

**REQUISITOS TÉCNICOS PARA PERMISO DE EXPERIMENTACION DE
PLAGUICIDAS QUÍMICOS DE USO AGRÍCOLA**

**TEMZINE 235 OD
TEMBOTRIONE 35 g/L + ATRAZINA 200 g/L OD**

1. Solicitante

LIONCHEM-LIFESCIENCE S.A.S

Nit: 901143659-5

Diagonal 46 B No. 27-74 Sur

Bogotá - Cundinamarca

2. Fabricante y país de origen

Nombre de la empresa: EASTCHEM CO., LTD

Dirección de las oficinas: Floor 26, Haoyuan Mansion, No.266, Middle Tongjiang Road
Changzhou, Jiangsu, P.R. China.

Tel: 400-990-3615

Fax: +86-519-85190399

Website: www.eastchem.net

E-mail: zhu@eastchem.net

Importador: LIONCHEM-LIFESCIENCE S.A.S

Nit: 901143659-5

Diagonal 46 B No. 27-74 Sur

Bogotá - Cundinamarca

3. Nombre del producto:

TEMZINE 235 OD

4. Nombre Común: Aceptado por ISO o equivalente

Tembotrione [ISO]: Atrazine [ISO]

Ref. –EPA. Interim Reregistration Eligibility Decision for Atrazine. Case No. 0062. April 2006. .

- <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/1118.htm>

5. Nombre Químico: Aceptado por ISO o equivalente

Tembotrione:

2-{2-chloro-4-mesyl-3-[(2,2,2-trifluoroethoxy)methyl]benzoyl}cyclohexane-1,3-dione

Ref: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/1118.htm>

Atrazine:

6-chloro-N2-Ethyl-N4-isopropyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine

Ref. University of Hertfordshire.

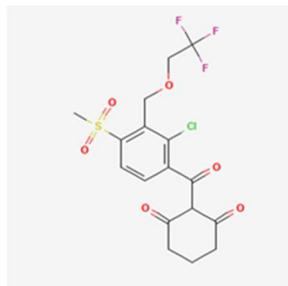
PPDB.

Atrazine

<http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/es/Reports/43.ht>.

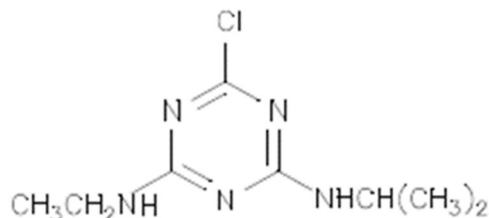
6. Formula estructural

Tembotrione:



Ref: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tembotrione#section=Names-and-Identifiers>

Atrazine:



Ref. EPA. Interim Reregistration Eligibility Decision for Atrazine. Case No. 0062. April 2006

7. Composicion quimica: ingredientes activos y aditivos (descripción y contenido)

COMPONENT	CAS	FUNCTION	CONTENT,w/v
Atrazine	1912-24-9	Active ingredient	200 g/L
Tembotrione	335104-84-2	Active ingredient	35 g/L
Naphthalenesulfonic acid, polymer with formaldehyde, sodium salt	9084-06-4	Dispersing agent	40 g/L
Butyl polyoxyalkylene ether	9038-95-3	Emulsifying agent	150 g/L
Organic bentonite	1302-78-9	Thickener	5 g/L
Methyl oleate	112-62-9	Solvent	Add to 1L

Ref. Certificate of composition. EASTCHEM COMPANY. Septiembre 2023.

8. Características físicas y químicas

8.1 Aspecto

Líquido blanquecino, inodoro.

Ref. Physical and chemical properties of Tembotrione 35g/L +Atrazine 200g/L OD. EASTCHEM COMPANY

8.2 Estabilidad en el almacenamiento (Storage stability) (Respecto de su composición y a las propiedades físicas relacionadas con el uso)

Estable bajo condiciones normales de almacenamiento.

Ref. Physical and chemical properties of Tembotrione 35g/L +Atrazine 200g/L OD. EASTCHEM COMPANY

8.3 Densidad relativa

1.0 mg/l at 20 °C.

Ref. Physical and chemical properties of Tembotrione 35g/L +Atrazine 200g/L OD. EASTCHEM COMPANY

8.4 Inflamabilidad

> 65 °C, no inflamable

Ref. Physical and chemical properties of Tembotrione 35g/L +Atrazine 200g/L OD. EASTCHEM COMPANY

8.5 pH

3.4

Ref. Physical and chemical properties of Tembotrione 35g/L +Atrazine 200g/L OD. EASTCHEM COMPANY

8.6 Explosividad

No explosivo

Ref. Physical and chemical properties of Tembotrione 35g/L +Atrazine 200g/L OD. EASTCHEM COMPANY

9. Tipo de formulación

Dispersión en aceite (OD)

10. Cantidad de producto requerido o a importarse

1 litro (0.5 L pruebas de campo y 0.5 L validación método analítico)

11. Protocolo de ensayo de eficacia, de conformidad con lo dispuesto en el manual técnico andino.

Adjunto, sin aprobar por el ICA dado que solicitan permiso de experimentación.

12. Indicadores sobre toxicidad aguda oral, dermal e inhalatoria, toxicidad subcrónica de 90 días y toxicidad crónica y pruebas de mutagenesis, mínimo 2, neurotoxicidad cuando fuera aplicable.

12.1 Toxicidad Aguda producto formulado

12.1.1 Oral

Este estudio tuvo como objetivo observar las reacciones tóxicas y la muerte de ratas SD después de la administración oral de un pesticida experimental, para obtener la dosis letal mediana (DL50) del pesticida experimental en los animales de experimentación, y estimar preliminarmente el órgano blanco de toxicidad y el posible mecanismo de toxicidad observando las manifestaciones clínicas de los efectos tóxicos agudos. Se utilizó el método de Hohn en el experimento, con dosis de 1000, 2150, 4640 y 10000 mg/kg de peso corporal. Se observaron las reacciones tóxicas y la muerte de los animales dentro de las 4 horas posteriores a la administración, y luego una vez al día hasta el día 14. Se realizaron exámenes anatomopatológicos en los animales con lesiones encontradas en la autopsia. La DL50 oral aguda para ratas SD machos fue de 4220 mg/kg y para las hembras fue de 2870 mg/kg. El pesticida fue clasificado como de baja toxicidad para ratas SD machos y hembras.

Ref. Qianyi Testing and Evaluation., Summary of Acute Oral Toxicity Study in Rats with Tembotrione 35 g/L+Atrazine 200 g/L OD. Study NO.: S213460911- (adjunto)

12.1.2 Dérmica

El propósito de la prueba de toxicidad percutánea aguda es estudiar la información de toxicidad percutánea aguda del producto de prueba proporcionada por el cliente, con el fin de obtener la dosis letal media del producto de prueba para los animales experimentales después del contacto directo con la piel, para proporcionar la base para la clasificación y formulación de medidas de protección de seguridad.

En este estudio, se utilizó el método de prueba límite para administrar una dosis de 2000 mg/kg de peso corporal de un fármaco a un grupo de 10 ratas (mitad machos y mitad hembras). Se eliminó el vello de la espalda de las ratas antes de la administración y se aplicó el producto de prueba sobre la piel sin vello, cubriéndolo con celofán, gasa y cinta médica para asegurar el contacto con la piel. Se observaron las ratas durante 14 días después de la administración, se registró su peso en varios momentos y se examinaron las que murieron durante el estudio. Se determinó la DL50 y se clasificó según la reacción tóxica y la muerte de los animales.

Muerte de ratas machos y hembras: No se observaron muertes de animales durante la prueba.
Síntomas clínicos de los animales después de la administración: No se encontraron síntomas clínicos anormales evidentes en los animales después de la administración.

Peso de los animales y cambios de peso: El peso de los animales mostró una tendencia al alza y no se encontraron cambios de peso anormales.

No se realizó necropsia ni patología macroscópica porque ningún animal murió durante el período de observación.

Bajo las condiciones experimentales, la dosis letal media percutánea aguda (DL50) de ratas SD machos y hembras fue > 2000 mg/kg de peso corporal. Según el estándar de clasificación de la prueba de toxicidad transdérmica aguda de pesticidas, la toxicidad dérmica aguda de Tembotrione 35g/L + Atrazine 200g/L OD fue baja en ratas SD machos y hembras.

Ref. Qianyi Testing and Evaluation., Summary of Acute Dermal Toxicity Study in Rats with Tembotrione 35 g/L+Atrazine 200 g/L OD. Study NO.: S213460921- (adjunto)

12.1.3 Inhalatoria

El propósito de este experimento es estudiar el daño del producto de prueba proporcionado por el cliente al tracto respiratorio y al cuerpo entero después de que entra en el cuerpo a través del tracto respiratorio y el grado de daño, y obtener la concentración letal mediana (LC50) de exposición por inhalación, para proporcionar una base para su evaluación de seguridad y desarrollo de medidas de protección en la producción.

Se utilizó el método limitado en este experimento. Se expusieron ratas SD (5 machos y 5 hembras) al ambiente de aerosol del sujeto de prueba con una concentración de diseño de 2000 mg/m^2 durante 2 horas. Se utilizó el método de exposición de cuerpo entero para la intoxicación dinámica, se realizaron determinaciones de concentración (método de pesaje de filtros) y análisis de tamaño de partículas. Se registraron los parámetros del instrumento (temperatura, humedad relativa, concentración de oxígeno, volumen de admisión), condiciones de operación, concentración y mediciones de tamaño de partículas cada hora durante la administración, y se observaron los síntomas clínicos de los animales. La observación clínica se realizó una vez al día después de la administración durante 14 días consecutivos, y se observaron y registraron los síntomas clínicos y la muerte de los animales. Se pesaron los animales antes de la administración, cada 7 días después de la administración y antes de la disección. Al final del experimento, todos los animales fueron sacrificados y se realizó una observación anatómica macroscópica, y se debería realizar un examen histopatológico para las lesiones encontradas en la observación macroscópica. Según la reacción tóxica y la muerte de los animales, se obtuvo la LC50 y se realizó la clasificación de toxicidad.

La concentración media de aerosol: 2012.5 mg/m^3 .

Observación de mortalidad/viabilidad: Ningún animal murió durante la prueba.

Síntomas clínicos de los animales después de la administración: No se encontraron síntomas clínicos anormales evidentes en los animales después de la administración.

Peso corporal: El peso corporal promedio en el 7° y 14° día después de la exposición mostró una tendencia al alza.

Examen anatómico macroscópico: No hubo anomalías.

Examen histopatológico: No se requiere examen histopatológico.

Bajo las condiciones experimentales:

La concentración letal mediana (LC50) de exposición sistémica a la toxicidad por inhalación fue mayor de 2000 mg/m³ tanto en ratas SD hembras como machos.

Según el estándar de clasificación de la prueba de toxicidad por inhalación aguda de pesticidas, la toxicidad por inhalación aguda de Tembotrione 35g/L + Atrazine 200g/L OD fue de baja toxicidad tanto para ratas SD machos como hembras.

Ref. Qianyi Testing and Evaluation., Summary of Acute Inhalation Toxicity Study in Rats with Tembotrione 35 g/L+Atrazine 200 g/L OD. Study NO.: S213460931- (adjunto)

12.1.4 Irritación Cutánea y ocular

IRRITACIÓN CUTÁNEA

El propósito de este experimento es estudiar si los productos de prueba proporcionados por el cliente pueden irritar o corroer la piel de los mamíferos, con el fin de proporcionar una base para la protección de seguridad en la producción y el uso.

Se seleccionaron cuatro conejos blancos neozelandeses adultos sanos para el experimento. El pelaje en ambos lados de la espalda del animal experimental fue cuidadosamente eliminado cerca de la piel dentro de las 24 horas antes de la administración, y el área de cada pieza era de aproximadamente 6 cm². Se tomó 0.5 mL del producto de prueba y se aplicó sobre la piel sin vello del animal, luego se cubrió con dos capas de gasa y una capa de celofán, y se fijó con cinta no irritante y vendaje para garantizar el contacto cercano entre el producto de prueba y la piel, y evitar la caída y el lamido del producto de prueba. El lado izquierdo de la piel fue el autocontrol, excepto que no se administró el producto de prueba, otras operaciones fueron consistentes con el sitio de administración. Al final de la administración, se lavaron las muestras restantes con agua. Se observó la reacción cutánea en el sitio de administración a las 1h, 24h, 48h y 72h después del lavado y se puntuó. Se calculó la media de la integral de respuesta cutánea total del número total de animales en cada punto de tiempo de observación, y se realizó una evaluación integral de acuerdo con el estándar de clasificación de la intensidad de irritación cutánea, combinada con otras lesiones cutáneas y reversibilidad observadas.

Después de eliminar el producto de prueba durante 1 hora:

No se observaron síntomas anormales evidentes en la piel del área de administración, la media de la integral total es: 0.

Después de eliminar el producto de prueba durante 24 horas:

No se observaron síntomas anormales evidentes en la piel del área de administración, la media de la integral total es: 0.

Después de eliminar el producto de prueba durante 48 horas:

No se observaron síntomas anormales evidentes en la piel del área de administración, la media de la integral total es: 0.

Después de eliminar el producto de prueba durante 72 horas:

No se observaron síntomas anormales evidentes en la piel del área de administración, la media de la integral total es: 0.

Bajo las condiciones experimentales:

El valor medio de la puntuación total máxima para la irritación cutánea de los conejos blancos neozelandeses proporcionados por el cliente fue 0.

Según el estándar de clasificación de la prueba de irritación/corrosión cutánea aguda de los pesticidas, Tembotrione 35g/L + Atrazine 200g/L OD no causó irritación.

Ref. Qianyi Testing and Evaluation., Summary of Acute Dermal Irritation/Corrosion Toxicity Study in Rats with Tembotrione 35 g/L+Atrazine 200 g/L OD. Study NO.: S213460941- (adjunto)

IRRITACIÓN OCULAR

El propósito de este experimento es estudiar si los productos de prueba proporcionados por el cliente pueden irritar o corroer los ojos de los mamíferos, con el fin de proporcionar una base para la protección de la seguridad en la producción y uso.

Se seleccionaron cuatro conejos blancos neozelandeses adultos sanos para el experimento. 24 horas antes del experimento, no se encontró anormalidad en ambos ojos. Al administrar el medicamento, se bajó suavemente el párpado inferior derecho, se aplicaron 0,1 mL del producto de prueba en el saco conjuntival y se cerró suavemente el párpado durante aproximadamente 1 minuto. El ojo izquierdo se dejó como autocontrol. Los ojos de los sujetos fueron examinados por lámpara de hendidura a las 1h, 24h, 48h y 72h después de la administración, y todos los animales fueron examinados adicionalmente con fluoresceína sódica a las 24h después de la observación y registro. El grado de lesión ocular se puntuó después de cada examen. Según la puntuación total más alta y la media de la puntuación total en cada punto de tiempo de observación, combinado con otras lesiones oculares observadas y la recuperabilidad, se evaluó el grado de irritación ocular según el estándar de clasificación de irritación ocular.

1 hora después de la administración: el índice de puntuación más alto de irritación ocular (I.A.O.I.) fue 2, y el índice medio de irritación ocular (M.I.O.L.) fue 0.50.

24 horas después de la administración: el índice de puntuación más alto de irritación ocular (L.A.O.I.) fue 0, y el índice medio de irritación ocular (M.I.O.I.) fue 0.

48 horas después de la administración: el índice de puntuación más alto de irritación ocular (L.A.O.I.) fue 0, y el índice medio de irritación ocular (M.I.O.I.) fue 0.

72 horas después de la administración: el índice de puntuación más alto de irritación ocular (I.A.O.I.) fue 0, y el índice medio de irritación ocular (M.I.O.I.) fue 0.

La observación después de la administración del medicamento en los animales mostró que:

1 hora después de la administración, ocurrió vascularización conjuntival en 1 animal.

24 horas después de la administración, los animales volvieron a la normalidad en todos los puntos de tiempo, y no se encontraron síntomas irritantes en el lado de control.

No se encontraron síntomas clínicos anormales aparte de la irritación ocular después de la administración.

Bajo las condiciones experimentales:

Entre todos los puntos de tiempo de observación de los sujetos proporcionados por el cliente, el índice de puntuación más alto de irritación ocular del conejo blanco neozelandés fue de 2, y el índice medio de irritación ocular después de 48 horas fue de 0. Según el estándar de clasificación de irritación ocular de los conejos de pesticidas, se determinó que la clasificación de la intensidad

de irritación ocular del producto de prueba Tembotrione 35g/L + Atrazine 200g/L OD en conejos blancos neozelandeses fue: no irritante.

Ref. Qianyi Testing and Evaluation., Summary of Acute Eye Irritation/Corrosion Toxicity Study in Rats with Tembotrione 35 g/L+Atrazine 200 g/L OD. Study NO.: S213460951- (adjunto)

12.1.5 Sensibilización

El propósito de esta prueba es investigar la probabilidad de reacciones cutáneas transmitidas por el sistema inmunitario en el animal después de la exposición repetida al producto de prueba proporcionado por el cliente, con el fin de determinar la alergia cutánea (sensibilización) del producto de prueba.

Se seleccionaron cuatro conejos blancos neozelandeses adultos sanos para el experimento. El pelaje en ambos lados de la espalda del animal experimental fue cuidadosamente eliminado cerca de la piel dentro de las 24 horas antes de la administración, y el área de cada pieza era de aproximadamente 6 cm². Se tomó 0,5 mL del producto de prueba y se aplicó sobre la piel sin vello del animal, luego se cubrió con dos capas de gasa y una capa de celofán, y se fijó con cinta no irritante y vendaje para garantizar el contacto cercano entre el producto de prueba y la piel, y evitar la caída y el lamido del producto de prueba. El lado izquierdo de la piel fue el autocontrol, excepto que no se administró el producto de prueba, otras operaciones fueron consistentes con el sitio de administración. Al final de la administración, se lavaron las muestras restantes con agua. Se observó la reacción cutánea en el sitio de administración a las 1h, 24h, 48h y 72h después del lavado y se puntuó. Se calculó la media de la integral de respuesta cutánea total del número total de animales en cada punto de tiempo de observación, y se realizó una evaluación integral de acuerdo con el estándar de clasificación de la intensidad de irritación cutánea, combinada con otras lesiones cutáneas y reversibilidad observadas.

Reacción cutánea animal 24h después de la exposición en grupo de prueba y grupo de control negativo: no se observó reacción anormal.

La tasa de sensibilización del grupo de prueba y el grupo de control negativo 24h después de la exposición fue del 0%.

Reacción cutánea animal 48h después de la exposición en grupo de prueba y grupo de control negativo: no se observó reacción anormal.

La tasa de sensibilización del grupo de prueba y el grupo de control negativo 48h después de la exposición fue del 0%.

Resultados de la observación de síntomas clínicos excepto en la piel: no se encontraron anormalidades.

Peso corporal animal y su cambio: mostraron una tendencia al alza.

Bajo las condiciones experimentales:

La tasa de sensibilización de Tembotrione 35g/L + Atrazine 200g/L OD proporcionada por EASTCHEM Co., Ltd. a cobayos Hartley fue del 0%.

Según el estándar de clasificación de la prueba de sensibilización cutánea de pesticidas, Tembotrione 35g/L + Atrazine 200g/L OD no fue sensibilizante para cobayos.

Ref. Qianyi Testing and Evaluation., Summary of Skin Sensitization Study in Rats with Tembotrione 35 g/L+Atrazine 200 g/L OD. Study NO.: P2034609061- (adjunto)

12.2 Toxicidad subcronica (90 días) Ingredientes activos

12.2.1 Oral Acumulativa

Tembotrione

Referencia: AE 0172747 - Estudio de toxicidad de 90 días en rata por administración alimentaria

Informe/Documento: SA 01170; MO-03-001704; M-078288-01-1

Directriz(es): OECD 408 (1998)

GPL: Si

Material y métodos:

Prueba material: AE 0172747

Terreno/Lote: LE 356

Pureza: 97.4 %

Animales de prueba:

Especies: Rata

Cepa: Wistar (AF) ratas Rj: WI (IOPS HAN)

Edad: 7 semanas aproximadamente

Peso a dosificación: 238 a 275 g, machos - 176 a 213 g, hembras

AE 0172747 se administró de forma continua a través de la dieta a grupos separados de ratas Wistar de 10 por sexo y por grupo en concentraciones de 0, 1,25 y 7000 ppm y 15 animales por sexo y por grupo en concentraciones de 75 y 1500 ppm durante al menos 90 días.

El día 64 se sacrificó un macho del grupo tratado a 7000 ppm debido a su mal estado físico. No se informó de ninguna causa de morbilidad. A 7000 ppm los signos clínicos observados en ambos sexos fueron aspecto delgado y caída del cabello. Además, unos pocos varones presentaron temblores, reducción de la actividad motora, palidez general y áreas blancas en los ojos. Se observaron úlceras y/o costras en la piel de las orejas en 7 machos. A 1500 ppm, ambos sexos presentaban lentes turbias y 2 machos tenían llagas y/o costras en la piel. También a 75 ppm, una hembra mostró una mancha blanca en el ojo.

Conclusión: El NOAEL de AE 0172747 en este estudio puede fijarse en 1,25 ppm (equivalente a 0,07 mg/kg/día para los varones y a 0,09 mg/kg/día para las mujeres). Esto se concluyó según los siguientes hallazgos: opacidades corneales (superficiales y en forma de copos de nieve), neovascularización de la córnea (no totalmente reversible), aumento de los niveles plasmáticos de colesterol (+22% en ratas macho), aumento de los niveles urinarios de cetonas, aumento del peso del hígado (> 20%) e hipertrofia hepatocelular centrilobular difusa a partir de 75 ppm. Además, a la dosis muy alta de 7000 ppm se observaron alteraciones histopatológicas en los testículos.

Ref: Draft Assessment Report (DAR) - public version – TEMBOTRIONE of the review programme referred to in Article 8(1) of Council Directive 91/414/EEC. Volume 3, Annex B, part 2, B.6 Toxicology and metabolism. January 2008.

Atrazine

Estudio en ratas

Grupos de ratas albino 15 machos y 15 hembras, se les administraron dosis de 0 (control), 25, 100 y 400 mg/Kg pc/día de atrazina técnica (98.2% de pureza) por 14/15 días consecutivos. 5 ratas/sexo/dosis fueron mantenidas sin tratar por 14 días.

No se presentaron signos clínicos durante el estudio. Un macho y una hembra a dosis de 400 mg/kg/día fueron encontrados muertos sobre los días 4 y 2 respectivamente, la causa de la muerte no fue determinada. Disminución del peso corporal y disminución de alimento fue registradas para machos y hembras a las dosis de 100 o 400 mg/kg pc/d. Una indicación de alguna reversión de varios de los efectos sobre los pesos corporales se observó durante el período de recuperación con la reanudación del apetito normal. Cambios menores en la hematología y la química sanguínea de ratas tratadas con 100 o 400 mg/kg fueron reversibles durante las dos semanas del periodo de recuperación.

El efecto marcado del peso corporal afectó a todos los pesos de los órganos al final del período de tratamiento. Sin embargo, sólo el aumento de peso de los órganos a relaciones de peso corporal para el hígado de los machos tratados con 100 o 400 mg / kg, y la disminución del peso del bazo de hembras de dosis alta y los pesos del timo disminuidos de machos y hembras en 100 o 400 se consideran Relacionados con el tratamiento. Estas diferencias se habían invertido al final del período de recuperación. La histopatología detectó una disminución de la actividad hematopoyética extramedular en el hígado y el bazo de machos y hembras a 100 y 400 y atrofia grasa leve a moderada de la médula ósea en machos y hembras a 400 mg/kg. Todos los efectos fueron reversibles al final del período de recuperación. El NOEL fue de 25 mg/kg pc/d basado en los efectos del peso corporal en los órganos a 100 y 400 mg/kg pc/d.

Ref. Food and Environment Protection Act, 1985, Part III. Evaluation on: Arazine. Department for Enviroment, Food and Rural Affairs. Pesticides Safety Directorate. York. 1993. Pág. 57.

12.2.2 Oral a largo plazo (2 años)

Tembotrione

La toxicidad a largo plazo y el potencial oncogénico de AE 0172747 se evaluaron tanto en el ratón como en la rata. En el “primer” estudio en ratas se administró AE 0172474 por medio de la dieta en dosis de 0, 20, 2500 y 5000 ppm. Las dos dosis más altas no fueron toleradas por los machos, mostrando sintomatología hemorrágica antes de morir, por lo tanto, el estudio fue descontinuado para los machos (Se realizó un estudio combinado crónico y carcinogénico con AE 0172747 en la rata macho). En las hembras no hubo ningún tratamiento relacionado a la mortalidad en ninguna de las dosis. En las ratas hembra, los ojos se consideraron como el objetivo principal (A 20 ppm o superior) lo cuales fueron clasificados en exámenes oftalmologicos como, por ejemplo, opacidad corneal, neovascularización de la córnea, y opacidades corneales en forma de copos de nieve. Las opacidades corneales con forma de copo de nieve eran reversibles, mientras que otras opacidades corneales, la neovascularización de la córnea y el edema de la córnea todavía se observaban después del proceso de recuperación. Adicionalmente, se observó Queratitis no neoplásica a 20 ppm o más ya sea unilateral o bilateralmente, e incluyó una o más de las siguientes alteraciones en la córnea: Inflamación aguda, hiperplasia epitelial, queratinización, vacuolización epitelial y erosión. El segundo órgano considerado como objetivo. fue el hígado: Se encontró hiperplasia y fibrosis, así como dilatación sinusoidal en concentraciones de 20 ppm o más, y fue asociado con hiperplasia/fibrosis biliar.

Se encontraron lesiones en el nervio ciático (atrofia, inflamación crónica y mineralización vascular), y atrofia/fibrosis acinar pancreática significativas en concentraciones de 2500 y 5000 ppm. No hubo indicación de un efecto tumorigénico del AE 0172747 en ratas hembra. El NOAEL para la rata hembra Wistar fue de 2 ppm (equivalente a 0.10 mg/kg por peso corporal por día).

En el “segundo” estudio de las ratas, las ratas macho recibieron tratamiento dietético continuo a 0, 1, 20, 200 y 800 ppm por un periodo de 2 años. A lo largo de todo el periodo de estudio, la incidencia de mortalidad fue comparable entre los grupos tratados y de control. También, en ratas macho, los cambios oftalmológicos fueron encontrados en 20 ppm y en niveles probados más altos: opacidades corneales, edema de la córnea y opacidades corneales en formas de copo de nieve, que aumentaron durante el periodo de estudio. Opacidades corneales, edema de la córnea y opacidades corneales en formas de copo de nieve fueron reversibles, mientras que la neovascularización de la córnea se mantuvo después de las 13 semanas de recuperación. Además, se evidenció queratitis, hiperplasia epitelial, queratinización, vacuolización epitelial, erosión y/o ulceración en grupos que recibieron una dosis de 20 ppm y más. Los cambios neoplásicos relacionados con el tratamiento (carcinoma de células escamosas) se limitaron al ojo a 200 y 800 ppm.

Se observaron más efectos relacionados al tratamiento en los riñones, el hígado, el páncreas y la tiroides. El peso promedio de los riñones fue significativamente más alto a 20 ppm o superior. Esto fue acompañado junto al incremento de las incidencias de nefropatía crónica mínima a severa con regeneración de células tubulares, engrosamiento de las membranas basales (glomerulares y tubulares), fibrosis intersticial, inflamación, dilatación/cistos tubulares, moldes de proteínas, pigmentación, mineralización, escombros, proliferación mesangial, esclerosis glomerular e hipertrofia/hiperplasia del epitelio tubular. El peso promedio del hígado fue estadísticamente alto entre un 15% y 34% a 20, 200 y 800 ppm, pero no hubo evidencia de una alteración histológica en el órgano. Adicionalmente, se observó alteraciones histológicas en la tiroides (alteraciones coloidales, hiperplasia quística de pigmentación). En el páncreas se observó atrofia/fibrosis acinar a 200 y 800 ppm. El NOAEL se estableció en la rata macho Wistar a 1 ppm (equivalente a 0.04 mg/kg por peso corporal por día).

Ref: Draft Assessment Report (DAR) - public version – TEMBOTRIONE of the review programme referred to in Article 8(1) of Council Directive 91/414/EEC. Volume 3, Annex B, part 2, B.6 Toxicology and metabolism. January 2008.

Atrazine

En un estudio de dos años en ratas albinas de la cepa Charles River, se administró atrazina en la dieta a 0, 10, 100 y 1000 ppm (Spindler & Sumner DD, 1981). La mezcla de muestras y los errores en los registros de patología hicieron que no se pudiera completar la reevaluación de la patología microscópica y que el estudio no se pueda validar. Las deficiencias del estudio no permiten el establecer un NOEL global y el estudio no es útil para evaluar la toxicidad crónica o la oncogenicidad de la atrazina.

Las ratas Sprague-Dawley CD alimentadas con atrazina técnica a 0, 10, 70, 500 y 1000 ppm en la dieta durante 2 años mostraron un menor consumo de alimentos, aumento de peso corporal, anemia, disminución de la glucosa y los triglicéridos en sangre a 500 y 1000 ppm.

La supervivencia de las hembras con dosis altas fue inferior a la de los controles. Se observaron una serie de efectos patológicos, algunos de los cuales eran de dudosa importancia, se observaron a 1000 ppm; entre ellos, degeneración de la retina, aumento de los cálculos renales y microcálculos en los machos, cambios degenerativos centrilobulares en los hígados de ratas hembra, e hiperplasia

en una serie de tejidos. Los posibles cambios neoplásicos se limitaron a los testículos de las ratas macho y a las glándulas mamarias de las hembras. La incidencia de los tumores de células intersticiales testiculares fue la siguiente: 1/65 (control), 3/65 (10 ppm), 2/67 (70 ppm), 2/67 (100 ppm) y 7/67 (1000 ppm), es decir, no hubo una relación clara entre dosis y respuesta y el aumento de la incidencia en el grupo de 1.000 ppm no fue muy marcada, sobre todo si se tiene en cuenta la mayor supervivencia a término (67% frente a 44%) con esta dosis. Se encontraron fibroadenomas y adenocarcinomas en las glándulas mamarias de las ratas hembra;

Los porcentajes de ratas hembra con este tipo de tumores (todos los tipos, simples o múltiples) fueron los siguientes: control, 53,0%; 10 ppm, 60,9%; 70 ppm, 69,1%; 500 ppm, 72,3%; 1000 ppm, 87,5% y el número total de tumores/ratas examinadas fue, 55/66; 10 ppm, 68/64; 70 ppm, 91/68; 100 ppm, 130/65; 1000 ppm 138/64. Los tumores mamarios aumentaron significativamente con 500 y 1000 ppm y el análisis de tendencias indicó que 10 ppm era el NOEL (aproximadamente 0,4 a 0,6 mg/kg bw/d). En las ratas macho puede establecerse un NOEL de 70 ppm (aprox. 2,4-3,3 mg/kg bw/d), sobre la base de la disminución del peso corporal, los efectos sobre el comportamiento, las masas de tejido palpables (lados) y degeneración del músculo esquelético (recto femoral) a la siguiente dosis más alta de 500 ppm (Mayhew, 1986).

Ref. APVMA. EVALUATION OF THE MAMMALIAN TOXICOLOGY AND TOXICOKINETIC/METABOLISM. ATRAZINE

<https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/14346-atrazine-tox.pdf>

12.3 Mutagenicidad: (in vivo e in vitro)

Tembotrione

Material y métodos:

Material de prueba:	AE 0172747 Técnico
Lote/Batch:	PFI 0215
Pureza:	94.0 %

Materiales de control:

Negativo:	Medio de cultivo
Solvente:	DMSO

Control positivo para experimentos sin mezcla S9:

Azida de sodio	0.5 µg/placa para las cepas TA1535 y TA100
9-aminoacridina	50 µg/placa para la cepa TA1537
2-nitro fluoreno	1 µg/placa para la cepa TA98
2-(2-Furyl)-3-(5-nitro2-furyl) acrilamida (AF-2)	0.05 µg/placa para la cepa WP2uvrA/pKM101 (CM891)

Control positivo para experimentos con mezcla S9:

2-aminoantraceno	2 µg/placa para la cepa A1535
	10 µg/placa para la cepa WP2uvrA/pKM101 (CM981)

Benzo[a]pireno	5 µg/placa para las cepas TA1537, TA98 y TA100
----------------	--

Mezcla S9: derivada de ratas Sprague-Dawley macho (hígado de rata inducido por Aroclor 1254)

Organismos de prueba:

Salmonella typhimurium, cepas TA 1535, TA 1537, TA98 y TA100, y *Escherichia coli*, cepa WP2 uvrA/pKM 1011 (CM891) se probaron para la permeabilidad de la membrana celular (mutación rfa), sensibilidad a la luz UV y el plásmido pKM101.

Un ensayo preliminar de citotoxicidad fue llevado a cabo. En el ensayo de incorporación en placas, se evaluaron en triplicado diferentes concentraciones, con valores de 5, 15, 50, 150, 500, 1500 y 5000 µg/por placa, ya sea con o sin activación de S9; todas las cepas fueron utilizadas. Para el ensayo preliminar de citotoxicidad y mutación, se usaron alícuotas de 0.1 mL de la formulación de la prueba, ahora, control positivo o control negativo, se colocaron en recipientes de vidrio. Se añadió mezcla de S9 (0.5 mL) o Buffer de fosfato pH 7,4 0,1 M (0,5 mL), seguido por 0.1 mL de cultivo bacteriano de 10 horas y 2 mL de agar que contiene histidina (0.5 mM) y triptófano (0.5 mM). La mezcla se agitó correctamente y fue vertida sobre placas de petri previamente preparadas con el agar mínimo. Tres placas fueron utilizadas para cada concentración. Las placas fueron preparadas sin adicionar bacterias para evaluar la esterilidad del AE Técnico 0172747, la mezcla de S9 y el buffer de fosfato de sodio. Todas las placas fueron incubadas a 37°C por 72 horas. Después de este periodo, la apariencia del césped bacteriano fue examinada y las colonias revertantes fueron contadas.

En el ensayo de mutación con pre-incubación, se evaluaron al triplicado 50, 150, 500, 1500 y 5000 µg/por placa, tanto en presencia como ausencia de activación de S9; todas las cepas de prueba fueron utilizadas. El ensayo de pre-incubación fue llevado a cabo, en tubos los cuales contenían mezclas de bacterias, buffer o mezcla de S9 y dilución de prueba, estos se incubaron a 37°C por 30 minutos con agitación antes de adicionar la capa de agar.

Criterios de evaluación: Se consideró que el material era positivo para una cepa en particular si la exposición producía un incremento reproducible en el número de colonias revertidas por lo menos dos veces mayor que los controles de solvente/vehículos concurrentes, con evidencia de una relación positiva con la dosis. En este caso, no se llevó a cabo ningún análisis estadístico.

Hallazgos: Ensayo preliminar de citotoxicidad: No se observó adelgazamiento visible en el césped de fondo de células no revertidas después de la exposición al AE Técnico 0172747 en ningún nivel de dosis. No se obtuvo un aumento sustancial en el número de colonias revertidas respecto a los recuentos de control con ninguna de las cepas evaluadas tras la exposición al AE Técnico 0172747 en ninguna concentración, ya sea en presencia o ausencia de la mezcla de S9.

Ensayo de mutación: No se observó adelgazamiento visible en el césped de fondo de células no revertidas después de la exposición al AE técnico 0172747. No se obtuvo un aumento sustancial en el número de colonias revertidas respecto a los recuentos de control con ninguna de las cepas evaluadas tras la exposición al AE técnico 0172747 en ninguna concentración, ya sea en presencia o ausencia de la mezcla de S9.

En ambos experimentos, los recuentos medios de colonias revertidas para los controles de solvente estuvieron dentro de los límites de confianza del 99% del rango de control histórico actual del laboratorio. En ambos experimentos, los productos químicos de control positivo apropiados (con mezcla de S9 cuando se requería) indujeron aumentos sustanciales en el número de colonias revertidas con todas las cepas, confirmando la sensibilidad de los cultivos y la actividad de la mezcla de S9.

Conclusión: Se concluyó que, bajo las condiciones de la prueba empleadas, el AE Técnico 0172747 no mostró evidencia de actividad mutagénica en este sistema de prueba bacteriana.

Ref: Draft Assessment Report (DAR) - public version – TEMBOTRIONE of the review programme referred to in Article 8(1) of Council Directive 91/414/EEC. Volume 3, Annex B, part 2, B.6 Toxicology and metabolism. January 2008.

Atrazine

En una revisión de la toxicidad genética de la atrazina por Brusick (2000), se evaluaron y resumieron los datos de 21 publicaciones de los años 1993 a 2000. Estos estudios incluyeron ensayos tanto estándar como no estándar. De los 17 estudios que utilizaron ensayos convencionales para la toxicología genética, en 12 se informó que daban resultados negativos mientras que 5 dieron resultados positivos. Con base en una evaluación crítica de estos cuatro ensayos in vitro y de un ensayo in vivo presentado en cuatro artículos (Guigas et al., 1993, Della Croce et al, 1996, Gebel et al., 1997, Lioi et al., 1998), era evidente que todos tenían deficiencias graves y las respuestas positivas se atribuyeron al diseño o técnica inapropiada del estudio. Teniendo en cuenta estas limitaciones, el peso de la evidencia indica que la atrazina no es genotóxica.

Estudios adicionales utilizando técnicas nuevas, pero aún no validadas, incluyendo electroforesis en gel monocelular (ensayo Cometa), citometría de flujo y expresión génica diferencial, han reportado resultados positivos. Estas técnicas deben ser cuidadosamente evaluadas, validadas y confirmadas por investigadores independientes antes de que puedan utilizarse en la toma de decisiones sobre el potencial genotóxico de cualquier producto químico incluyendo la atrazina.

Ref. Pfeil, R., Dellarco, V., Davies, L. First Draft. Atrazine. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). 2007. Page 64.
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44064/9789241665230_eng.pdf;jsessionid=C73D99F5EF6413C11060D1E376E08BBA?sequence=1

12.3.1 Estudios de neurotoxicidad

Tembotrione

Dosis orales únicas de AE 0172747 produjeron evidencias de toxicidad en machos y hembras a 500 mg/kg y a 2000 mg/kg de peso corporal, pero no a 200 mg/kg de peso corporal en ninguno de los sexos. Evidencia de toxicidad se limitó a signos clínicos y se disminuyó la actividad así mismo se presentó en la tasa de excitación en el día del tratamiento, presentando una recuperación incompleta durante los días siguientes llegando a una recuperación completa para el día 14. No se evidenciaron lesiones en ninguno de los tejidos investigados, tampoco se halló evidencia de neurotoxicidad específica en ninguna dosis. A partir de estos resultados, el NOAEL “neurotóxico” para AE0172747 después de la administración oral aguda fue de 200 mg/kg de peso corporal tanto para machos como para hembras.

De igual manera, en un estudio de neurotoxicidad en ratas de 90 días, concentraciones dietéticas de hasta 2500 ppm no se mostró evidencia de neurotoxicidad. Se obtuvo decrecimiento del peso corporal así mismo del consumo de alimentos en machos a 2500 ppm. No hubo otros signos de toxicidad en niveles de dosis más bajos en machos y en cualquier nivel de dosis en hembras. El NOAEL se estableció en 2500 ppm para hembras (224 mg/kg de peso corporal/día) y 250 ppm para machos (16.4 mg/kg de peso corporal/día) en este estudio.

En un estudio en neurotoxicidad del desarrollo, se administró AE 0172747 por medio de la dieta a partir del día de gestación (DG) 6 hasta el día de lactancia (DL) 21 a ratas Wistar hembras apareadas a concentraciones de 0, 10, 200 y 1500 ppm durante la gestación. En ninguno de los parámetros de reproducción se evidenció algún tipo de efecto negativo por el tratamiento en ningún nivel de dosis dietética. Sin embargo, en las hembras se observaron signos clínicos a 1500 ppm, junto a esto una reducción en el peso corporal, la ganancia de peso corporal y el consumo de alimentos a 1500 y 200 ppm. Opacidades corneales también fueron evidentes durante la lactancia en los grupos de dosis media y alta. No hubo signos de efectos maternos a 10 ppm.

En la descendencia, a 1500 y a 200 ppm, se evidenciaron disminuciones en el peso corporal en ambos sexos, esto es relación a la dosis, siendo notorio desde el día postnatal (DPN) 11 hasta el día 21 y después del destete (cuando se interrumpió la exposición), con una recuperación del efecto en el peso corporal en las hembras al terminar el estudio. Como consecuencia de la reducción general del peso corporal, así mismo en el peso cerebral. También hubo un ligero retraso en la separación prepucial que se correlacionó con la reducción del peso corporal a 1500 y 200 ppm. Se evidenciaron en los machos opacidades corneales después del destete en DPN 35-45, no obstante, estas se resolvieron en la finalización del periodo de observación. En cuanto a la neurotoxicidad, el único hallazgo fue una disminución significativa en la respuesta de sobresalto acústico en los niveles de dosis intermedios y altos. No hubo efectos relacionados con el compuesto a 10 ppm. En conclusión, el nivel de dosis de 10 ppm (equivalente a una ingesta materna promedio de 0.8 mg/kg de peso corporal/día) fue el NOAEL para los efectos maternos y del desarrollo postnatal.

Ref: Draft Assessment Report (DAR) - public version – TEMBOTRIONE of the review programme referred to in Article 8(1) of Council Directive 91/414/EEC. Volume 3, Annex B, part 2, B.6 Toxicology and metabolism. January 2008

Atrazine

No son necesarios los estudios de neurotoxicidad. No directriz.

Ref. EPA. Interim Reregistration Eligibility Decision for Atrazine. Case No. 0062. April 2006.

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

La compania no cuenta con estudios de producto formulado, pero si de ingrediente activo

13.1 Efectos sobre las aves

13.1.1 Toxicidad oral aguda en faisán, codorniz, pato silvestre u otra especie validada

Tembotrione

La prueba de toxicidad oral aguda con Bobwhite Quail (*Colinus virginianus*) de la sustancia de prueba Tembotrione técnico se llevó a cabo de acuerdo con "OPPTS Ecological Effects Test Guidelines 850.2100".

Estudio de toxicidad oral aguda de 17 días en codornices. Sin mortalidad relacionada con el tratamiento. Se observaron signos clínicos de toxicidad (apariencia erizada y/o letargo) con ≥ 810 mg i.a/kg bw

DL₅₀ Oral: Codorniz (*Colinus virginianus*) > 2250 mg i.a./kg de peso corporal

Ref. <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2016-0063-0018>

Atrazine

LD50 oral *Colinus virginianus*: 940 ppm.

Ref. EPA. Interim Reregistration Eligibility Decision for Atrazine. Case No. 0062. April 2006.

13.2 Efectos sobre organismos acuáticos

13.2.1 Toxicidad oral aguda para peces, trucha arco iris, carpas u otras especies validadas

Tembotrione

Estudio de toxicidad aguda de Tembotrione técnico en *Oncorhynchus mykiss*

La toxicidad aguda de la sustancia de prueba Tembotrione técnico en *Oncorhynchus mykiss* se determinó en una prueba semi-estática de 96 horas.

Peces LC₅₀ (96 h) (*Oncorhynchus mykiss*) > 100 mg/L

Ref. European Food Safety Authority; Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tembotrione. EFSA Journal 2013. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal

Atrazine

CL50 *Onchprynchus mykiss* (96 h): 5.3 mg/L

CL50 *Salvelinus tontinalis*: 6.3 mg/L

Ref. EPA. Interim Reregistration Eligibility Decision for Atrazine. Case No. 0062. April 2006.

13.2.2 Toxicidad aguda para *Daphnia magna*

Tembotrione

Prueba de toxicidad aguda de Tembotrione técnico para *Daphnia Magna*

La toxicidad aguda de la sustancia de ensayo Tembotrione técnico para *Daphnia Magna*, se determinó en una prueba estática de 48 horas.

Especies de prueba: *Daphnia magna*, < 24 horas de edad

Tratamientos: Nominal: 0 (control), 10, 18, 32, 56 y 100 mg/L (a.s. puro)

Media medida: --, 11,50 15,68, 31,78, 55,13 y 98,95 mg/L (masa pura)

No. de réplicas: 2 réplicas con 10 dáfidas cada una por tratamiento y control

Tipo de prueba/duración: Estática, 48 horas

Resultados analíticos: Las concentraciones medidas estuvieron en el rango de 88 – 119 % del nominal.

Efectos subletales: No se observaron efectos.

Inmovilización: Hasta una concentración de prueba de 18 mg/L no se observaron dafnidos inmóviles. A 32, 56 y 100 mg/L se encontró inmovilización de 30, 60 y 85 % después de 48 horas.

Conclusiones: **EC₅₀ (48 h) (*Daphnia magna*): 48.9 mg/L**

Ref. <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2016-0063-0018>

Atrazine

LC50 *Daphnia magna*: 0.6 mg/l

Ref. Food and Environment Protection Act, 1985, Part III. Evaluation on: Atrazine. Department for Environment, Food and Rural Affairs. Pesticides Safety Directorate. York. 1993.

13.2.3 Efectos sobre el crecimiento de las algas *Selenastrum capricornutum* u otra especie validada

Tembotrione

Prueba de inhibición del crecimiento de Tembotrione técnico para Alga *Pseudokirchneriella subcapitata*

Especies de prueba: *Pseudokirchneriella subcapitata*

Concentraciones de prueba:

- Nominal: 0 (control medio), 0,10, 0,18, 0,31, 0,55, 0,97, 1,75, 3,12 mg/L (en forma pura)
- Media medida: --, 0,07, 0,13, 0,20, 0,41, 0,53, 1,18, 2,11 mg/L (masa pura)

No. de réplicas: 3 réplicas por concentración de prueba y 6 réplicas para el control

Carga inicial: 10^4 células/mL

Tipo de prueba/duración: Estática, 96 horas

Resultados analíticos: En los medios de prueba recién preparados, las concentraciones de los elementos de prueba fueron del 53 al 73 % del valor nominal. Al finalizar la prueba, las concentraciones medidas estaban en el rango del 56 al 82 % de las concentraciones nominales. Se encontró que las concentraciones medias medidas eran del 55 al 76 % de las nominales.

Efectos morfológicos: No reportado

Los siguientes valores de toxicidad son indicativos de la toxicidad de la tembotriona para *Pseudokirchneriella subcapitata*:

Algas EC₅₀ (72 h) en *Pseudokirchneriella subcapitata*: 0.38 mg/L

Ref. European Food Safety Authority; Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tembotrione. EFSA Journal 2013. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal

Atrazine

EC₅₀ *Selenastrum capricornutum*: 49 µg/L

Ref. EPA. Interim Reregistration Eligibility Decision for Atrazine. Case No. 0062. April 2006.

EC₅₀ *Lemna gibba* (planta vascular acuática, 7 días): 170 µg/L

Ref. EPA. Interim Reregistration Eligibility Decision for Atrazine. Case No. 0062. April 2006.

13.2.4 Toxicidad aguda para abejas oral y por contacto

POR CONTACTO

Tembotrione

Especies de prueba: *Apis mellifera* L. (Hymenoptera: Apidae), abejas obreras adultas

Tipo de prueba: Prueba de toxicidad dosis-respuesta por contacto agudo

Número de organismos: 5 réplicas con 10 abejas para control, referencia tóxica y cada uno de los elementos de prueba

grupos de tratamiento

Dosis:

Control: acetona, elemento de prueba: 10, 25, 50, 71,3 y 100 µg a.s. por abeja; tóxico

referencia: 0,2, 0,3 y 0,4 % de producto (Triazofos 40,9 %); Acetona como diluyente

Vía de exposición: Aplicación tópica de 1 µL de sustancia problema en la parte ventral del tórax

Alimentación: solución de azúcar al 50 %

Hallazgos:

Los resultados de la evaluación de la mortalidad se presentan en la Tabla B.9.4.1.1-2. La LD50 de contacto de la referencia tóxica fue de 0,262 µg de producto/abeja. El consumo de alimentos no se redujo en los grupos tratados con la sustancia de prueba. La dosis más alta (100 µg a.s./abeja) produjo una mortalidad del 20 %.

Conclusiones:

DL₅₀ > 100 µg/abeja (contacto, 48 h), *Apis mellifera*

Ref. European Food Safety Authority; Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tembotrione. EFSA Journal 2013. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal

Atrazine

DL50 en abeja por contacto > 100 µg /abeja

Ref. Food and Environment Protection Act, 1985, Part III. Evaluation on: Arazine. Department for Enviroment, Food and Rural Affairs. Pesticides Safety Directorate. York. 1993.

ORAL

Tembotrione

Especies de prueba: *Apis mellifera* L. (Hymenoptera: Apidae), abejas obreras adultas

Tipo de prueba: Prueba de toxicidad dosis-respuesta oral aguda

Número de organismos: 5 réplicas con 10 abejas para control, referencia tóxica y cada uno de los elementos de prueba

grupos de tratamiento

Dosis:

Control: pasta dietética sin tratar, elemento de prueba: 0,01, 0,1 y 1 % p/p de sustancia técnica, basándose en la cantidad de alimento realmente consumido, las tasas de dosis medias medidas a las que estuvieron expuestas las abejas fueron equivalentes a 1,54, 5,17 y 92,78 µg como. por abeja; Referencia tóxica: 0,0006, 0,0012 y 0,0047 % producto (Triazofos 40,9 %)

Vía de exposición: La sustancia de prueba se dispersó homogéneamente en una pasta dietética que consistía en azúcar en polvo, miel y agua desionizada. Se ofrecieron sustancias de prueba a las abejas durante 5 h, luego la pasta dietética tratada se reemplazó por una solución de azúcar al 50%.

Alimentación: solución de azúcar al 50 %

Hallazgos:

La LD50 oral de la referencia tóxica fue de 0,262 µg de producto/abeja. El consumo de alimentos no se redujo en los grupos tratados con la sustancia de prueba.

Conclusiones: **DL₅₀** > 92.8 µg/abeja (oral, 48 h), *Apis mellifera*.

Ref. European Food Safety Authority; Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tembotrione. EFSA Journal 2013. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal

Atrazine

DL50 oral *Apis mellifera*: 96.69 microgramos/abeja.

Ref. EPA. Interim Reregistration Eligibility Decision for Atrazine. Case No. 0062. April 2006.

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

Tembotrione

Degradación Anaeróbica: En condiciones anaeróbicas, la degradación de la tembotriona (AE 0172747) se ralentizó significativamente (ambas etiquetas), los metabolitos presentes al inicio de la fase anaeróbica (M6, AE 0456148) apenas aumentaron o de la tembotriona (AE 0172747) y sus metabolitos del suelo es casi insignificante en condiciones anaeróbicas.

Esta suposición se confirma por la formación extremadamente baja de 14CO₂ (ambas etiquetas) tras el inicio de la fase anaeróbica. Sin embargo, las cantidades de NER aumentaron durante la fase anaeróbica.

En condiciones anaeróbicas, la degradación de la tembotriona (AE 0172747) se ralentizó significativamente, el DT50 calculado fue de 278 días (n = 2, media de ambas etiquetas, cinética SFO, R² > 0.60). Las cantidades del principal M6 (AE 0456148) formadas antes del inicio de la fase anaeróbica (5 días de envejecimiento aeróbico del suelo) no cambiaron significativamente durante la fase de incubación anaeróbica. Por lo tanto, la tembotriona (AE 0172747) y sus metabolitos (al menos M6, AE 0456148) se consideran bastante estables en el suelo en condiciones anaeróbicas.

Degradación Aeróbica: En condiciones aerobias y viables, se demostró que el metabolismo de la tembotriona (AE 0172747) se producía mediante pérdida de la fracción diona del ciclohexano para formar el ácido benzoico M6 (AE 0456148, aparición máxima en el laboratorio del 72,4 % de AR a los 14 DAT). La función de ácido carboxílico de M6 (AE 0456148) es objeto de una posterior conversión en el componente de tipo fenol M1 (AE 0968400, máx. 14,9 % de RA a los 30 DAT). La formación del metabolito metilfenol M7 (AE 1124336, máx. 8,7 % de RA a los 182 DAT) podría explicarse por la metilación del fenol M1 (AE 0968400). Este metabolismo de la tembotriona (AE 0172747) es impulsado por procesos microbianos.

Bajo condiciones aeróbicas a 20 y 25 °C se reportan los siguientes metabolitos:

M6 (AE 0456148) – 72.4 / 14 %

M1 (AE 0968400) – 14.9 / 30 %

M2 (AE 1392936) – 5.0 / 179 %

M7 (AE 1124336) – 8.7 / 182 %

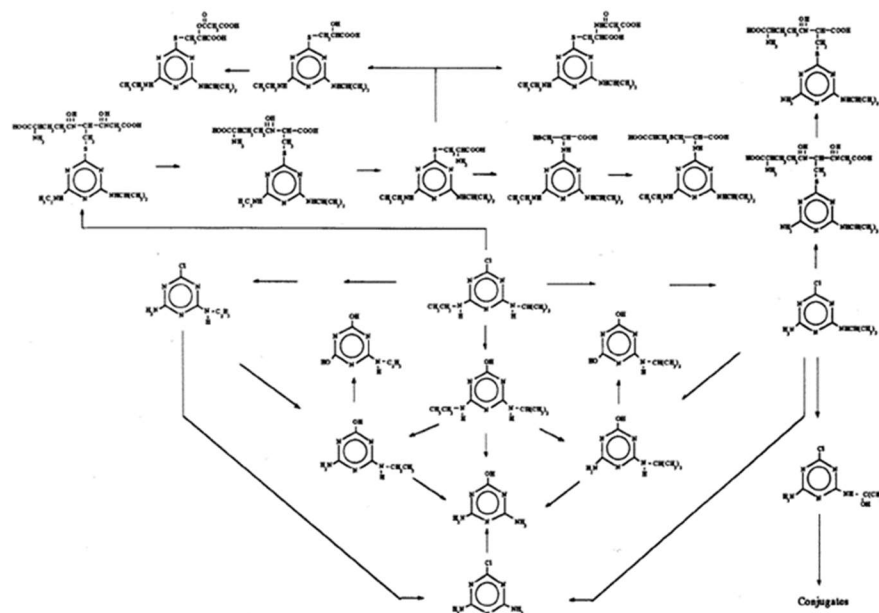
Ref. Draft Assessment Report (DAR). TEMBOTRIONE. Volume 3, Annex B, part 4, B.8. Environmental fate and behaviour. January 2008.
<https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/public-consultation-active-substance-tembotrione>

Atrazine

La hidroxitrazina radiomarcada con triazina ^{14}C , se aplicó al suelo a una tasa de 3,36 Kgi.a./ha (pre-emergencia). El suelo había sido sembrado con maíz en un invernadero. Se tomaron muestras (tallos y hojas) después de 15 semanas. En el muestreo, las muestras se congelaron con hielo seco. En los ensayos radioactivos del extracto se encontró que el extracto acuoso contenía el 64% de la radiactividad total, el extracto de hexano al 5% (que contenía cualquier atrazina no metabolizada) y el 35% no extraíble. Como la mayor parte de la radiactividad estaba en el extracto acuoso, sólo este extracto se analizó adicionalmente por TLC, y espectrometría de masas. Se identificaron tres metabolitos principales, 2,4- dihydroxy-6-(isopropilamino)-s-triazine, representando el 17% del total de la radioactividad, 2-amino-4-hydroxy-6-(isopropilamino)-s-triazine, representando el 35% del total de la radioactividad e hidroxitrazina, representando el 8% de la radioactividad. Un cuarto metabolito 2-amino-4-(ethylamino)-6-hydroxy-s-triazine, represento el 3% del total de la radioactividad fue tentativamente caracterizado.

En la figura se muestra una ruta metabólica de Atrazina en maíz

Ruta metabólica propuesta de la Atrazina en maíz.



Ref. Food and Environment Protection Act, 1985, Part III. Evaluation on: Arazine. Department for Enviroment, Food and Rural Affairs. Pesticides Safety Directorate. York. 1993.

15. Precauciones de uso

Tembotrione

Manejo:

Se deben usar protectores para los ojos.

Use el equipo de seguridad aprobado por OSHA/MSHA apropiado.

Evite el contacto con la piel, ojos y ropa. Evitar la ingestión y la inhalación

Lávese bien después de la manipulación.

Almacenamiento:

Guardar en un lugar fresco y seco. Mantenga los contenedores bien cerrados y ventilados. Mantener fuera del alcance de los niños. Mantener alejado de alimentos, bebidas y alimentos para animales.

Almacene solo con productos químicos compatibles.

Pantalla o transporte

Para evitar riesgos para el hombre y el medio ambiente, cumpla con las instrucciones de uso.

Atrazine

Manejo: Evite respirar niebla rociada. Retire la ropa contaminada y lave la ropa antes de volver a usarla. Lávese bien con agua y jabón después de manipular. Las soluciones de pulverización de este producto deben mezclarse, almacenarse y aplicarse utilizando únicamente contenedores de acero inoxidable, aluminio, fibra de vidrio, plástico o revestidos de plástico.

Preferiblemente lave tres veces el envase a presión antes de desecharlos. Agregue enjuagues al tanque de pulverización. NO arroje productos químicos sin diluir en el sitio. Si recicla, reemplace la tapa y devuelva los recipientes limpios a la recicladora o al punto de recogida designado. Si no se recicla, rompa, aplaste o pinche y entierre los contenedores vacíos en un vertedero de la autoridad local. Si no hay un vertedero disponible, entierre los recipientes de menos de 500 mm en un foso de eliminación específicamente marcado y configurado para este propósito libre de cursos de agua, vegetación y raíces de árboles deseables.

Almacenamiento: No se requieren condiciones de almacenamiento especiales. Mantenga los recipientes bien cerrados en un lugar seco, fresco y bien ventilado. Mantener fuera del alcance de los niños. Mantener alejado de alimentos, bebidas y alimentos para animales.

NO almacenar durante períodos prolongados bajo la luz solar directa.

Pantalla o transporte

Para evitar riesgos para el hombre y el medio ambiente, cumpla con las instrucciones de uso.

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

Tembotrione

Ventilación: suministrar **descargas** locales de ventilación y/o una ventilación adecuada para controlar la neblina o concentraciones de vapor y encontrarse dentro los límites de exposición.

Protección Respiratoria: 10 veces por encima del límite de exposición: Llevar una media máscara aprobado por NIOSH, respirador purificador de aire.

Protección de Ojos: Uso de gafas contra salpicaduras de químicos (ejemplo, ANSI Z-87.1 o equivalente). El uso de protección visual debe ser compatible con el sistema de protección respiratoria empleados.

Protección de manos: Guantes de caucho butilo y de caucho natural suministran protección contra la permeabilidad. Los guantes deben ser removidos y reemplazarlos inmediatamente si estos ya están con alguna indicación de degradación o ruptura química.

Otras protecciones: Llevar puesto mono de trabajo sobre camisa de manga larga y pantalones largos, zapatos, calcetines y casco resistente. Evitar el contacto con la piel repetidamente o prolongadamente.

Controles de Ingeniería (ventilación): Usar ventilación el descargue local con una velocidad de captura mínima de 150 pies/min (0.75 m/seg) en el punto del polvo o evolución de neblina.

Otros equipos de protección: Facilidades de almacenamiento y uso de este material debe equiparse con duchas de ojos de fácil uso y una ducha de seguridad.

Ref: Ficha de Datos de Seguridad Tembotrione Técnico.

Atrazine

Ventilación: suministrar **descargas** locales de ventilación y/o una ventilación adecuada para controlar la neblina o concentraciones de vapor y encontrarse dentro los límites de exposición.

Protección Respiratoria: 10 veces por encima del límite de exposición: Llevar una media máscara aprobado por NIOSH, respirador purificador de aire.

Protección de Ojos: Uso de gafas contra salpicaduras de químicos (ejemplo, ANSI Z-87.1 o equivalente). El uso de protección visual debe ser compatible con el sistema de protección respiratoria empleados.

Protección de manos: Guantes de caucho butilo y de caucho natural suministran protección contra la permeabilidad. Los guantes deben ser removidos y reemplazarlos inmediatamente si estos ya están con alguna indicación de degradación o ruptura química.

Otras protecciones: Llevar puesto mono de trabajo sobre camisa de manga larga y pantalones largos, zapatos, calcetines y casco resistente. Evitar el contacto con la piel repetidamente o prolongadamente.

Controles de Ingeniería (ventilación): Usar ventilación el descargue local con una velocidad de captura mínima de 150 pies/min (0.75 m/seg) en el punto del polvo o evolución de neblina.

Otros equipos de protección: Facilidades de almacenamiento y uso de este material debe equiparse con duchas de ojos de fácil uso y una ducha de seguridad.

Ref: Ficha de Datos de Seguridad Tembotrione Técnico.

17. Tratamientos y disposición de desechos y residuos

Hay varios métodos para la disposición final de residuos en diferentes países sobre la base del programa de manejo del contenedor vacío de plaguicidas obsoletos, incluido el proveedor de plaguicidas Cadena, Reutilización, Procesamiento para otra industria, programa de adjudicación y algún otro plan de manejo integrado. Por favor, elimine los residuos en el contenedor vacío de acuerdo con la política local correspondiente.

Ref. Eastchem Co., Ltd., Descriptive report for application of the formulation product. *Management of the FP wastes*

18. Forma de eliminacion de los cultivos tratados

Tembotrione

Se realizaron dos estudios de metabolismo, distribución y expresión de residuos en plantas de maíz con [phenyl-UL-¹⁴C] - AE 0172747 y [cyclohexyl-UL-¹⁴C] -AE 0172747. A continuación, se presentan las conclusiones de dichos estudios:

Dado que en el estudio con [fenil-U-¹⁴C]-radioetiquetado AE 0172747 se encontraron más componentes en total en comparación con los resultados del metabolismo más rápido en la posición ciclohexilo, la vía metabólica del AE 0172747 es la misma. en comparación con los resultados del metabolismo más rápido en la posición ciclohexilo, la vía metabólica del AE 0172747 está mejor descrita por la degradación del producto de ensayo marcado con [UL-¹⁴C-fenil]-: el compuesto de origen se metabolizó rápidamente a través de un proceso escalonado. se metabolizó rápidamente por hidroxilación escalonada en el anillo de diona de ciclohexano: al principio se formó el compuesto monohidroxilado (AE 0172747-4-hidroxi), seguido de un segundo paso oxidativo en la posición 6. segundo paso oxidativo en la posición 6 para formar el metabolito M5 (AE 0172747-4,6-dihidroxi) inmediatamente después del tratamiento.

En un siguiente paso, la escisión del anillo de diona de ciclohexano hidroxilado dio lugar a la formación de AE 0172747-ácido benzoico (M6). Como ruta secundaria, se observó que la escisión del enlace éter en el ácido AE 0172747-benzoico dio lugar al metabolito de alcohol bencílico sustituido M2 (AE 0172747-carboxi alcohol bencílico).

En ambos estudios (producto de ensayo marcado con ciclohexilo y fenilo); los niveles de residuos de los metabolitos detectados (monohidroxilado y dihidroxilado del progenitor) fueron ampliamente comparables. Los principales metabolitos monohidroxilado-parental (AE 1444744) y dihidroxilado-parental M5 (AE 1417268) que contienen ambos anillos (ciclohexilo y fenilo) en la molécula se detectaron en ambos estudios en las primeras fases de la planta. En la madurez, ni el compuesto (AE 0172747) ni el metabolito monohidroxi M10 (AE 1444744) fueron observados.

Ref. Draft Assessment Report (DAR). TEMBOTRIONE. Volume 3, Annex B, part 3, B.7. Residue Data. January 2008. <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/public-consultation-active-substance-tembotrione>

Pymetrozine

La hidroxitrazina radiomarcada con triazina ¹⁴C, se aplicó al suelo a una tasa de 3,36 Kgi.a./ha (pre-emergencia). El suelo había sido sembrado con maíz en un invernadero. Se tomaron muestras (tallos y hojas) después de 15 semanas. En el muestreo, las muestras se congelaron con hielo seco. En los ensayos radioactivos del extracto se encontró que el extracto acuoso contenía el 64% de la radiactividad total, el extracto de hexano al 5% (que contenía cualquier atrazina no metabolizada) y el 35% no extraíble. Como la mayor parte de la radiactividad estaba en el extracto acuoso, sólo este extracto se analizó adicionalmente por TLC, y espectrometría de masas. Se identificaron tres metabolitos principales, 2,4- dihydroxy-6-(isopropilamino)-s-triazine, representando el 17% del total de la radioactividad, 2-amino-4-hydroxy-6-(isopropilamino)-s-triazine, representando el 35% del total de la radioactividad e hidroxitrazine, representando el 8% de la radioactividad. Un cuarto

metabolito 2-amino-4-(ethylamino)-6-hydroxy-s-triazine, represento el 3% del total de la radioactividad fue tentativamente caracterizado.

Ref. Food and Environment Protection Act, 1985, Part III. Evaluation on: Arazine. Department for Environment, Food and Rural Affairs. Pesticides Safety Directorate. York. 1993.

19. Recomendaciones para el médico y tratamientos

Tembotrione

Recomendación General

En caso de emergencia tenga a la mano el envase del producto, la etiqueta o la ficha de datos de seguridad del producto cuando llame al número de emergencia, centro de control toxicológico o médico, o acuda inmediatamente a un centro médico para tratamiento.

Inhalación: Lleve a la persona intoxicada a un lugar con buena circulación de aire fresco. Si la respiración es irregular o se detiene, administre respiración artificial. Mantenga a la persona abrigada y en reposo. Llame al médico o centro de control toxicológico inmediatamente.

Contacto con la piel: Retire la ropa y calzado contaminados inmediatamente. Lave inmediatamente con agua abundante y jabón el área afectada. Si persiste la irritación de la piel, llame al médico. Lave la ropa contaminada antes de volver a usarla.

Contacto con los ojos: Enjuague inmediatamente con abundante agua, también bajo los párpados, durante mínimo 15 minutos. Retire las lentes de contacto si están presente y continúe con el enjuague. Consiga atención médica.

Ingestión: Si es ingerido, acuda al médico inmediatamente y muéstrela este envase o su etiqueta. NO induzca el vómito. Si se producen vómitos, incline al paciente hacia delante o colóquelo sobre el lado izquierdo (posición con la cabeza hacia abajo, si es posible) para mantener abiertas las vías respiratorias y evitar la aspiración.

Antídoto: No hay antídoto específico disponible. El tratamiento es sintomático.

Ref. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tembotrione#section=Antidote-and-Emergency-Treatment>

Atrazine

En caso de inhalación: Llevar al aire libre. Si no respira, dar respiración artificial o administrar oxígeno por personal capacitado. Obtenga atención médica inmediata.

En caso de contacto con la piel: Lavar inmediatamente la piel con jabón y agua abundante durante al menos 15 minutos. Quítese la ropa contaminada. Obtenga atención médica si se presentan síntomas. Lavar la ropa antes de volver a utilizarla.

En caso de contacto con los ojos: Mantener los párpados separados y lavar los ojos con abundante agua durante al menos 15 minutos. Haga que el personal médico examine y analice los ojos.

En caso de ingestión: Lavar la boca con agua siempre que la persona esté consciente. Nunca dar nada por la boca a una persona inconsciente. Busque atención médica. NO provocar el vómito a menos que lo indique el personal médico.

Antídoto: No hay antídoto específico disponible. El tratamiento es sintomático.

Ref. Eastchem co., Ltd. Hoja de seguridad del ingrediente activo.