nutrition
Food and Drug Administration
5100 Paint Branch Parkway
College Park, MD 20740-3835

Dear Vickey,

Per our phone conversation last Thursday, please find the enclosed documents that were missing from our Fructose 1,6 Diphosphate pre-market notification, tracking # 83643.

Enclosed Documents:

- Section 4, Attachment 1
- Section 4, Attachment 2, Vol. I (2 copies)
- Section 4, Attachment 3, Volume I
- Section 4, Attachment 3, Volume II

This should complete the required information. Please confirm receipt of this information and contact us as soon as possible if any other material is needed.

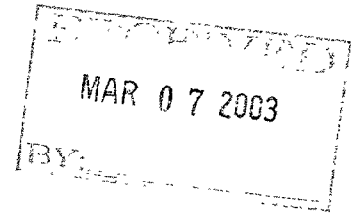
Best Regards,

A handwritten signature in cursive script that reads 'Virginia Newton'.
Virginia Newton



INTERNATIONAL, LLC

3340 PEACHTREE ROAD NE, SUITE 2310
ATLANTA, GA 30326
PHONE: 404-233-4022 * FAX: 404-233-4041



February 19, 2003

Division of Standards and Labeling Regulations
Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements (HFS-820)
Center for Food Safety and Applied Nutrition
Food and Drug Administration
5100 Paint Branch Parkway
College Park, MD 20740-3835

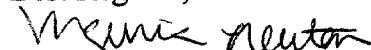
Dear Sir or Madam,

Please find the enclosed cover letters along with 3 copies of clinical data for AHD International's Premarket notification for New dietary ingredient, Fructose 1,6 Diphosphate.

Please note that this we previously submitted this product on June 12, 2002, but withdrew on August 22, 2002. We had delays getting the required information from our manufacturer and did not want to exceed our 75 day deadline.

Please contact me if any additional information is required.

Best Regards,


Virginia Newton



INTERNATIONAL, LLC

3340 PEACHTREE ROAD NE, SUITE 2310
ATLANTA, GA 30326
PHONE: 404-233-4026 * FAX: 404-233-4041

February 19, 2003

Office of Special Nutritionals
Center for Food and Safety and Applied Nutrition
Food and Drug Administration
200 C Street SW
Washington DC 20204

Re: Submission of 75-Day Premarket Notification for New Dietary Ingredient

Dear Sir or Madam:

In accordance with the requirements of section 8 of the Dietary Supplement Health and Education Act, AHD International is notifying the Food and Drug Administration that it will be marketing Fructose 1,6 Diphosphate as a new dietary ingredient.

We take this action with the understanding the AHD International will not market this product for a period of at least 75 days after the FDA receipt of this notification.

Company Name and Address of Distributor:

AHD International, LLC
3340 Peachtree Road, Suite 2310
Atlanta, GA 30326

Ingredient Name:

Fructose 1,6 Diphosphate

Description:

The new dietary ingredient Fructose 1,6 Diphosphate (FDP) in a suitable salt form, is a naturally occurring compound. That has been used in Europe and China for over 20 years.

Suggested Use as a Dietary Ingredient:

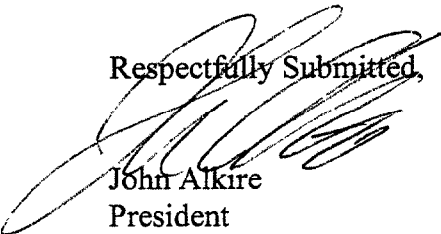
Dosage: 2 Grams
Dose(s) per day: One
Oral Form: water-soluble powder

History of Use/ Evidence of Safety:

Studies have shown that there is no negative data connected to prolonged use. The product is particularly suitable for people performing strenuous muscular efforts. Although no evident side effects are reported, the product is not recommended to pregnant or lactating women and to children under 12 years of age.

Studies show that FDP is extremely safe. Please see the enclosed safety data.

Respectfully Submitted,



John Alkire
President
AHD International, LLC

Section 4)

Attachment no. 1

IRFI S.p.A.

Toxicology Dept.:

ESAFOSFINA: Acute Toxicity in Mice and Rats.

Internal Report, May 5, 1987



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

4. Nov. 1988

ESAFOSFINA

ACUTE TOXICITY IN MICE AND RATS

PHARMACOTOXICOLOGICAL DEPARTMENT
I.R.F.I.
VIA MOROLESE 87 FERENTINO (FR)
I T A L Y

RESEARCH DIRECTOR
R. SCURI



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morelese
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

1.

ACUTE TOXICITY

Swiss mice (CD-1) and Wistar rats (CD WR-L) of both sexes with a respectively body weight of 18 - 20 g and 100 - 110 g were used.

All animals came from the same breeding (Charles River - Calco Italy): the animals were kept before and during the experiment under constant environmental conditions (temp. $22^{\circ}\text{C} \pm 1$, relative humidity 55-60% ± 5 , light/dark cycles of 12 hours) and were fed with balanced fodder in pellets (Italiana Mangimi Settimo Milanese) with free access to water.

The animals treated by oral route (gavage) fasted the night before the experiment (about 18 hours) with free access to water.

The drug was dissolved in bidistilled water in different concentrations (minimum 7,5%, maximum 60%) accordingly to the used doses, in way to administer always a constant volume of 10 ml/kg.

The animals divided in groups of 5 each, were kept in transparent cages of makrolon (Tecniplast) and were observed during 14 days after the treatment.

During the observation period both the clinical symptomatology and the mortality were registered.

At the end of the observation time of 14 days the value of the DL_{50} was calculated with the Reed-Muench method. (Amer. J. Hyg. 27, 493, 1938).

The experimental data were elaborated by a Personal Computer IBM Mod. AT.

The drug was administered intravenously by the caudal vein.

The dead animals were macroscopically examined by necropsy and on liver, hearth, spleen, lungs and brain, were also carried out histological and microscopical exams.

For the experiments was used Esafosfina*, batch P6 256A.

* Esafosfina: Fructose-1,6-diphosphate



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Moroiese. 8
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

2.

DIET COMPOSITION

NUTRITIONAL COMPONENTS

- humidity	12.4 %
- raw protein	21.3 %
- raw lipids	3.7 %
- raw fibre	6.2 %
- ashes	7.35%
- non nitrogen extracts	61.45%
- calcium	0.92%
- phosphorus	0.84%

CONTAMINANTS

- organic chloro pesticides	0.005 mg/kg
- phosphoric esters	0.005 mg/kg
- microtoxin	0.05 mg/kg

ESTROGEN ACTIVITY

negative

HEAVY METALS

- cadmium	0.005 mg/kg
- arsenic	0.005 mg/kg
- lead	0.9 mg/kg
- mercury	0.005 mg/kg
-selenium	0.140 mg/kg



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede. Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via M
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 3448

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

1) MOUSE

INTRAVENOUS TREATMENT

TABLE N° 1

ESAFOSFINA - Acute toxicity - in male mice
Administration by intravenous route

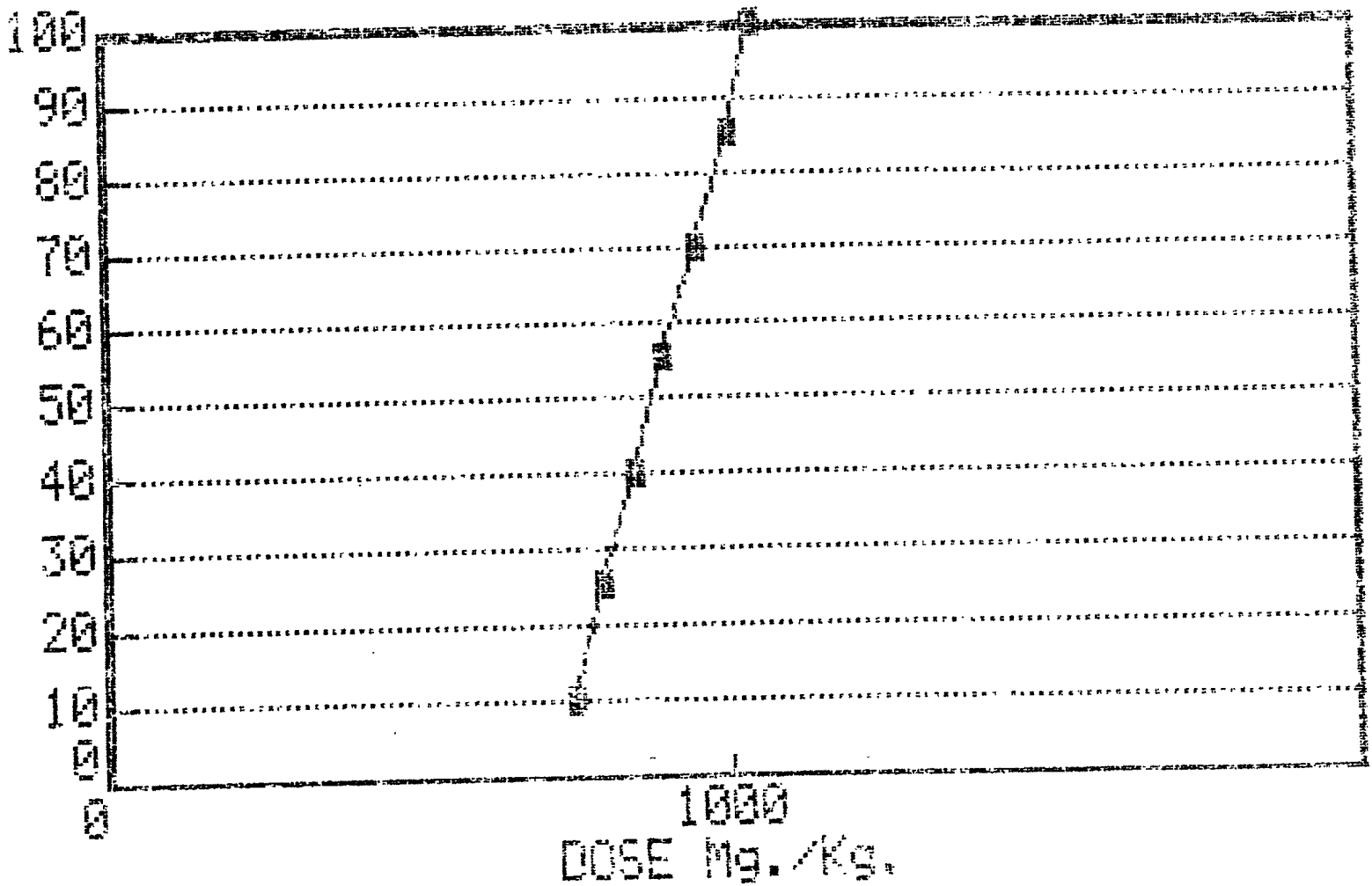
DRUG	DOSE mg/kg	DEAD ANIMALS/ TREATED ANIMALS	LD ₅₀ mg/kg	CONFIDENCE LIMITS (P = 0.05)
ESAFOSFINA	750	0/10	874.501	837.178
	800	3/10		
	850	5/10		913.487
	900	6/10		
	950	7/10		
	1000	8/10		
	1050	10/10		

TABLE N° 2

ESAFOSFINA - Acute toxicity - in female mice
Administration by intravenous route

DRUG	DOSE mg/kg	DEAD ANIMALS/ TREATED ANIMALS	LD ₅₀ mg/kg	CONFIDENCE LIMITS (P = 0.05)
ESAFOSFINA	750	0/10	874.501	837.178
	800	3/10		
	850	5/10		913.487
	900	6/10		
	950	7/10		
	1000	8/10		
	1050	10/10		

ACUTE TOXICITY IN M/F MICE I.V ADMIN.



■ Grafico A M/F



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.
CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

Sede: Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Mor
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Teletax (0775) 34483



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Mo
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanita del 19/12/1986

A) CLINICAL SYMPTOMATOLOGY

a.1)	<u>MALE</u>	<u>MICE</u>	
	750	mg/kg	No toxic symptomatology.
	800	" "	Light sedation in all animals with return to the normality after 5 hours from the beginning of the treatment.
	850	" "	Like above with return to the normality within 24 hours from the beginning of the treatment.
	900/950	" "	No toxic symptomatology.
	1000	" "	Sedation in all animals; the survived animals return to the normality between 24 and 48 hours from the beginning of the treatment.
	1050	" "	Deep sedation in all animals before death.
a.2)	<u>FEMALE</u>	<u>MICE</u>	
	750/1050	mg/kg	The same symptomatology found in animals male sex.

B) MORTALITY

b.1)	<u>MALE</u>	<u>MICE</u>	
	750	mg/kg	No mortality.
	800	" "	3/10 dead animals in the first hour after the treatment.
	850	" "	5/10 dead animals in the first hour after the treatment.
	900	" "	6/10 dead animals in the first hour after the treatment.
	950	" "	7/10 dead animals in the first hour after the treatment.
	1000	" "	8/10 dead animals in the first hour after the treatment.
	1050	" "	10/10 dead animals in the first hour after the treatment.



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morc
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

6.

b.2) FEMALE MICE

The time of mortality and the number of dead animals were the same as those of male animals.

c) MACRO AND MICROSCOPIC ANATOMIC/HISTOLOGIC EXAMS

No lesions or pathologic modifications in the organs were noted, due to the pharmacological treatment.

A handwritten signature in the bottom right corner of the page, appearing to be 'D. Scuri'.



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede. Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Moro
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M/F mice I.V. ad
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 7

VALORI SPERIMENTALI:

1.	750.000	10.000	.000
2.	800.000	10.000	3.000
3.	850.000	10.000	5.000
4.	900.000	10.000	6.000
5.	950.000	10.000	7.000
6.	1000.000	10.000	8.000
7.	1050.000	10.000	10.000



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento, 03013 FERENTINO (FR) Via M
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M/F mice I.V. ad
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 7

PERCENTUALI:

	Dose	Trattati	Esiti	Perc.
1	750.0000	10	0	0.00 %
2	800.0000	10	3	30.00 %
3	850.0000	10	5	50.00 %
4	900.0000	10	6	60.00 %
5	950.0000	10	7	70.00 %
6	1000.0000	10	8	80.00 %
7	1050.0000	10	10	100.00 %

IRFI Ferent



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede.Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Moro
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

9.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M/F mice I.V ad
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 7

RISULTATI DELLA STATISTICA:

dl 50	=	874.501
Errore Standard	=	.978
Limiti al 95%	- inf. :	837.179
	- sup. :	913.487

IRFI Ferenti



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Mo
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

10

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M/F mice I.V ad
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 7

VALORI SPERIMENTALI:

1.	750.000	.000
2.	800.000	30.000
3.	850.000	50.000
4.	900.000	60.000
5.	950.000	70.000
6.	1000.000	80.000
7.	1050.000	100.000



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morole
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M/F mice I.V. adr
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 7

INTERPOLAZIONE VALORI ATTESI:

	X oss.	Y oss.	Y att.	Diff.	Dif
1	750.0000	0.0000	10.7140	-10.7140	0.0
2	800.0000	30.0000	25.7140	4.2860	14.2
3	850.0000	50.0000	40.7140	9.2860	18.5
4	900.0000	60.0000	55.7140	4.2860	7.1
5	950.0000	70.0000	70.7140	-0.7140	-1.0
6	1000.0000	80.0000	85.7140	-5.7140	-7.1
7	1050.0000	100.0000	100.7140	-0.7140	-0.7



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Mor
Tel (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M/F mice I.V a
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 7

RISULTATI DELLA STATISTICA:

Media	:	X=	900.000	Y=	50
Varianza	:	X=	11666.667	Y=	1085
Deviazione Standard	:	X=	108.012	Y=	33
Errore Standard	:	X=	40.825	Y=	12

Covarianza= 2500.000 Coeff. correlazione=

Slope= .300 Intep= 214.286 Angolo= 14

>>> Retta : Y = .300 X - 214.286



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morok
Tel. (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

13

2) RAT

INTRAVENOUS TREATMENT

TABLE N° 3

ESAFOSFINA - Acute toxicity - in male rats
Administration by intravenous route

DRUG	DOSE mg/kg	DEAD ANIMALS/ TREATED ANIMALS	LD ₅₀ mg/kg	CONFIDENCE LIMITS (P = 0.05)
ESAFOSFINA	900	0/10	1159.563	1093.332 1229.806
	1000	1/10		
	1100	4/10		
	1200	6/10		
	1300	8/10		
	1500	10/10		

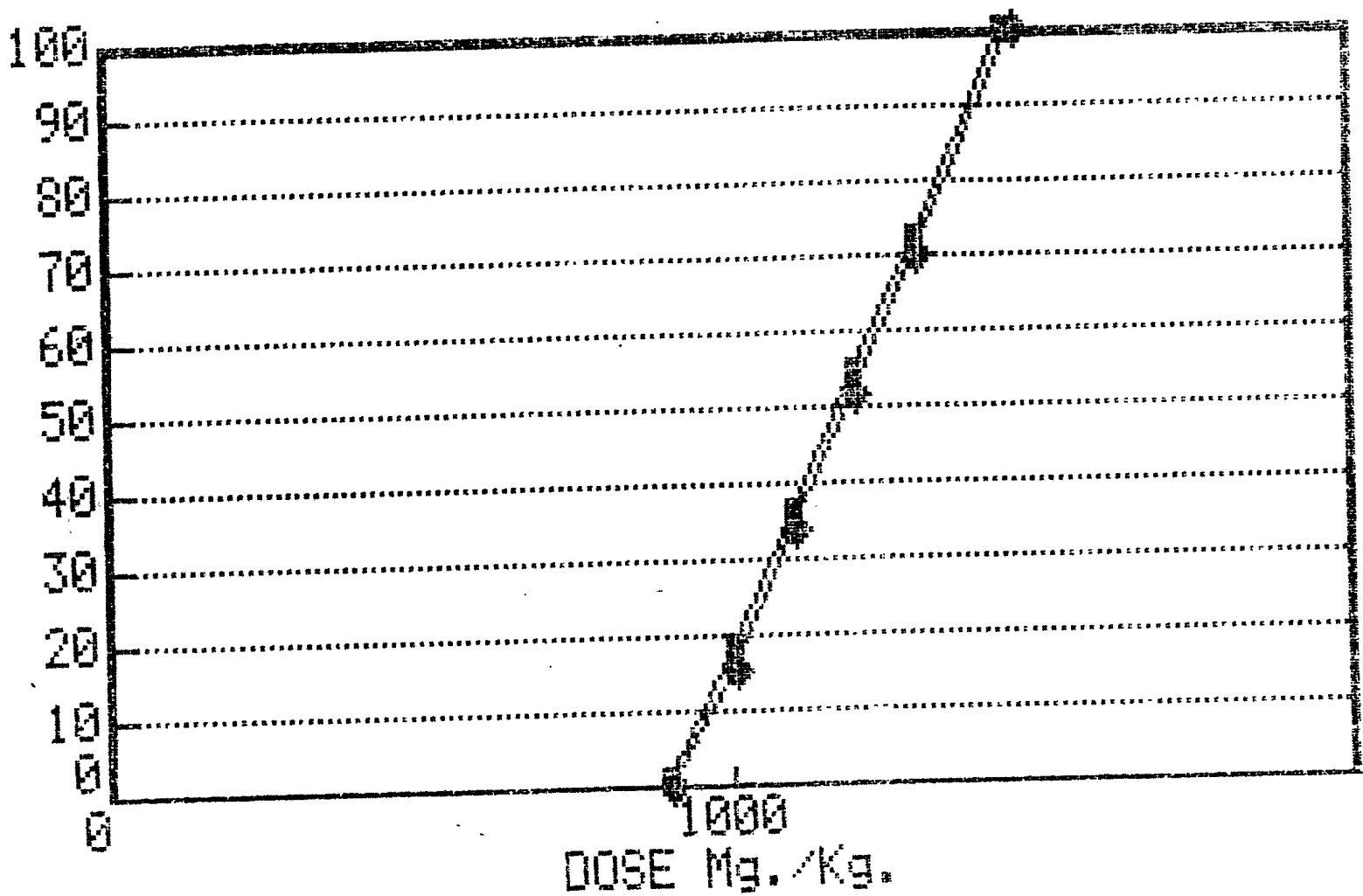
TABLE N° 4

ESAFOSFINA - Acute toxicity - in female rats
Administration by intravenous route

DRUG	DOSE mg/kg	DEAD ANIMALS/ TREATED ANIMALS	LD ₅₀ mg/kg	CONFIDENCE LIMITS (P = 0.05)
ESAFOSFINA	900	0/10	1170.182	1104.693 1239.554
	1000	1/10		
	1100	3/10		
	1200	6/10		
	1300	8/10		
	1500	10/10		

0

ACUTE TOXICITY IN M/F RATS I.V. ADMIN.



■ Grafico A MALE

◆ Grafico B FEMALE



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.
CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI
LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Moroles
Tel: (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483
Direttore Dott. ROMOLO SCURI



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Moroles
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

15

A) CLINICAL SYMPTOMATOLOGY

a.1) MALE RATS

900	mg/kg	No toxic symptomatology.
1000	" "	Light sedation in all animals with return to normality within 24 hours from the beginning of the treatment.
1100	" "	Moderate sedation with return to normality within 5 hours from the beginning of the treatment.
1200/1300	" "	Like above.

a.2) FEMALE RATS

900	" "	No toxic symptomatology.
1000	" "	Light sedation in all animals with return to normality within 5 hours from the beginning of the treatment.
1100/1200/1300		Moderate sedation with return to normality within 24 hours from the beginning of the treatment (the survived animals).

B) MORTALITY

b.1) MALE RATS

900	mg/kg	No mortality.
1000	" "	1/10 dead animals in the first hour from the beginning of the treatment.
1100	" "	4/10 dead animals in the first hour from the beginning of the treatment.
1200	" "	6/10 dead animals in the first hour from the beginning of the treatment.
1300	" "	8/10 dead animals in the first hour from the beginning of the treatment.
1500	" "	10/10 dead animals in the first hour from the beginning of the treatment.

M



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede.Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morole
Tel (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

1

b.2) FEMALE RATS

900	mg/kg	No mortality.
1000	" "	1/10 dead animals in the first hour from the beginning of the treatment.
1100	" "	3/10 dead animals in the first hour from the beginning of the treatment.
1200	" "	6/10 dead animals in the first hour from the beginning of the treatment.
1300	" "	8/10 dead animals in the first hour from the beginning of the treatment.
1500	" "	10/10 dead animals in the first hour from the beginning of the treatment.

C) MACRO AND MICROSCOPIC ANATOMIC/HISTOLOGIC EXAMS

No lesions or pathologic modifications in the organs were noted, due to the pharmacological treatment.



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Moroiese
Tel. (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M rat I.P. admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

PERCENTUALI:

	Dose	Trattati	Esiti	Perc.
1	900.0000	10	0	0.00 %
2	1000.0000	10	1	10.00 %
3	1100.0000	10	4	40.00 %
4	1200.0000	10	6	60.00 %
5	1300.0000	10	8	80.00 %
6	1500.0000	10	10	100.00 %

IRFI Ferentin

M : /



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Moroiese. 8
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

18.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M rat I.V admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

VALORI SPERIMENTALI:

1.	900.000	10.000	.000
2.	1000.000	10.000	1.000
3.	1100.000	10.000	4.000
4.	1200.000	10.000	6.000
5.	1300.000	10.000	9.000
6.	1500.000	10.000	10.000

IRFI Ferentino



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Teletax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

19.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M rat I.V admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

RISULTATI DELLA STATISTICA:

dl 50	=	1159.563
Errore Standard	=	.970
Limiti al 95%	- inf. :	1073.332
	- sup. :	1229.806

IRFI Ferentino.

Scuri



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolessi, 87
Tel. (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M rat 1,7 adal.n.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

VALORI SPERIMENTALI:

1.	900.000	.000
2.	1000.000	10.000
3.	1100.000	40.000
4.	1200.000	60.000
5.	1300.000	90.000
6.	1500.000	100.000

M



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Morolessi. 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

21.

ANALISI DELLA REGRESSIONE.

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M rat 1.V admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

INTERPOLAZIONE VALORI ATTESI:

	X oss.	Y oss.	Y att.	Diff.	Diff. ²
1	900.0000	0.0000	1.1000	-1.1000	0.0000
2	1000.0000	10.0000	19.0000	-9.0000	-90.0000
3	1100.0000	40.0000	36.9000	3.1000	7.7500
4	1200.0000	60.0000	54.8000	5.2000	8.5607
5	1300.0000	80.0000	72.7000	7.3000	9.1250
6	1500.0000	100.0000	108.5000	-8.5000	-8.5000

Sommatoria quadrati delle differenze = 244.4000



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M rat i.v admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

RISULTATI DELLA STATISTICA:

Media	:	X=	1166.667	Y=	48.333
Varianza	:	X=	46666.667	Y=	1536.667
Deviazione Standard	:	X=	216.025	Y=	39.200
Errore Standard	:	X=	88.192	Y=	16.003

Covarianza= 8333.333 Coeff. correlazione= .984

Slope= .179 Intcp=- 160.000 Angolo= 10.125

>>> Retta : Y = .179 X - 160.000 <<<



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

23.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F rat I.V admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

VALORI SPERIMENTALI:

1.	900.000	10.000	.000
2.	1000.000	10.000	1.000
3.	1100.000	10.000	3.000
4.	1200.000	10.000	6.000
5.	1300.000	10.000	8.000
6.	1500.000	10.000	10.000

IRFI Ferentino

Scuri



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento, 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

24.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F rat i.v. admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

PERCENTUALI:

	Dose	Trattati	Esiti	Perc.
1	900.0000	10	0	0.00 %
2	1000.0000	10	1	10.00 %
3	1100.0000	10	3	30.00 %
4	1200.0000	10	6	60.00 %
5	1300.0000	10	8	80.00 %
6	1500.0000	10	10	100.00 %

IRFI Ferentino



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Moroiese, 87
Tel (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

25.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F rat I.V admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

RISULTATI DELLA STATISTICA:

dl 50	=	1170.182
Errore Standard	=	.971
Limiti al 95%	- inf. :	1104.693
	- sup. :	1239.554

IRFI Ferentino

Ad. Scuri



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

26.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F rat I.V admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

VALORI SPERIMENTALI:

1.	900.000	.000
2.	1000.000	1.000
3.	1100.000	3.000
4.	1200.000	6.000
5.	1300.000	8.000
6.	1500.000	10.000

A



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

27.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F rat I.V admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

INTERPOLAZIONE VALORI ATTESI:

	X oss.	Y oss.	Y att.	Diff.	Diff. %
1	900.0000	0.0000	-0.3000	0.3000	0.0000
2	1000.0000	1.0000	1.5000	-0.5000	-50.0000
3	1100.0000	3.0000	3.3000	-0.3000	-10.0000
4	1200.0000	6.0000	5.1000	0.9000	15.0000
5	1300.0000	8.0000	6.9000	1.1000	13.7500
6	1500.0000	10.0000	10.5000	-0.5000	-5.0000

Sommatoria quadrati delle differenze = 2.7000

11



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede.Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese.
Tel. (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

28.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F rat I.V admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

RISULTATI DELLA STATISTICA:

Media	:	X=	1166.667	Y=	4.667
Varianza	:	X=	48666.667	Y=	15.987
Deviazione Standard	:	X=	216.025	Y=	3.983
Errore Standard	:	X=	88.192	Y=	1.726

Covarianza= 846.667 Coeff.correlazione= .984

Slope= .018 Intcp=- 16.500 Angelo= 1.039

>>> Retta : Y = .018 X - 16.500 <<<



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede.Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 8
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

29.

3) MOUSE

INTRAPERITONEAL TREATMENT

TABLE N° 5

ESAFOSFINA - Acute toxicity - in male mice
Administration by intraperitoneal route

DRUG	DOSE mg/kg	DEAD ANIMALS/ TREATED ANIMALS	LD ₅₀ mg/kg	CONFIDENCE LIMITS (P = 0.05)
ESAFOSFINA	5000	0/10	6526.695	6025.466
	6000	3/10		7069.620
	7000	6/10		
	8000	10/10		

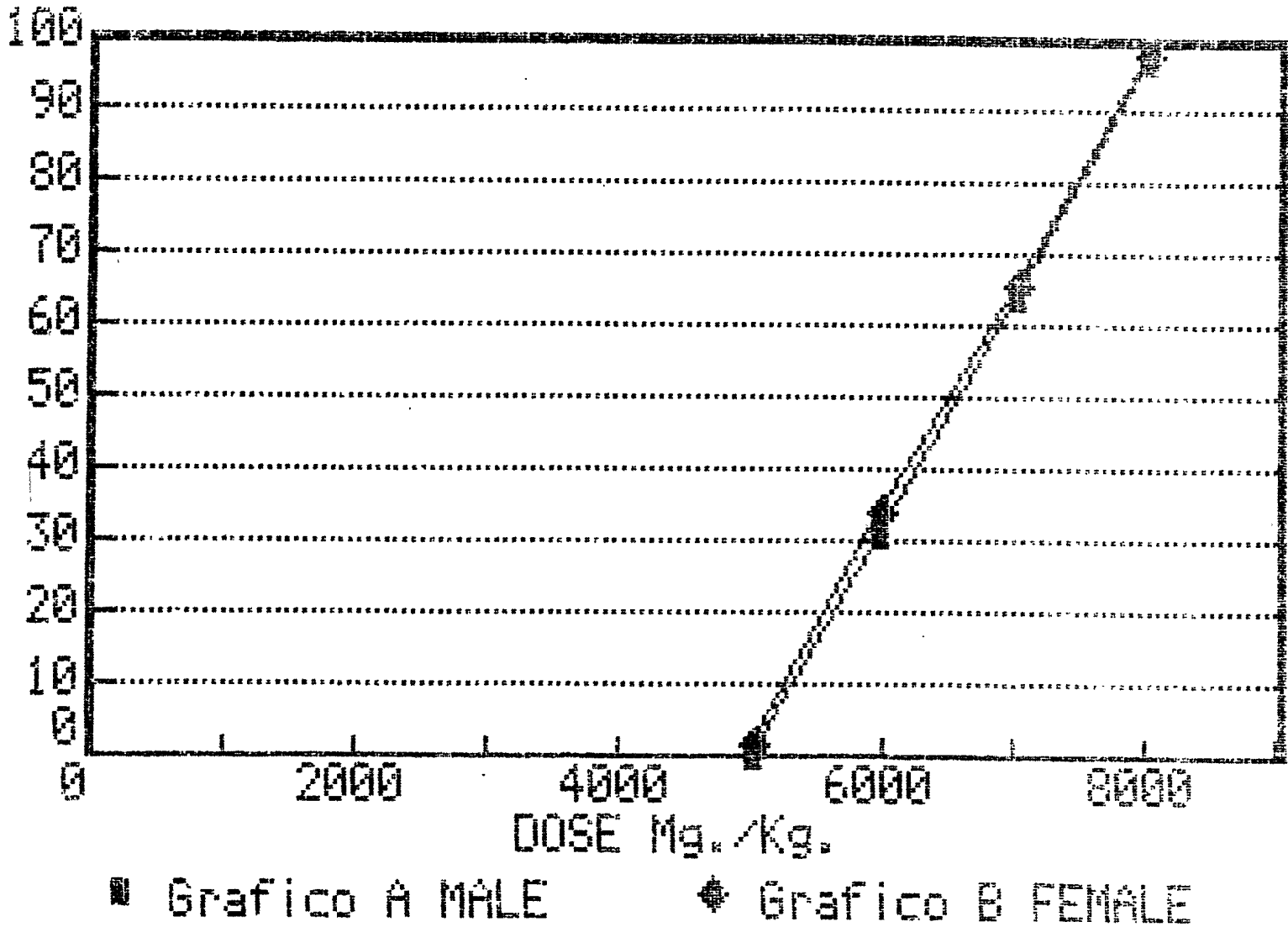
TABLE N° 6

ESAFOSFINA - Acute toxicity - in female mice
Administration by intraperitoneal route

DRUG	DOSE mg/kg	DEAD ANIMALS/ TREATED ANIMALS	LD ₅₀ mg/kg	CONFIDENCE LIMITS (P = 0.05)
ESAFOSFINA	5000	0/10	6417.811	5909.437
	6000	4/10		6969.919
	7000	6/10		
	8000	10/10		

Handwritten signature or initials.

ACUTE TOXICITY IN M/F MICE I.P. ADMIN.



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.
CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morlese
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483
Direttore Dott. ROMOLO SCURI



A) CLINICAL SYMPTOMATOLOGY

a.1) MALE MICE

5000	mg/kg	Sedation in all animals with return to the normality within 24-48 h. from the beginning of the treatment.
6000	" "	Deep sedation in all animals with return to the normality within 24-48 hours from the beginning of the treatment.
7000/8000	" "	Like above with deeper symptomatology (the survived animals).

a.2) FEMALE MICE

The toxic symptomatology and the time of return to the normality are overlapping to those observed in male animals at the same doses.

B) MORTALITY

b.1) MALE MICE

5000	mg/kg	No mortality
6000	" "	1/10 dead animals within the first hour from the beginning of the treatment, 2/10 within 3 hours.
7000	" "	3/10 dead animals within one hour from the beginning of the treatment; 2/10 dead animals within 3 hours.
8000	" "	10/10 dead animals within the first hour from the beginning of the treatment.

b.2) FEMALE MICE

5000	mg/kg	No mortality
6000	" "	2/10 dead animals within the first hour from the beginning of the treatment; 1/10 within 3 hours; 1/10 within 5 hours.
7000	" "	2/10 dead animals within the first hour from the beginning of the treatment; 3/10 within 3 hours; 1/10 within 5 hours.
8000	" "	10/10 dead animals within the first hour from the beginning of the treatment.

C) MACRO AND MICROSCOPIC ANATOMIC/HISTOLOGIC EXAMS



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Morolessi, 8
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

-- Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

32.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M mouse I.P. admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 4

PERCENTUALI:

	Dose	Trattati	Esiti	Perc.
1	5000.0000	10	0	0.00 %
2	6000.0000	10	3	30.00 %
3	7000.0000	10	6	60.00 %
4	8000.0000	10	10	100.00 %

IRFI Ferentino



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

33.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M mouse I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 4

VALORI SPERIMENTALI:

1.	5000.000	10.000	.000
2.	6000.000	10.000	3.000
3.	7000.000	10.000	6.000
4.	8000.000	10.000	10.000



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO-RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolessi 87
Tel: (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

34.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M mouse I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 4

RISULTATI DELLA STATISTICA:

dl 50	=	6526.695
Errore Standard	=	.960
Limiti al 95%	- inf. :	6025.466
	- sup. :	7069.620

IRFI Ferentino



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede.Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese 87
Tel. (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

35.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M mouse I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 4

VALORI SPERIMENTALI:

1.	5000.000	.000
2.	6000.000	30.000
3.	7000.000	60.000
4.	8000.000	100.000

R. Scuri
Direttore



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morolessi, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

36.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M mouse I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 4

INTERPOLAZIONE VALORI ATTESI:

	X oss.	Y oss.	Y att.	Diff.	Diff. %
1	5000.0000	0.0000	-2.0000	2.0000	0.0000
2	6000.0000	30.0000	31.0000	-1.0000	-3.3333
3	7000.0000	60.0000	64.0000	-4.0000	-6.6667
4	8000.0000	100.0000	97.0000	3.0000	3.0000

Sommatoria quadrati delle differenze = 30.0000

R. Scuri



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Moroiese 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

37.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M mouse I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 4

RISULTATI DELLA STATISTICA:

Media	:	X=	6500.000	Y=	47.500
Varianza	:	X=	1666666.667	Y=	1625.000
Deviazione Standard	:	X=	1290.994	Y=	42.720
Errore Standard	:	X=	645.497	Y=	21.360

Covarianza= 55000.000 Coeff.correlazione= .997

Slope= .033 Intcp=- 167.000 Angolo= 1.890

>>> Retta : Y = .033 X - 167.000 <<<

M. Scuri



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede.Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolessi 87
Tel. (0775) 34 461/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

38.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F mouse I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 4

VALORI SPERIMENTALI:

1.	5000.000	10.000	.000
2.	6000.000	10.000	4.000
3.	7000.000	10.000	6.000
4.	8000.000	10.000	10.000



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese 87
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

39.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F mouse I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 4

PERCENTUALI:

	Dose	Trattati	Esiti	Perc.
1	5000.0000	10	0	0.00 %
2	6000.0000	10	4	40.00 %
3	7000.0000	10	6	60.00 %
4	8000.0000	10	10	100.00 %

IRFI Ferentino

M



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

- Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

40.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F mouse I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 4

RISULTATI DELLA STATISTICA:

dl 50	=	6417.811
Errore Standard	=	.959
Limiti al 95%	- inf. :	5909.437
	- sup. :	6969.919

IRFI Ferentino



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

41.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F mouse I.F admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 4

VALORI SPERIMENTALI:

1.	5000.000	.000
2.	6000.000	40.000
3.	7000.000	60.000
4.	8000.000	100.000



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Morolessi, 87
Tel. (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

42.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F mouse I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 4

INTERPOLAZIONE VALORI ATTESI:

	X oss.	Y oss.	Y att.	Diff.	Diff. %
1	5000.0000	0.0000	2.0000	-2.0000	0.0000
2	6000.0000	40.0000	34.0000	-6.0000	15.0000
3	7000.0000	60.0000	66.0000	-6.0000	-10.0000
4	8000.0000	100.0000	98.0000	-2.0000	2.0000

Sommatoria quadrati delle differenze = 80.0000



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morolessi 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

43.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F mouse I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 4

RISULTATI DELLA STATISTICA:

Media	:	X=	6500.000	Y=	50.000
Varianza	:	X=	1666666.667	Y=	1733.333
Deviazione Standard	:	X=	1290.994	Y=	41.633
Errore Standard	:	X=	645.497	Y=	20.911

Covarianza= 53333.333 Coeff.correlazione= .99

Slope= .032 Intcp=- 158.000 Angolo= 1.83

>>> Fetta : Y = .032 X - 158.000 <<



4) RAT

INTRAPERITONEAL TREATMENT

TABLE N° 7

ESAFOSFINA - Acute toxicity - in male rats
Administration by intraperitoneal route

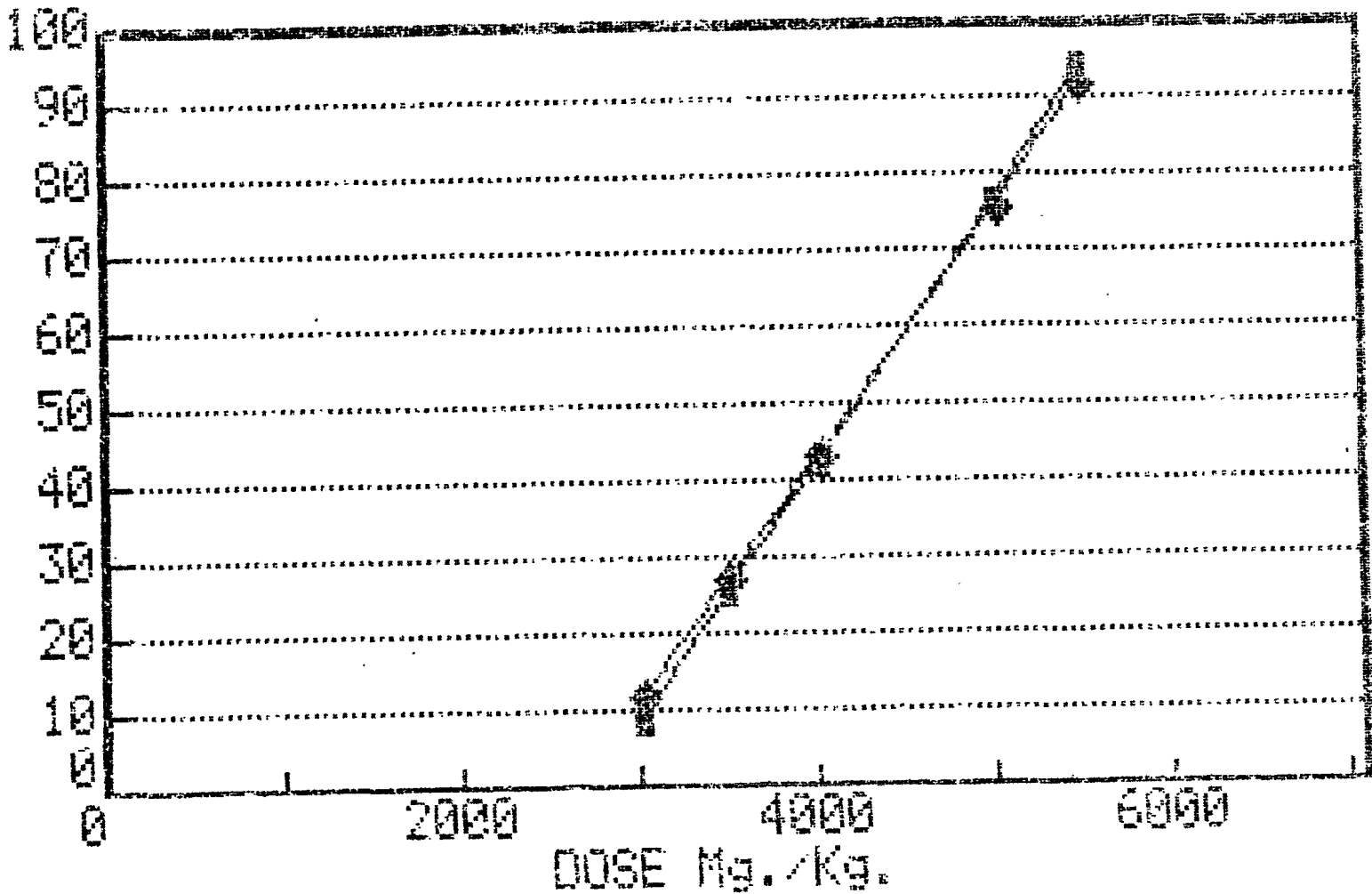
DRUG	DOSE mg/kg	DEAD ANIMALS/ TREATED ANIMALS	LD ₅₀ mg/kg	CONFIDENCE LIMITS (P = 0.05)
ESAFOSFINA	2500	0/10	4107.379	3731.275 4521.393
	3000	1/10		
	3500	2/10		
	4000	4/10		
	5000	8/10		
	5500	10/10		

TABLE N° 8

ESAFOSFINA - Acute toxicity - in female rats
Administration by intraperitoneal route

DRUG	DOSE mg/kg	DEAD ANIMALS/ TREATED ANIMALS	LD ₅₀ mg/kg	CONFIDENCE LIMITS (P = 0.05)
ESAFOSFINA	2500	0/10	4113.703	3710.496 4560.726
	3000	1/10		
	3500	3/10		
	4000	4/10		
	5000	7/10		

ACUTE TOXICITY IN M/F RATS I.P. ADMIN.



■ Grafico A MALE ◆ Grafico B FEMALE



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.
CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI
LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483
Direttore Dott. ROMOLO SCURI



A) CLINICAL SYMPTOMATOLOGY

a.1) MALE RATS

2500	mg/kg	Sedation in all animals with return to the normality within 3 hours from the beginning of the treatment.
3000	" "	Deep sedation in all animals with return to the normality within 24-48 hours from the beginning of the treatment.
3500	" "	Like above with return to the normality within 24 hours from the beginning of the treatment.
4000	" "	Like above with return to the normality within 24-48 hours from the beginning of the treatment.
5000	" "	Like above (the survived animals).

a.2) FEMALE RATS

The toxic symptomatology and the time of return to the normality are overlapping to those observed in male animals at the same doses.

B) MORTALITY

b.1) MALE RATS

2500	mg/kg	No mortality
3000	" "	1/10 dead animals after 24 hours from the beginning of the treatment.
3500	" "	2/10 dead animals after 24 hours from the beginning of the treatment.
4000	" "	1/10 dead animals after 5 hours from the beginning of the treatment; 3/10 dead animals within 24 hours
5000	" "	3/10 dead animals within 1 hour from the beginning of the treatment; 3/10 dead animals within 3 hours; 2/10 within 5 hours.
5500	" "	10/10 dead animals within 1 hour from the beginning of the treatment.

b.2) FEMALE RATS

2500	mg/kg	No mortality
3000	" "	1/10 dead animals within 5 hours from the beginning of the treatment.
3500	" "	2/10 dead animals within 3 hours from the begin -



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese 87
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

47.

5000	mg/kg	3/10 dead animals within the first hour from the beginning of the treatment; 3/10 within 3 hours; 1/10 within 5 hours.
5500	" "	10/10 dead animals within the first hour from the beginning of the treatment.

C) MACRO AND MICROSCOPIC ANATOMIC/HISTOLOGIC EXAMS

No lesions or pathologic modifications in the organs were noted, due to the pharmacological treatment.

11 ..



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min Sanità del 19/12/1986

48.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M rat I.P. admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

VALORI SPERIMENTALI:

1.	2500.000	10.000	.000
2.	3000.000	10.000	1.000
3.	3500.000	10.000	2.000
4.	4000.000	10.000	4.000
5.	5000.000	10.000	8.000
6.	5500.000	10.000	10.000



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

49.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M rat I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

PERCENTUALI:

	Dose	Trattati	Esiti	Perc.
1	2500.0000	10	0	0.00 %
2	3000.0000	10	1	10.00 %
3	3500.0000	10	2	20.00 %
4	4000.0000	10	4	40.00 %
5	5000.0000	10	8	80.00 %
6	5500.0000	10	10	100.00 %

IRFI Ferentino

Handwritten signature



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via A
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 3448

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

50.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M rat I.P. adm:
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

RISULTATI DELLA STATISTICA:

dl 50	=	4107.379
Errore Standard	=	.952
Limiti al 95%	- inf. :	3731.275
	- sup. :	4521.393

IRFI Ferent



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese. 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

51.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M rat I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

VALORI SFERIMENTALI:

1.	2500.000	.000
2.	3000.000	10.000
3.	3500.000	20.000
4.	4000.000	40.000
5.	5000.000	80.000
6.	5500.000	100.000

MA



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morelese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

52.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M rat I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

INTERPOLAZIONE VALORI ATTESI:

	X oss.	Y oss.	Y att.	Diff.	Diff. %
1	2500.0000	0.0000	-8.1060	8.1060	0.0000
2	3000.0000	10.0000	8.8940	1.1060	11.0600
3	3500.0000	20.0000	25.8940	-5.8940	-29.4700
4	4000.0000	40.0000	42.8940	-2.8940	-7.2350
5	5000.0000	80.0000	76.8940	3.1060	3.8825
6	5500.0000	100.0000	93.8940	6.1060	6.1050

Sommatoria quadrati delle differenze = 156.9754



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

53.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in M rat I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

RISULTATI DELLA STATISTICA:

Media	:	X=	3916.667	Y=	41.667
Varianza	:	X=	1341666.667	Y=	1616.667
Deviazione Standard	:	X=	1158.303	Y=	40.208
Errore Standard	:	X=	472.875	Y=	16.415

Covarianza= 46166.667 Coeff. correlazione= .991

Slope= .034 Intcp=- 93.106 Angolo= 1.971

>>> Retta : Y = .034 X - 93.106 <<<

AD



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morelese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

54.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F ray I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

VALORI SPERIMENTALI:

1.	2500.000	10.000	.000
2.	3000.000	10.000	1.000
3.	3500.000	10.000	3.000
4.	4000.000	10.000	4.000
5.	5000.000	10.000	7.000
6.	5500.000	10.000	10.000



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel (0775) 34 481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

55.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F ray I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

PERCENTUALI:

	Dose	Trattati	Esiti	Perc.
1	2500.0000	10	0	0.00 %
2	3000.0000	10	1	10.00 %
3	3500.0000	10	3	30.00 %
4	4000.0000	10	4	40.00 %
5	5000.0000	10	7	70.00 %
6	5500.0000	10	10	100.00 %

IRFI Ferentino

M



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolessi, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

56.

DETERMINAZIONE DELLA DL50

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F rav I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

RISULTATI DELLA STATISTICA:

dl 50 = 4113.703
Errore Standard = .549
Limiti al 95% - inf. : 3710.496
- sup. : 4560.726

IRFI Ferentino

MA



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

57.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F rat I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

VALORI SPERIMENTALI:

1.	2500.000	.000
2.	3000.000	10.000
3.	3500.000	30.000
4.	4000.000	40.000
5.	5000.000	70.000
6.	5500.000	100.000



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento. 03013 FERENTINO (FR) Via Morolessi, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

58.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F rat I.P. admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

INTERPOLAZIONE VALORI ATTESI:

	X oss.	Y oss.	Y att.	Diff.	Diff. %
1	2500.0000	0.0000	-4.3480	4.3480	0.0000
2	3000.0000	10.0000	11.6520	-1.6520	-16.5200
3	3500.0000	30.0000	27.6520	2.3480	7.8267
4	4000.0000	40.0000	43.6520	-3.6520	-9.1300
5	5000.0000	70.0000	75.6520	-5.6520	-8.0743
6	5500.0000	100.0000	91.6520	8.3480	8.3480

Sommatoria quadrati delle differenze = 142.1186

AM



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

59.

ANALISI DELLA REGRESSIONE

Oggetto della statistica: Acute toxicity in F rat I.P admin.
Data : 30-04-87
N. delle osservazioni : 6

RISULTATI DELLA STATISTICA:

Media	:	X=	3916.667	Y=	41.667
Varianza	:	X=	1341666.667	Y=	1416.667
Deviazione Standard	:	X=	1158.303	Y=	37.639
Errore Standard	:	X=	472.875	Y=	15.366

Covarianza= 43166.667 Coeff.correlazione= .990

Slope= .032 Intcp=- 84.348 Angolo= 1.843

>>> Retta : Y = .032 X - 84.348 <<<



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolessi, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

60.

5) MOUSE

ORAL TREATMENT

TABLE N° 9

ESAFOSFINA - Acute toxicity - in male mice
Administration by oral route

DRUG	DOSE mg/kg	DEAD ANIMALS/ TREATED ANIMALS	LD ₅₀ mg/kg	CONFIDENCE LIMITS (P = 0.05)
ESAFOSFINA	2500	0/10	>10000	
	5000	0/10		
	7500	0/10		
	10000	0/10		

TABLE N° 10

ESAFOSFINA - Acute toxicity - in female mice
Administration by oral route

DRUG	DOSE mg/kg	DEAD ANIMALS/ TREATED ANIMALS	LD ₅₀ mg/kg	CONFIDENCE LIMITS (P = 0.05)
ESAFOSFINA	2500	0/10	>10000	
	5000	0/10		
	7500	0/10		
	10000	0/10		

M .



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

61.

6) RAT

ORAL TREATMENT

TABLE N° 11

ESAFOSFINA - Acute toxicity - in male rats
Administration by oral route

DRUG	DOSE mg/kg	DEAD ANIMALS/ TREATED ANIMALS	LD ₅₀ mg/kg	CONFIDENCE LIMITS (P = 0.05)
ESAFOSFINA	2500	0/10	> 10000	
	5000	0/10		
	7500	0/10		
	10000	0/10		

TABLE N° 12

ESAFOSFINA - Acute toxicity - in female rats
Administration by oral route

DRUG	DOSE mg/kg	DEAD ANIMALS/ TREATED ANIMALS	LD ₅₀ mg/kg	CONFIDENCE LIMITS (P = 0.05)
ESAFOSFINA	2500	0/10	> 10000	
	5000	0/10		
	7500	0/10		
	10000	0/10		



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Morolese, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483

CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

62.

A) CLINICAL SYMPTOMATOLOGY

a.1) MALE AND FEMALE MICE

2500 - 10000 mg/kg : No toxic symptomatology

B) MORTALITY

b.1) MALE AND FEMALE MICE

2500 - 10000 mg/kg : No mortality

C) MACRO AND MICROSCOPIC ANATOMIC/HISTOLOGIC EXAMS

No lesions or pathologic modifications in the organs were noted due to the pharmacological treatment.



CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMA - IRFI

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1986

63.

A) CLINICAL SYMPTOMATOLOGY

a.1) MALE AND FEMALE RATS

2500 - 10000 mg/kg : No toxic symptomatology

B) MORTALITY

b.1) MALE AND FEMALE RATS

2500 - 10000 mg/kg : No mortality

C) MACRO AND MICROSCOPIC ANATOMIC/HISTOLOGIC EXAMS

No lesions or pathologic modifications in the organs were noted due to the pharmacological treatment.

TABLE N° 13

**Y OF ESAFOSFINA IN MOUSE AND RAT
SION ANALYSES**

	ANIMAL SPECIES	SEX	ADMINISTRATION ROUTE	STRAIGHT-LINE EQUATION	SLOPE	CORRELATION COEFFICIENT	INTERCEPT
INA	MOUSE	M/F	i.v.	$Y=214.286+0,3$	0,300	0,979	214.286
	RAT	M	i.v.	$Y=160+0,179x$	0,179	0,984	160
	RAT	F	i.v.	$Y=165+0,181x$	0,181	0,984	165
	MOUSE	M	i.p.	$Y=167+0,033x$	0,033	0,997	167
	MOUSE	F	i.p.	$Y=158+0,032x$	0,032	0,992	158
	RAT	M	i.p.	$Y=93,106+0,034x$	0,034	0,991	93.106
	RAT	F	i.p.	$Y=84,348+0,032x$	0,032	0,990	84.348



ISTITUTO RICERCHE
FARMACOBIOLOGICHE INTERNAZIONALE S.p.A.
CENTRO RICERCHE DEL CONSORZIO
BIOMEDICA FOSCAMIA - IRFI

LABORATORI DI FARMACOTOSSICOLOGIA
Aut. Min. Sanità del 19/12/1995

Direttore Dott. ROMOLO SCURI

Sede, Ricerca e Stabilimento: 03013 FERENTINO (FR) Via Marcella, 87
Tel. (0775) 34.481/2/3 - Telex 621140 - Telefax (0775) 34483