

LE DIRECTEUR GENERAL

Maisons-Alfort, le 15 mars 2019

NOTE d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relative à l'inscription d'un nouvel inhibiteur de nitrification dans le règlement (CE) n° 2003/2003 relatif aux engrais porteurs du marquage CE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie en urgence le 19 février 2019 par la Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Dépression des Fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'appui scientifique et technique relative à l'inscription d'un nouvel inhibiteur de nitrification dans le règlement (CE) n° 2003/2003 relatif aux engrais porteurs du marquage CE.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA DEMANDE

Le règlement (CE) n° 2003/2003 établissant les règles de mise sur le marché des fertilisants inorganiques porteurs du marquage CE peut faire l'objet d'adaptations au progrès technique (ATP) régulières afin d'y ajouter de nouveaux fertilisants à la liste des fertilisants autorisés par ce règlement en vertu de l'article 31.

L'autorisation de nouveaux fertilisants au titre du règlement (CE) n°2003/2003 nécessite un vote des Etats-membres conformément à l'article 32 de ce règlement.

Le nouvel inhibiteur de nitrification concerné par cette demande d'inscription à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003 est le DMPSA (Mélange isomérique (80 : 20) d'acide 2-(3,4-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique et d'acide 2-(4,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique) (n° EC 940-877-5).

Un dossier technique élaboré par BASF a été soumis à l'Anses par la DGCCRF en appui de cette demande.

La DGCCRF demande à l'Anses son avis sur l'inscription de ce nouvel inhibiteur de nitrification à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003.

Il est à noter que l'Anses a également été saisie le 28 février 2018 par la Direction générale de l'énergie et du climat, la Direction générale de la prévention des risques, la Direction général de la santé, la Direction général du travail, la Direction générale de la performance économique et

environnementale des entreprises et la Direction générale de l'alimentation pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'évaluation de l'utilisation des inhibiteurs d'uréase et de nitrification au regard des risques pour l'environnement, pour les applicateurs et pour les consommateurs (2018-SA-0099).

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise a été conduite par la Direction d'évaluation des produits réglementés (DEPR). Les questions relatives aux effets potentiels des produits sur la santé des hommes, des animaux et sur l'environnement et à leur efficacité ont été instruites.

La méthode d'expertise mise en œuvre s'est appuyée sur l'ensemble des données issues des documents communiqués par la DGCCRF.

Ces documents ont été examinés et les résumés de l'analyse qui en a été faite sont présentés ci-dessous.

3. DOCUMENTS SOUMIS A L'APPUI DE LA DEMANDE

Le dossier technique communiqué en appui de la demande d'inscription de ce nouvel inhibiteur de nitrification (DMPSA) à l'annexe I du règlement (CE) n° 2003/2003 comprend les éléments suivants :

- Données sur l'identification et ses propriétés physico-chimiques.
- Données relatives à l'innocuité pour l'homme : tests de toxicité aiguë, de sensibilisation, de mutagenèse, de toxicité pour la reproduction, ainsi que des essais résidus réalisés sur différentes cultures. Une évaluation des risques pour le consommateur a également été soumise.
- Données relatives à l'innocuité pour l'environnement : des essais de toxicité aiguë et/ou chroniques ont été soumis sur poisson, daphnie, algue, bactérie, ver de terre, collembole, micro-organismes du sol et micro-organismes aquatiques et abeille.
- Données relatives au comportement dans l'environnement : biodégradation dans l'eau et dans le sol, absorption/désorption et bioaccumulation.
- Données relatives à l'efficacité : des essais en conditions contrôlées et au champs ont été soumis. Ces essais visent à démontrer les effets liés à l'inhibition de la nitrification et ses bénéfices par rapport à l'efficacité de la nutrition azotée des plantes (réduction des pertes par lessivage des nitrates, réduction des émissions de N₂O, effet sur le rendement).
- Une proposition d'inscription de cet inhibiteur à l'annexe I, section F, table F.1 « inhibiteur de nitrification » du règlement (CE) n° 2003/2003 (annexe 1).

Les références des études et données soumises dans le cadre de cette saisine sont présentées en annexe 2.

4. ANALYSE ET EVALUATION DES DOCUMENTS SOUMIS

Considérant le délai imparti pour répondre à cette saisine et le volume important de données soumises (cf. liste à l'annexe 2), l'Anses n'a pu procéder qu'à l'analyse des résumés des rapports des études.

Aucune évaluation ou validation des études soumises n'ayant pu être réalisées dans le temps imparti, l'analyse présentée ci-après doit être considérée comme préliminaire.

L'analyse des résumés des études soumis appelle les commentaires suivants :

Physico-chimie et méthodes d'analyses :

Aucun commentaire particulier.

Toxicologie

Les données présentées peuvent être considérées comme insuffisantes pour évaluer la toxicité de la substance, de plus dans certains cas, seuls des résumés ont été soumis les rapports d'études ne sont pas disponibles.

Les points marquants sont les suivants :

- Aucune étude de toxicocinétique n'a été fournie, les données présentées s'appuient principalement sur les propriétés physico-chimiques de la substance.
- Les résultats présentés des études de toxicité aiguë montrent que le DMPSA est irritant oculaire (classement H318). Les éléments soumis qui pourraient permettre d'évaluer l'irritation cutanée, la sensibilisation cutanée et la toxicité aiguë par inhalation sont insuffisants.
- Seule une étude préliminaire de toxicité répétée combinée à une étude de reprotoxicité et de développement est présentée. Ces éléments sont considérés insuffisants pour évaluer la toxicité à court-terme ainsi que la reprotoxicité et la toxicité au cours du développement.
- Aucune étude de cancérogénèse n'a été présentée.
- Les trois tests de génotoxicité présentés (test d'Ames, test de mutation génique *in vitro* sur cellules de mammifères et test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules de mammifères) montrent des résultats négatifs.

Par ailleurs les valeurs toxicologiques de références (VTR) proposées dans le cadre de l'évaluation des risques pour la santé humaine ne peuvent être retenues. L'étude utilisée pour dériver ces VTR (DNEL) est une étude préliminaire de toxicité répétée combinée à une étude de reprotoxicité et développement comprenant un nombre trop faible d'animaux.

Aucune étude permettant d'évaluer la pertinence toxicologique des métabolites du DMPSA (notamment le métabolite diméthyl pyrazole (DMP)) n'a été présentée.

Résidus

- Aucune étude sur la nature du résidu dans les cultures primaires ou suivantes, après transformation alimentaire ou après alimentation d'animaux de rente n'a été présentée. Le devenir du DMPSA et la formation éventuelle de métabolites dans les plantes, les denrées transformées ou les animaux de rente ne pourrait donc être évalué.
- Il est fait le postulat, dans le dossier présenté, que le métabolite principal du DMPSA est le DMP (diméthyl pyrazole), le DMP correspondant au DMPP (diméthyl pyrazole phosphate) sans phosphate. Le DMPP est un inhibiteur de nitrification inclus dans l'Annexe I du Règlement (CE) n°2003/2003.
- Des essais mesurant, après application du DMPSA, les teneurs en DMPSA et en DMP dans les denrées (destinées à la consommation humaine et animale) issues de plusieurs cultures (chou rouge, laitue, blé d'hiver, prairie et tomates) ont été fournis. L'application du DMPSA a été réalisée soit avant plantation de la culture (laitue, chou), soit sur culture en place (blé d'hiver, prairie et tomates). Les résultats sont les suivants:
 - o Des niveaux de résidu de DMPSA supérieurs à la limite de quantification (LQ) (<0,01 mg/kg) sont observés dans les grains et la paille de blé et la prairie.
 - o les niveaux de résidu en DMP sont inférieurs à la LQ (<0,01 mg/kg) dans l'ensemble des cultures testées.
- Aucune étude d'alimentation animale a été fournie, mais un calcul réalisé selon une hypothèse maximaliste de transfert (du DMPSA) des denrées utilisées en alimentation animale vers les denrées animales (lait, œufs et tissus) a été proposé. Le détail des valeurs considérées pour le calcul de l'Apport Journalier Moyen Théorique (AJMT) animal n'a pas été précisé.
- Aucune étude de transfert des résidus de DMPSA depuis le sol vers les cultures suivantes a été fournie. Néanmoins dans les essais sur chou rouge et laitue pour lesquels l'application est effectuée avant plantation, des niveaux de résidus en DMPSA supérieurs à la LQ

(<0,01 mg/kg) sont observés 14 jours après application. Ces niveaux sont inférieurs à la LQ à maturité des cultures concernées.

- Aucune étude de transfert des résidus de DMPSA depuis les denrées végétales vers les produits transformés n'a été présentée.
- Une évaluation du risque consommateur incluant les cultures testées, l'ensemble des laitues et salades, l'ensemble des céréales à paille et les denrées animales est proposée : cette évaluation ne concerne que le DMPSA et aboutit à une exposition inférieure à la dose journalière admissible (DJA)¹ proposée dans le dossier².
- Compte-tenu des incertitudes identifiées dans la section « Environnement » relative à la contamination des eaux souterraines après application du DMPSA, l'exposition du consommateur via la consommation d'eau de boisson ne peut être exclue. Aucune évaluation du risque pour le consommateur n'est présentée en lien avec le risque potentiel de contamination des eaux souterraines pouvant être utilisées comme eaux de boisson.

Environnement

Persistance dans le sol du mélange racémique DMPSA

Selon le résumé de l'étude de dégradation de l'acide 2-(3,4-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique dans le sol en conditions aérobies (non BPL et ne semblant pas suivre la ligne directrice de l'OCDE 307), des valeurs faibles de DT₅₀ dans les sols sont proposées indiquant que le mélange DMPSA et son métabolite 3,4-diméthylpyrazole (DMP) n'est pas persistant dans les sols (valeurs de DT₅₀ respectives dans le sol, comprises entre 1,9 et 4,2 jours (n=3) et entre 4,8 et 11,3 jours (n=6)). Le métabolite DMP semble être majeur dans le sol.

Toutefois, aucune donnée sur l'acide 2-(4,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique (second composé du mélange formant le DMPSA) et aucune justification sur l'extrapolation des données disponibles à ce composé ne sont disponibles. De plus, ces données de dégradation devront être validées selon les recommandations de la documentation FOCUS.

Mobilité dans les sols du mélange racémique DMPSA

Une étude d'adsorption de l'acide 2-(3,4-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique dans le sol (selon la ligne directrice OCDE 106) a été proposée. Sur la base de cette étude non évaluée par l'Agence, le mélange DMPSA est très mobile dans les sols. Les valeurs de K_{oc} pour le mélange DMPSA sont faibles (valeurs de K_{oc} comprises entre 4,4 et 115,7 L/kg_{oc} ; n=5).

Toutefois, aucune donnée sur l'acide 2-(4,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique et aucune justification sur l'extrapolation des données disponibles à ce composé ne sont disponibles. Des valeurs de K_{oc} pour le métabolite DMP sont proposées dans le dossier mais ne sont pas soutenues par un rapport d'étude.

Contamination des eaux souterraines

Sur la base des paramètres d'entrée proposés dans le dossier mais non validés par l'Agence, les concentrations attendues dans les eaux souterraines pour l'acide 2-(3,4-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique et son métabolite DMP estimées à l'aide du modèle FOCUS PEARL 4.4.4 sont inférieures à 0,1 µg/L pour les usages évalués.

Valeurs utilisées dans les calculs d'exposition :

- 1-succinic acid-3,4-diméthylpyrazol: DT₅₀ sol (20°C, pF2) = 2,4 jours (moyenne géométrique; n=3); K_{oc} = 42,5 mL/g_{oc} (moyenne arithmétique; n=5) et 1/n = 1,0
- 3,4-diméthylpyrazole (DMP) : DT₅₀ sol (20°C, pF2) = 6,8 jours (moyenne géométrique; n=5) ; K_{oc} = 45 mL/g_{oc} (moyenne arithmétique; n=3) et 1/n = 1,0

Par ailleurs selon la classification de McCall, le mélange DMPSA et son métabolite DMP sont très mobiles dans le sol. De plus la structure chimique du DMPSA est très similaire à celle du DMPP.

¹ La dose journalière admissible (DJA) d'un produit chimique est une estimation de la quantité de substance active présente dans les aliments ou l'eau de boisson qui peut être ingérée tous les jours pendant la vie entière, sans risque appréciable pour la santé du consommateur, compte tenu de tous les facteurs connus au moment de l'évaluation. Elle est exprimée en milligrammes de substance chimique par kilogramme de poids corporel (OMS, 1997).

² Cette proposition de DJA n'a pas pu être validée par l'Anses dans le cadre de cette saisine.

Pour le DMPP l'Anses avait identifié une probabilité importante de contamination des eaux souterraines (Saisines n° 2011-SA-0207 et 2013-SA-0057 dans le cadre de l'inscription du DMPP à l'annexe I du Règlement (CE) n° 2003/2003).

En conclusion sur la base des informations soumises un risque de contamination des eaux souterraines par le DMPSA ne peut être exclu.

Persistence dans l'eau du mélange DMPSA

Une étude de biodégradabilité facile réalisée conduite selon la ligne directrice OCDE 301 avec de l'acide 2-(3,4-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique a été réalisée et montre qu'il n'est pas facilement biodégradable. De plus, il est conclu dans le dossier que l'hydrolyse n'est pas considérée comme une voie de dégradation dans l'environnement en l'absence de structure chimique sensible à l'hydrolyse dans la molécule. Aucune donnée sur la dégradation en système eau-sédiment, et par photolyse n'est disponible. Cependant, il n'est pas attendu de dégradation dans les milieux aquatiques.

Persistence dans l'air du mélange racémique DMPSA

Une pression de vapeur de 0,002 Pa à 25°C (selon la ligne directrice de l'OCDE 104 et la méthode européenne A.4³) a été déterminée. Selon les critères du document guide FOCUS air (2008), la volatilisation à partir du sol est possible.

Ecotoxicologie

Des essais de toxicité réalisés sur organismes aquatiques (poisson, daphnie, algue) et organismes terrestres (vers de terre, micro-organismes du sol, collembolés et abeilles) ont été présentés. Ces essais ont seulement été réalisés avec l'acide 2-(3,4-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique et non avec le DMPSA.

Les résumés de ces essais montrent que l'acide 2-(3,4-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique n'est une substance dangereuse ni pour les organismes aquatiques ni pour les organismes terrestres. Une évaluation serait toutefois nécessaire afin de valider ces essais et conduire une évaluation des risques pour ces organismes.

En absence d'analyse sur la pertinence d'une extrapolation des résultats obtenus avec le 2-(3,4-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique au mélange isomérique d'acide 2-(3,4-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique et d'acide 2-(4,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique, l'évaluation est jugée insuffisante.

Efficacité :

Le processus de nitrification correspond à la conversion dans le sol de l'ammonium en nitrate. La première étape de cette conversion est la transformation aérobie de l'ammonium en nitrite par un premier groupe spécifique de bactéries (*nitrosomonas*), suivi par la transformation de ces nitrites en nitrates par un autre groupe de bactérie.

Le DMPSA agit en se substituant à l'ammonium au niveau de l'ammoniac monooxygénase (AMO) enzyme retrouvée au niveau de la membrane des bactéries du genre *Nitrosomonas* ralentissant ainsi la conversion de l'ammonium en nitrate.

4 types d'études réalisées en conditions contrôlées (laboratoire) ont été présentées afin de caractériser l'efficacité du DMPSA. A noter que les rapports de ces études sont très synthétiques.

Par ailleurs le dossier indique que 232 essais en plein champ ont été réalisés entre 2008 et 2014 dans 9 pays Européens (France, Espagne, Allemagne, Danemark, Italie, Pologne, Lituanie, Portugal et Royaume Uni). Ces essais ont été mis en place sur de nombreuses cultures : pommier, agrumes, maïs grain, maïs ensilage, laitue, pomme de terre, prairie, orge, colza, choux chinois, poireau, céleri, oignon, blé tendre, blé dur, riz et roquette. Dans ces essais, le rendement

³ Règlement n° 440/2008 du 30/05/08 établissant des méthodes d'essai conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH)

a été mesuré. Ces données ne semblent pas avoir fait l'objet d'analyse statistique. De plus, les résultats bruts et rapports d'essais n'ont pas été fournis.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Considérant les délais impartis pour répondre à cette saisine, seuls les résumés des rapports des études présentes dans le dossier ont pu être analysés par l'Anses. Aucune évaluation des études soumises n'a pu être réalisée dans le temps imparti, l'analyse doit donc être considérée comme préliminaire.

Dans ce cadre, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail identifie un niveau d'incertitude élevé sur les points suivants :

- Une contamination des eaux souterraines consécutive à l'utilisation du DMPSA ne peut être exclue compte tenu de la forte mobilité du DMPSA et de son métabolite dans les sols et de la similarité chimique du DMPSA avec le DMPP.
- Aucune étude de toxicité à long terme et de cancérogénicité n'a été fournie, seules des études préliminaires de toxicité chroniques sont présentées. En conséquence, il existe une incertitude importante sur l'identification des dangers.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail estime que dans le délai imparti et le volume de données à analyser, elle n'est pas en mesure de finaliser l'évaluation du DMPSA.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Inhibiteur de nitrification, DMPSA, règlement (CE) n° 2003/2003.

ANNEXES

ANNEXE 1

Proposition d'inscription du DMPSA à l'annexe I, section F, table F.1 « inhibiteur de nitrification » du règlement (CE) n° 2003/2003.

ANNEXE 2

Références des études et données soumises dans le cadre de cette saisine.

ANNEXE 1

Proposition : inscription du DMPSA à l'annexe I, section F, table F.1 « inhibiteur de nitrification » du règlement (CE) n° 2003/2003

N°	Désignation type et composition de l'inhibiteur de nitrification	Teneur minimale et maximale en inhibiteur, en pourcentage en masse de l'azote total présent sous forme d'azote ammoniacal et d'azote uréique	Types d'engrais CE pour lesquels l'inhibiteur ne peut pas être utilisé	Description des inhibiteurs de nitrification avec lesquels les mélanges sont permis Données sur les taux autorisés
1	2	3	4	5
.x	Mélange isomérique d'acide 2-(3,4-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique et d'acide 2-(4,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) succinique N° CE : 940-877-5	Minimum : 0,8 Maximum : 1,6		

ANNEXE 2

Références des études et données soumises dans le cadre de cette saisine.

- Abalos, D., & Vallejo, A. (2014). *Precipitation and temperature drive effect of DMPP on GHG and NO emissions under Mediterranean conditions*. Madrid: Universidad Politécnica de Madrid.
- Akiyama, H., Yan, X., & Yagi, K. (2010). Evaluation of effectiveness of enhanced-efficiency fertilizers as mitigation options for N₂O and NO emissions from agricultural soils: meta-analysis. *Global Change Biology*, pp. 1837-1846.
- Baez, D., Gilsanz, C., Gracia, M., & Castro, J. (2014). N yield and N₂O emissions as affected by 3,4-Dimethylpyrazolophosphate, a nitrification inhibitor applied during winter in Northwestern Spain. *III Remediation Workshop, 11-12 April 2014*, (p. 2). Valencia.
- Bangert, J. (05.01.2012). *Statement. Preliminary results: Leaching of 1A (2-(3,4-dimethyl-pyrazol-1-yl)-succinic acid) to Groundwater*. Knoell.
- Bronner, G. (03.05.2011). *Preliminary leaching assessment of the nitrification inhibitor DMP after application of its precursor 1A with the fertilizer KAS*. BASF SE.
- ECHA. (2008). *Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment; Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment*.
- ECHA. (2012a). *Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment; Chapter R.7c, version 1.1, November 2012*.
- ECHA. (2012b). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment; Chapter R.16: Environmental Exposure Estimation*.
- ECHA. (2012c). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment; Part E: Risk Characterisation*.
- ECHA. (2012d). *Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment, Chapter R.7b, version 1.2, November 2012*.
- ECHA. (2013). *Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment, Chapter R.7a, version 2.2, August 2013*.
- Elze, M. (10.06.2015). *Determination of residues of DMPSA and DMP in grassland after three applications of ECAG 2055 in the field in Germany and France*. BioChem Agar.
- Elze, M. (2016). *Determination of residues of DMPSA and DMP in grassland after three applications of ECAG 2055 in the field in Germany and France, 2015. BioChem Agar, 10.08.2016*.
- Franke, M. (2013). *Acute toxicity of 2-(3,4-dimethyl-pyrazol-1-yl)-succinic acid (A 1) to the honeybee Apis mellifera L. under laboratory conditions. Testing laboratory: BioChem agrar Labor für biologische und chemische Analytik GmbH, Gerichshain, Germany. Report no.: 13 1*.
- Franz, W. S. (15.11.2012). *Predicted environmental concentrations of DMPSA and DMP in groundwater after application of fertilizers on winter cereals, potatoes, cauliflower and lettuce using FOCUS PEARL 4.4.4*. Knoell.
- Friedrich, S. (2013). *2-(3,4-dimethylpyrazol-1-yl)-succinic acid - Effects on the Reproduction of the Collembolan Folsomia candida*. BioChem.
- Friedrich, S. (24.07.2013). *2-(3,4-dimethyl-pyrazol-1-yl)-succinic acid - Sublethal toxicity to the earthworm Eisenia fetida in artificial soil. Testing laboratory: BioChem agrar Labor für biologische und chemische Analytik GmbH, Gerichshain, Germany. Report no.: 13 10 48 056 S. Ow*.
- Garcia Sanchez, M. (25.01.2012). *Dissociation constant of 2-(2,4-Dimethyl-Pyrazol-1yl)-Bernsteinsäure (Isomerengemisch) 2-(3,4dimethyl-pyrazol-1yl)-succinic acid (isomeric mixture)*. CURRENTA Leverkusen.
- Garcia Sanchez, M. (25.01.2012). *Particle size distribution of 2-(2,4-Dimethyl-Pyrazol-1yl)-91. Bernsteinsäure (Isomerengemisch) 2-(3,4dimethyl-pyrazol-1yl)-succinic acid (isomeric mixture)*. CURRENTA Leverkusen.

- Garcia Sanchez, M. (25.01.2012). *Partition coefficient of 2-(2,4-Dimethyl-Pyrazol-1yl)-Bernsteinsäure (Isomerengemisch) 2-(3,4dimethyl-pyrazol-1yl)-succinic acid (isomeric mixture)*. CURRENTA Leverkusen.
- Garcia Sanchez, M. (25.01.2012). *Water solubility of 2-(2,4-Dimethyl-Pyrazol-1yl)-Bernsteinsäure (Isomerengemisch) 2-(3,4dimethyl-pyrazol-1yl)-succinic acid (isomeric mixture)*. CURRENTA Leverkusen.
- Gilsanz, C., Baéz, D., Garcia, M.-I., & Castro, J. (2014). Efecto del tipo de fertilización y el uso del inhibidor de la nitrificación DMPP en las emisiones de N₂O durante un cultivo de raigrás italiano. . *III Remedía Workshop, 11-12.April 2014*. Valencia.
- Guzman-Bustamante, I., Schulz, R., Müller, T., Hähndel, R., & Ruser, R. (2014). Effect of a novel nitrification inhibitor on the N₂O emission from a soil cropped with winter wheat. Lisbon: Proceedings 18th Nitrogen Workshop Lisbon 30th June 3rd July, 2014 (pp. 429-430. Lisbon ISA Press.
- Harant, H. (03.08.2015). *Analytical phase report: Determination of residues of the nitrification inhibitor 1A in winter wheat after application of KSNN 13838 in Germany Spain and France (South), 2013*. BioChem Agar.
- Harant, H. (05.11.2013). *Determination of residues of the nitrification inhibitor 1A in red cabbage after application of KSNN 1214 in Germany and Spain 2012*. BioChem Agar.
- Harant, H. (08.01.2014). *Determination of residues of the nitrification inhibitor 1A in butter head lettuce after application of KSNN 1214 in Germany and Spain 2012*. BioChem Agar.
- Henke, W. (06.10.2011). *Substance Characterisation Report. Test Item: 2-(dimenthyl)-Bernsteinsäure isomerengemisch*). LAUS GmbH.
- Holalagoudar, S. R. (17.12.2013). *Combined repeated Dose Oral Toxicity Study with the Reproduction / Development Toxicity Screening Test in Wistar Rats with 1A (Main Study): Dose formulation Verification of 1A in Formulation Samples*. Bioservice Planegg.
- Huérffano, X., Fuertes-Mendizábal, T., Fernández-Diez, K., Estavillo, J. M., González-Murua, C., & Menéndez, S. (2016). The new nitrification inhibitor 3,4-dimethylpyrazole succinic(DMPSA) as an alternative to DMPP for reducing N₂O emissions from wheat crops under humid Mediterranean conditions. *European Journal of Agronomy (80)*, pp. 78-87.
- Huérffano, X., Hähndel, R., Carrasco, I., González-Murua, C., Estavillo, J. M., & Menéndez, S. (2014). The new nitrification inhibitor Dimethylpyrazole-succinic acid (DMPSA) reduces N₂O emissions from wheat under humid Mediterranean conditions. *Proceedings 18th Nitrogen Workshop, Lisbon 30th June-3rd July, 2014* (pp. 441-442). Lisbon: Isa Press.
- Janssens, F. (2016). *Fertilizers - Determination of nitrification inhibitor DMPSA in fertilizers - Method using high-performance liquid chromatography (HPLC)*.
- Juckeland, D. (10.06.2013). *Acute toxicity of 2-(3,4-dimethyl-pyrazole-1-yl)-succinic acid to the rainbow trout Onchorhynchus mykiss in a 96-hour static test*. BioChem Agar.
- Juckeland, D. (14.11.2013). *Toxicity of 2-(3,4-dimethyl-pyrazole-1-yl)-succinic acid to Daphnia magna in a 21-day semi-static reproduction test*. BioChem Agar.
- Juckeland, D. (20.06.2012). *Acute toxicity of 2-(3,4-dimethyl-pyrazole-1-yl)-succinic acid to Daphnia magna in a 48-hour static test*. BioChem Agar.
- Juckeland, D. (20.06.2012). *Effects of 2-(3,4-dimethyl-pyrazole-1-yl)-succinic acid on Desmodesmus subspicatus in an algal growth inhibition test*. BioChem Agar.
- Kahl, G. (24.09.2012). *Kinetic modelling analysis of the degradation behaviour of the nitrification inhibitor 1-succinic acid-3,4-methyl-pyrazol (1A) and its metabolite 3,4-dimethylpyrazole from aerobic laboratory soil degradation studies*. Knoell.
- Keldenich, H. (12.03.2012). *Determination of Safety-relevant data of 2-(3,4-dimethyl-pyrazole-1-yl)-succinic acid (isomeric mixture)*. Bayer Leverkusen. 92
- Kroes, R., Renwick, A., Feron, V., Galli, C., Gibney, M., Greim, H., . . . de, J. v. (2007). Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients. *Food Chem Toxicol.*, pp. 45(12):2533-62.
- Kuhn, D. (09.12.2011). *Substance Characterisation Report. Test Item: 2-(3,4-dimethyl-1yl)-succinic acid isomeric mixture*. LAUS GmbH.

- Kuhn, D. (12.12.2011). *Substance Characterisation Report. Test Item: 2-(3,4-dimethyl-1yl)-succinic acid isomeric mixture*. LAUS GmbH.
- Lehmeier, D. (08.05.2012). *In vitro Skin Corrosion: Human Skin Model Test with 1A*. Bioservice Planegg.
- Lehmeier, D. (21.05.2012). *In vitro Skin Irritation: Human Skin Model Test with 1A*. Bioservice Planegg.
- Leoni, A.-L. (12.07.2012). *Acute Oral Toxicity (acute Toxic Class Method) with 1A*. Bioservice Planegg.
- Leoni, A.-L. (24.10.2012). *Acute Dermal Toxicity (Limit Test) 1A*. Bioservice Planegg.
- Lütkenhaus, K. (11.04.2012). *Screening for Eye Irritation Potential using the Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay with 1A*. Bioservice Planegg.
- Lütkenhaus, K. (27.04.2012). *Test for Sensation (Local Lymph Node Assay - LLNA) with 1A*. Bioservice Planegg.
- Maleri, R. (2013). *2-(3,4-dimethyl-pyrazole-1-yl)-succinic acid - Sublethal toxicity to the rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* Eisenia fetida in artificial soil*. BioChem Agar.
- Marschner, H. (2008). *Mineral Nutrition of Higher Plants*. London: Academic Press.
- Meinerling, M. (08.05.2012). *Determination of the Adsorption/Desorption Behaviour of 2-(3,4-dimethyl-pyrazole-1-yl)-succinic acid (OECD 106)*. 64380 Rossdorf: IBACON.
- Picault, F., & Brard, G. (2010). *Evaluation of the efficacy of BAS 010.00 and LAB 5848 on apple crop*. Inchy en Artois: Staphyt.
- Postleb, H. (05.03.2013). *Stabilität von 1A Wirkstoff in AHL*. Kali-Forschungsinstitut.
- Postleb, H. (06.06.2013). *Stabilität von 1A Wirkstoff auf AN*. Kali-Forschungsinstitut.
- Pro, D. (2011). *Développement de nouveaux inhibiteurs d'uréases et de la nitrification (Development of new inhibitors of ureases and nitrification for a phytosanitary use)*. Rennes: Préparée à l'Unité Mixte de Recherche (n°6226) Sciences Chimiques de Rennes.
- Ruser, R., & Schulz, R. (2015, 4). The effect of nitrification inhibitors on the N₂O release from agricultural soils - a review. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, pp. 171-188.
- Schleh, C. (15.12.2015). *Dose Range Finding Study for Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test after Oral Administration in Wistar Rats with 1A*. Bioservice Planegg.
- Schreib, G. (04.05.2012). *Reverse Mutation Assay using Bacteria (*Salmonella typhimurum*) with 1A*. Bioservice Planegg.
- Schulten, S. (2015). *WI 260188_DMPSA_draft_analysis_method_CEN*. CEN.
- Schulz, L. (2012b). *Determination of ready biodegradability of 2-(3,4-dimethyl-pyrazole-1-yl)-succinic acid (DOC-Die-Away-Test)*. BioChem Agar.
- Schulz, L. (2013a). *Effects of 2-(3,4-dimethyl-pyrazol-1-yl) -succinic acid on the activity of soil microflora (Carbon transformation test). Testing laboratory: BioChem agrar Labor für biologische und chemische Analytik GmbH, Gerichshain, Germany. Report no.: 13 10 48 099 C*.
- Seebauer, F. (09.05.2013). *Stabilität von 1A zu DMPP-Wirkstoff auf KAS*. Kali-Forschungsinstitut.
- Seebauer, F. (21.03.2011). *Stabilität von DMPP in Düngermischungen sowie Vergleich von 1A zu DMPP-Wirkstoff, DAP, NP 25+15, NP 20+20*. Kali-Forschungsinstitut.
- Trenz, K. (10.09.2013). *In vitro Mammalian Cell Genome Mutation Assay (Thymidine Kinase Locus/TK) im Mouse Lymphoma L5178Y Cells with 1A*. Bioservice Planegg. 93 Villar, J., Fonseca, F., Villar, P., Pascual, M., Rufat, J., Lordan, J., Carrasco, I. (2014). The effect of New N fertilizers on yield and grain nitrogen in winter wheat. *Proceedings of the 18th Nitrogen Workshop, 30th June-3rd July 2014, Lisboa* (pp. 229-230). Lisbon: Isa Press.
- Wagner. (2016). *CSR including animal_matrices_RA_extract*.
- Weber, H. (18.09.2013). *Analytical Phase Report: Determination of residues of the nitrification inhibitor 1A in butter head lettuce after application of KSNN 1214 in Germany and Spain 2012*. Eurofins Hamburg.
- Weber, H. (18.09.2013). *Analytical phase report: Determination of residues of the nitrification inhibitor 1A in red cabbage after application of KSNN 1214 in Germany and Spain, 2012*. Eurofins Hamburg.

- Wissemeier, A. (02.04.2012). *Conversion and degradation of the nitrification inhibitor 1-succinic acid -3,4-dimethylpyrazole in two soils*. BASF SE.
- Wissemeier, A. (2005a). *Incubation_Dosierung_DMPSA*. unpubl.
- Wissemeier, A. (2005b). *Pflanzenverträglichkeit von DMPSA*. unpubl.
- Wissemeier, A. (2006). *Incubationsversuche mit DMPSA*. unpubl.
- Wissemeier, A. (2007). *Wirkungsweise Isomere 1A*. unpubl.
- Wissemeier, A. (2009a). *Inkubation_1A-Harnstoff*. unpubl.
- Wissemeier, A. (2009b). *Umsetzung DMPSA ud DMPP im Boden*. unpubl.
- Wissemeier, A. (2010). *1A-Abbau_Vgl_Kaldenkirchen-Limbürgerhof*. unpubl.
- Wissemeier, A. (2012a). *Trägerdünger_1A*. unpubl.
- Zeller, J. (17.10.2013). *In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster V79 cells with 1A*. Bioservice Planegg.