

YEHQ-0792-12866

MILES 

COMPANY SANITIZED

①

Miles Inc.  
Mobay Road  
Pittsburgh, PA 15205-9741  
Phone: 412 777-2000

September 10, 1992

Document Processing Center (TS-790)  
Office of Toxic Substances  
Environmental Protection Agency  
401 M Street, SW  
Washington, DC 20460  
Attention: Section 8(e) Coordinator  
(CAP Agreement)

A

COPY

92 SEP 10 AM 9:23

RE: 8E-CAP-0065

CONFIDENTIAL INFORMATION  
HAS BEEN SANITIZED

Dear Sir:

Miles Inc. is submitting a study under the TSCA Section 8(e) Compliance Audit Program (CAP Agreement 8E-CAP-0065).

The tested chemical in the attached document includes Triadimenol and cannot be represented by only one CAS Registry Number.

The title of the accompanying document is "KWG 0519 15 WS 318 A Untersuchungen Zur Anwendungstoxikologie" by F. Mihail and J.H. Thyssen, dated November 2, 1979.

The results in this study that may be considered reportable according to the TSCA 8(e) Reporting Guide include reversable neurotoxic effects of unspecified duration.

This compound has not been the subject of a previous TSCA Section 8(e) submission or premanufacture notification. This study was for an experimental pesticide formulation and was submitted to EPA for FIFRA registration.

The information submitted in this report is considered Confidential Business Information. We have enclosed both Confidential and sanitized versions of this information.

If you have any questions on this submission, please contact me.

8EHQ-93-12866

68940000106

CAP

Sincerely,

*Donald W Lamb*

Donald W. Lamb, Ph.D  
Vice President  
Product Safety and Regulatory Affairs  
412-777-7431

CONF3.LTR/vmk  
Attachments  
Certified Mail P 827 215 589

RECEIVED  
5-10-95  
MR

BAYER AG  
INSTITUT FÜR TOXIKOLOGIE

Wuppertal-Elberfeld 2.11.1979

Bericht-Nr.: 8717

Exemplar-Nr.: 11



CONFIDENTIAL INFORMATION  
HAS BEEN SANITIZED

48 TRIADIMENOL

KWG 0519 15 WS 318 A

UNTERSUCHUNGEN ZUR ANWENDUNGSTOXIKOLOGIE

Studien-Nr. KWG 0519/011-014

von

Dipl. Biol. F. Mihail

und

Dr. J. Thyssen

Die Vervielfältigung dieses Berichtes ist - auch auszugsweise -  
untersagt. Falls erforderlich, können weitere Exemplare von den  
Autoren angefordert werden.

## 1. ZUSAMMENFASSUNG

Mit dem Präparat KWG 0519 15 WS 318 A wurden säugetierexperimentelle Untersuchungen zur Anwendungstoxikologie mit folgenden Ergebnissen durchgeführt:

### 1.1. LD<sub>50</sub> (14 Tage)

Ratte, ♂ ,oral (nüchtern appl.) 4220 (3666 - 4857) mg/kg Kgw.  
Ratte, ♀ ,oral (nüchtern appl.) 4040 (3669 - 4448) mg/kg Kgw.

Vergiftungssymptome: anfangs gesteigerte später verminderte  
Motilität, Apathie, verkrampfte Seiten-  
lage der Tiere

Ratte, ♂♀ ,perkutan 24 h Expos. > 5000 mg/kg Kgw.

### 1.2. LC<sub>50</sub> (dynamische Verstäubung)

Ratte, ♂♀ , 1 Stunde Expos. > 3604 mg/m<sup>3</sup> Luft\*  
Ratte, ♂♀ , 4 Stunden Expos. > 4281 mg/m<sup>3</sup> Luft\*

Die Ratten zeigten kurzfristig (bis zu 3 Stunden) Verhaltensstörungen.

### 1.3. Lokale Reizwirkung

1.3.1. Wirkung an der Haut von Kaninchen: nicht reizend

1.3.2. Wirkung am Auge von Kaninchen: leicht schleimhautreizend

CONFIDENTIAL INFORMATION  
HAS BEEN SANITIZED

\* maximale Konzentration

### 3. MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1. Prüfmuster

Präparat: KWG 0519 15 WS 318 A

#### 3.2. Versuchstiere

Männliche und weibliche Wistar-Albinoratten (TNO/W 74) mit einem Körpergewicht von 160 - 210 g des Züchters WINKELMANN, Borchen/Kreis Paderborn. Die Tiere wurden in Makrolon-Käfigen, Typ III (SPIEGEL und GÖNNERT, Z. Versuchstierkunde 1, 38, 1961) gehalten.

Als Nahrung erhielten die Tiere "Altromin R-Haltungsdiät für Ratten und Mäuse" und Wasser ad libitum.

Weißes Neuseeland-Kaninchen, beiderlei Geschlechts, mit einem Körpergewicht von 3-4 kg, Züchter: HACKING & CHURCHILL, Huntingdon (England). Die Tiere wurden einzeln in Kaninchen-Käfigen (MEISTER und SCHINDLER), Z. Versuchstierkunde 1, 21, 1963) gehalten und bekamen Kaninchenfutter Z 222 (Fa. HÖING, Verden/Aller) und Wasser ad libitum.

CONFIDENTIAL INFORMATION  
HAS BEEN SANITIZED

#### 3.3. Versuchsmethoden

Die Versuchsmethoden sind unter Punkt 4 (Versuchsergebnisse) bei den einzelnen Versuchen beschrieben.

Die Berechnung der mittleren Letaldosis ( $LD_{50}$ ) erfolgte nach LITCHFIELD und WILCOXON (J. Pharmacol. exper. Ther. 96, 99, 1949). In den Tabellen bedeuten in der Spalte "Toxikol. Ergebnis" die

1. Zahl = Anzahl der verwendeten Tiere
2. Zahl = Anzahl der Tiere mit Symptomen
3. Zahl = Anzahl der eingesetzten Tiere.

4. ERGEBNISSE

4.1. Akute orale Toxizität

Das Präparat wurde in Aqua dest. formuliert und in einem Applikationsvolumen von 1,0 bzw. 2,0 ml/100 g Körpergewicht 16 Stunden nüchtern gehaltenen männlichen und weiblichen Ratten einmal mit der Schlundsonde verabreicht. Die Nachbeobachtungszeit betrug 14 Tage.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 1 zusammengestellt:

Tabelle 1: KWG 0519 15 WS 318 A

Akute orale Toxizität bei nüchternen Ratten  
 CONFIDENTIAL INFORMATION  
 HAS BEEN SANITIZED

Dosis mg/kg	Toxikol. Ergebnis	Eintritt des Todes nach	LD <sub>50</sub> (14 Tage) mg/kg
Ratten, ♂			
50*	0/0/15	-	4220 (3666-4857) s = 1,3
1000	0/15/15	-	
2500	0/15/15	-	
3000	2/15/15	2 d	
4000	6/15/15	1 - 4 d	
5000	11/15/15	4 h - 5 d	
Ratten, ♀			
50 *	0/0/15	-	4040 (3669-4448) s = 1,2
1000	0/15/15	-	
3000	0/15/15	-	
3500	2/15/15	3 d	
4000	9/15/15	3 h - 5 d	
5000	13/15/15	5 h - 3 d	

\* höchste Dosis ohne Befund

Als Vergiftungssymptome wurden Apathie, eine anfangs gesteigerte Motilität, die nach 24 Stunden in den Dosisgruppen ab 3000 mg/kg in das Gegenteil umschlug und eine verkrampfte Seitenlage der Tiere beobachtet, außerdem zeitweise krampfartige Zuckungen. Bei der Sektion von gestorbenen oder getöteten Tieren wurden makroskopisch keine toxikologisch relevanten Veränderungen festgestellt.

#### 4.2. Akute perkutane Toxizität

Die Untersuchungen wurden an männlichen und weiblichen Ratten unter Anwendung der Wickelmethode nach NOAKES und SANDERSON (Brit. J. Ind. Med. 26, 59, 1969) durchgeführt.

Die Dosen von 5000 mg/kg wurden mit 18 Tropfen Wasser angedickt und auf die am Vortage geschorene und unverletzte Rückenhaut von männlichen und weiblichen Ratten aufgetragen. Die behandelten Hautpartien wurden 24 Stunden durch Wickelverbände abgedeckt. Nach Abnahme der Verbände wurde die kontaminierte Haut mit Hilfe von Wasser und Seife gereinigt. Die Tiere wurden bis zum 14. Tag nach der Behandlung beobachtet.

Die perkutane Applikation des Prüfmusters wurde von jeweils 5 männlichen und 5 weiblichen Ratten symptomlos vertragen. Bei der Sektion der Ratten, die am Ende der Nachbeobachtungsperiode getötet wurden, entsprachen die inneren Organe der physiologischen Norm.

#### 4.3. Inhalation

CONFIDENTIAL INFORMATION  
HAS BEEN SANITIZED

Das Präparat wurde dynamisch verstäubt.

Die Versuche wurden in einer dynamischen Inhalationsapparatur durchgeführt (Kimmerle, G., A. Eben, Arch. Toxikol. 30, 115, 1973). Hierbei wurde das Präparat mittels eines dynamischen Staubgenerators (Druck des Luftstromes 0,5-0,8 atü, Impulsdauer: 0,5 sek, Zeit zwischen den Impulsen: 2-5 sek) aus einem mit dem Präparat beschickten Staubturm über 1 weiteren Zwischenturm in die Inhalationskammer geblasen.

Die Expositionsbedingungen der Tiere waren so, daß die Tiere die Stäube nur mit der Atemluft aufnehmen konnten. Ein Hautkontakt mit den Stäuben bestanden nicht.

Jeweils 10 männliche und 10 weibliche Ratten pro Konzentration waren den Präparat-Stäuben während 1 Stunde bzw. während 4 Stunden exponiert.

Untersuchungsergebnisse bei der einmaligen 4-stündigen  
Exposition:

Auch die je 10 männlichen und je 10 weiblichen Ratten, die Präparat-Staubkonzentrationen von  $4281 \text{ mg/m}^3$  Luft exponiert waren, zeigten nur kurzfristig nach Exposition (3 Std.) leichte Verhaltensstörungen. Keines der Tiere starb.

LC<sub>50</sub> Ratte, ♂♀      4 Std. Expos. >       $4281 \text{ mg/m}^3$  Luft  
(max. Konzentration)

Bei der Sektion waren keine prüfmusterbedingten Organveränderungen makroskopisch festzustellen.

In allen Untersuchungen waren keine Reizwirkungen an den sichtbaren Schleimhäuten von Augen und Nasen festzustellen.

CONFIDENTIAL INFORMATION  
HAS BEEN SANITIZED

#### 4.4. Prüfung an der Haut von Kaninchen

Kleine Zellstofflappchen (2,5 x 2,5 cm) auf die ca. 0,5 g des mit Aqua destillata leicht angefeuchteten Präparates aufgetragen worden waren, wurden bei 2 Kaninchen pro Expositionszeit während 24 Stunden auf die unbehaarte Haut eines Löffels mittels Pflasterverbänden fixiert. Die Nachbeobachtungszeit dauerte 7 Tage. Nach Abnahme der Verbände entsprachen die behandelten Hautgebiete auch während der gesamten Beobachtungszeit der physiologischen Norm.

Somit ist das Präparat nicht hautreizend.

PF-Anwendungstoxikologie  
Beratung  
z.Hd. Frau Dr. Reuver

KWG 0519 15 WS 318 A

In der Anlage erhalten Sie unseren Bericht über die Untersuchungen zur Anwendungstoxikologie mit dem o.g. Präparat.

KWG 0519 15 WS 318 A setzt sich wie folgt zusammen:

KWG 0519 (100 %) - Isomerenverh. A:B = 80:20

CONFIDENTIAL INFORMATION  
HAS BEEN SANITIZED

Mit freundlichen Grüßen

Wuppertal, den 24 Okt. 1979



(Dipl.-Biol. Mihail)

Anlage

erwähnt

STATEMENT OF SUBSTANTIATION SUPPORTING  
CLAIM FOR CONFIDENTIALITY FOR KWG 0519 15 WS 318 A

CONFIDENTIAL INFORMATION  
HAS BEEN SANITIZED

**Triage of 8(e) Submissions**

Date sent to triage: 2/5/96

NON-CAP

CAP

Submission number: 12866 A

TSCA Inventory:

Y

N

D

Study type (circle appropriate):

Group 1 - Dick Clements (1 copy total)

ECO

AQUATO

Group 2 - Ernie Falke (1 copy total)

ATOX

SBTOX

SEN

w/NEUR

Group 3 - Elizabeth Margosches (1 copy each)

STOX

CTOX

EPI

RTOX

GTOX

STOX/ONCO

CTOX/ONCO

IMMUNO

CYTO

NEUR

Other (FATE, EXPO, MET, etc.): \_\_\_\_\_

Notes:

**THIS IS THE ORIGINAL 8(e) SUBMISSION; PLEASE REFILE AFTER TRIAGE DATABASE ENTRY**

*The study is in German*

<b>For Contractor Use Only</b>	
entire document: <u>0</u> 1 2 pages <u>1</u>	pages <u>[REDACTED]</u>
Notes:	<u>12/6/95</u>
Contractor reviewer: <u>LPS</u>	Date: <u>[REDACTED]</u>





12866A

L

Acute oral toxicity in rats is of low concern. Single oral doses to rats (15/sex/dose) at levels of 50, 1,000, 2,500, 3,000, 4,000, or 5,000 mg/kg (males) and 50, 1,000, 3,000, 3,500, 4,000, and 5,000 mg/kg (females) were lethal (0/15, 0/15, 0/15, 2/15, 6/15, and 11/15, respectively, in males; 0/15, 0/15, 0/15, 2/15, 9/15, and 13/15, respectively, in females). The LD<sub>50</sub> values were 4,220 and 4,040 mg/kg for males and females, respectively. Information on clinical signs and necropsy findings are not summarized because the study is in german.

L

Acute dermal toxicity in rats is of low concern. A single dermal dose of 5,000 mg/kg to rats (5/sex) was not lethal. There were no clinical signs of toxicity or gross pathological effects.

L

Acute inhalation toxicity in rats is of low concern. A single 1-hour inhalation exposure of 3,604 mg/m<sup>3</sup> to rats (10/sex) was not lethal. A single 4-hour inhalation exposure of 4,281 mg/m<sup>3</sup> to rats (10/sex) was not lethal. Information on clinical signs and necropsy findings are not summarized because the study is in german.

L

Dermal irritation in rabbits is of low concern. Application of the substance to the skin of rabbits did not cause irritation. No other information is included because the study is in german.

L

Eye irritation in rabbits is of low concern. Instillation of the substance into the eyes of rabbits resulted in slight irritation. No other information was provided.