DOSSIER PARA EL PERMISO EXPERIMENTAL INTUITY 43 SC

A continuación, se presentan los requisitos requerido en el artículo 11 de la Decisión 804 de 2015 de la Comunidad Andina de Naciones, para pruebas de experimentales de eficacia.

a. Nombre, dirección e identidad del solicitante del permiso

Nombre:	Sumitomo Chemical Colombia S.A.S.
Dirección:	Calle 35 Norte # 6 A-Bis-100 en el Centro Empresarial Carvajal Santa Mónica, Barrio Santa Mónica Residencial Cali- valle del Cauca
Teléfono/ Fax:	+ 60 (2) 330 80 00
NIT:	830.071.847-6

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

Formulador:

SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED (SCC).
AgroSolutions Division-International
Direccion:
7-1, Nihonbashi 2-chome, Chuo-Ku
Tokyo 103-6060,
Japon
Tel: +81 3-5543 5628

Direccion de la Planta de Fabricación

TAMA KAGAKU KOGYO CO., LTD. (TOKUYAMA PLANT)
Direccion: 7-22 Harumi-cho Syunan-Shi Yamaguchi 745-0024.
Tel: +81-834 34 2855
Japón

c. Nombre del producto, si lo hubiera.

INTUITY 43 SC (Código del Formulador S-2200 43% SC)

S-2200 (Código para Mandestrobin técnico)

d. Nombre común del plaguicida.

Mandestrobin

e. Nombre químico

(RS)-2-methoxy-N-methyl-2-(α-(2,5-xylyloxy)-o-tolyl)acetamide

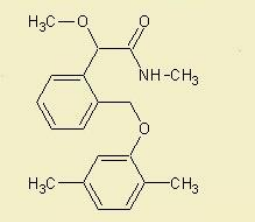
Fuente; https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/2628.htm

NUMERO CAS: 173662-97-0

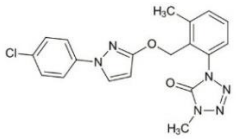
f. Fórmula estructural.

Formula empírica: $C_{19}H_{23}NO_3$

Fórmula Estructural:



Fuente; https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/2628.htm



g. Composición química: ingredientes activos y aditivos (descripción y contenido).

Ingrediente Activo: 430 g/L

INFORMACIÓN			CANTIDAD	
COMPONENTE	**FUNCIÓN**	**CAS**	**% (P/P)**	**(g/L)**
Mandestrobin® ((RS) -2-Metoxi-N-metil-2- [α- (2,5-xililoxi) -o-tolil] acetamida)	Ingrediente activo	173662-97-0	39,81	430,00
Sal de potasio fosfato etoxilado de poliarilfenol	Dispersante	163436-84-8	9,26	100,00
Propilenglicol	Anticongelante	57-55-6	0,93	10,00
Emulsión de polidemetilsiloxano	Antiespumante	63148-62-9	0.19	2,00
Grupo mineral esmectita	Agente reológico	12199-37-0	0,2	2,20
Goma xantana	Espesante	11138-66-2	0,1	1,10
1,2-benzotiazol-3 -ona	Conservante	2634-33-5	0,19	2,00
Agua	Solvente	7732-18-5	49,32	532,7
Total	-	-	100	1080,00

Aditivos: Ver certificado de composición

h. Características físicas y químicas.

Aspecto

Estado físico

Liquido

Fuente: SCB02601. Physical State, Appearance, Color and Odor of S-2200 43% SC

Color

Blanco

Fuente: SCB02601. Physical State, Appearance, Color and Odor of S-2200 43% SC

Olor

Característico

Fuente: SCB02601. Physical State, Appearance, Color and Odor of S-2200 43% SC

Estabilidad en el almacenamiento

El producto es estable en condiciones normales de almacenamiento y temperatura, mínimo durante dos años.

Fuente: Determination of the thermal and Air Stability of S-2200 43% SC

Densidad relativa

1.0799 g/ml a 20°C

Fuente: Determination of the thermal and Air Stability of S-2200 43% SC;

Inflamabilidad

Para líquidos, punto de inflamación

El punto de inflamación de S-2299 43% SC no fue observado hasta 83°C y presión atmosférica de 713 mmHg. Es NO Inflamable

Fuente**:** Flash point of S-2200 43% SC; 13

Para sólidos, debe aclararse si el producto es o no inflamable

No aplica. El producto formulado no es solido

pH

7.19

Fuente: Determination of the pH of an aqueous solution of S-2200 43% SC

Explosividad

El producto formulado no tiene potencial explosivo debido a que todos los coformulantes son no explosivos, y más del 50% de la formulación corresponde a agua, esperándose que el producto sea No explosivo

PROPIEDADES FISICAS DEL PRODUCTO FORMULADO, RELACIONADAS CON SU USO

Humedad y humectabilidad (polvos dispersables)

Humedad

No aplica, es una formulación en forma líquida SC

Humectabilidad (polvos dispersables)

No aplica, es una formulación en forma líquida SC

Persistencia de espuma

No hay formación de espuma en estudios entre 0 y 14 días.

Suspensibilidad para los polvos dispersables y los concentrados en suspensión

No aplica, es una formulación en forma SC

Análisis granulométricos en húmedo/tenor de polvo

No aplica, es una formulación en forma SC

Análisis granulométrico en seco (gránulos y polvos)

No aplica, es una formulación en forma SC

Estabilidad de la emulsión

Estabilidad a baja temperatura durante 7 días

Parámetro	Método	Resultados	
		Antes almacenamiento	7 días después almacenamiento a 0°C
pH	CIPAC MT 75	7,24 (24°C)	7,23 (23,8°C)
Suspensibilidad	CIPAC MT 15/MT 184	95,17%	96,35%
Espontaneidad Dispersión	CIPAC MT 160	99,68%	98,43%
Capacidad vertido	CIPAC MT 148,1	2,81%	2,51%
Granulometría húmedo (malla 200)	CIPAC 185	0,034%	0,034%

Fuente: Informe Resultados N° 616229. Mandestrobin 43 SC.

Corrosividad

S-2200 43% SC mostró las siguientes tasas de corrosión:
Acero= 0,0005 mm/año; aluminio= 0,0073 mm/año, cobre= 0,0012 mm/año: hierro= 0,0222 mm/año y latón=0,0021 mm/año

Método: ASTM G31

Fuente: SCB02613. Corrosiveness of S-2200 43% SC;

Incompatibilidad conocida con otros productos

No presenta incompatibilidad conocida.

Densidad a 20º C en g/ml (formulaciones liquidas)

1.08 g/cm3

Punto de inflamación

El punto de inflamación de S-2299 43% SC no fue observado hasta 83°C y presión atmosférica de 713 mmHg. Es no inflamable.

Método: CICAP MT 12.3C

Fuente: SCB02617. Flash point of S-2200 43% SC;

Viscosidad.

No aplica. El producto es solido.

La viscosidad de S-2200 43% SC es 247,7 mPa.s a 20 ± 0,2°C

Método: OCDE 114

Fuente: SCB02611. Viscosity of S-2200 43% SC

Índice de sulfonación

No aplica. La Formulacion no es un aceite mineral

Dispersión

Estudio Analab: 99,68%

Método (CIPAC MT (160)

Fuente: Analab. Informe Resultados N° 616229. Mandestrobin 43 SC.

Desprendimiento de gas

No aplica.

Soltura o fluidez para polvos secos.

No aplica.

Índice de yodo e índice de saponificación.

No aplica.

i. Tipo de formulación

SC: Suspensión concentrada

j. Cantidad de producto requerido o a importarse.

Se requieren 5.0 litros del producto formulado para validación de métodos analíticos en los laboratorios de Proquifar y Agroz S.A. pruebas de fitotoxicidad en rosas y de eficacia según protocolo aprobados por el ICA para este producto. (Anexo).

k. Exclusivamente para pruebas experimentales de eficacia, el protocolo de ensayo de eficacia, de conformidad con lo dispuesto en el Manual Técnico Andino.

Se adjuntan los protocolos de ensayo de eficacia.

l. Indicaciones sobre la toxicidad aguda oral, dermal e inhalatoria, toxicidad subcrónica de 90 días y toxicidad crónica, y pruebas de mutagénesis, mínimo 2; neurotoxicidad cuando fuere aplicable.

1. Toxicidad oral

TITULO DE ESTUDIO	ROT-0010. Acute Oral Toxicity Study of S-2200 TG in Rats, Estudio N° 4161; (Anexo).
ESPECIE	Ratas Wistar Hannover. RCC
NUMERO DE ANIMALES DE PRUEBA	5 animales de ratas hembra.
DOSIS PROBADAS mg/kg de peso	2000 mg/kg
SUSTANCIA PROBADA	S-2200 TG (Mandestrobin TC)
PUREZA DEL LA SUSTANCIA	93.4%
DISEÑO DEL ESTUDIO	Estudio GLP con Guías OECD 401. OCDE 423, JMAFF 8147, CE 2004/73/EC (2004).

	Se hizo aplicación de dosis simple por sonda por un día; los animales que sobrevivieron se observaron durante 14 días después de la administración. Animales de 8 semanas de edad tenían pesos entre 155 a 165 g en la primera administración y con pesos de 149 a 160 g para la segunda administración. (segundo grupo). Los animales estuvieron en condiciones ambientales con una temperatura de 22 a 26°C y humedad relativa de 40 a 70%, con una ventilación con 10 cambios de aire por hora y 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Loa animales tuvieron alimento ad libitum en pellets y el consumo de agua fue automático. (se hizo la aplicación en dos grupos de tres animales). La dosis aplicada se determinó de un estudio preliminar de teratología donde se definió como dosis alta de 2000 mg/kg. La observación de signos clínicos se realizo a los 10 y 30 minutos y a 1,2 y 4 horas después del tratamiento (día 0) y cada día por 14 días. El peso corporal se midió en el día 0, 7 y 14 durante el periodo de observación y se calculo la ganancia de peso corporal entra cada medida. Todos los animales se sacrificaron y todos los órganos y tejidos se examinaron macroscópicamente. No se hizo examen histopatológico por que no se registraron hallazgos en órganos y tejidos.
HALLAZGOS	Ninguno de los animales murieron durante el experimento. Los signos clínicos que se presentaron fueron, manchas alrededor del ano y con una sustancia blanca. Estos signos aparecieron a las 4 horas y desaparecieron en el primer día. No se afectaron los pesos corporales por la administración de la sustancia. No se presentaron hallazgos en los exámenes patológicos.
CONCLUSIONES	El valor de DL_{50} es mayor a 2000 mg/kg.

2. Toxicidad Dermal

TITULO DE ESTUDIO	ROT-0011. Acute Dermal Toxicity Study of S-2200 TG in Rats, Estudio N° 4162;
ESPECIE	Ratas Wistar Hannover -RCC
NUMERO DE ANIMALES DE	5 de ratas hembra y 5 machos

PRUEBA	
DOSIS PROBADAS mg/kg de peso	2000 mg/kg
SUSTANCIA PROBADA	S-2200 TG (Mandestrobin TC)
PUREZA DEL LA SUSTANCIA	93.4%
DISEÑO DEL ESTUDIO	Gias: OCDE 402, JMAFF 8147, OCSPP 870.1200, CE 92/69/EEC (1992). Inicialmente 7 machos de 6 semanas de edad y 7 hembras de 7 semanas de edad estuvieron aclimatizados por 8 días. Los animales estuvieron en condiciones de temperatura de 22 a 26°C y humedad relativa de 40 a 70% con ventilación con 10 cambios por hora y 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. La dieta y agua fue ad libitum consumiendo pellets. Los animales 7 machos y 7 hembras fueron pesados. La aplicación se hizo en la piel del dorso rasurado 24 horas antes de la aplicación. Luego se aplico la sustancia mediante el uso de una gaza mojada en agua antes de la administración. después de la administración por 24 horas la gaza se removió y el área tratada fue limpiada con algodón mojado en agua. La sustancia se administró como dosis dermal simple por 24 horas y los animales que sobrevivieron fueron observados por 14 días después de la administración. Se observaron signos clínicos y mortalidad por 10 y 30 minutos, 1,2 y 4 horas después del tratamiento (Dia 0) y una vez por día por 14 días, Las observaciones para signos clínicos y mortalidad se tomaron desde el día 1 después de remover la gaza. El peso corporal se tomo en dia 0, 7 y 14 durante el periodo de observación, los valores medio de ganancia de peso y el peso corporal se calcularon. Los animales sacrificados al final del periodo de observación fueron sujetos a patología gruesa y todos los órganos y tejidos se examinaron macroscópicamente. Los exámenes histopatológicos no se desarrollaron para todos los animales porque no se hallaron cambios en órganos o tejidos.
HALLAZGOS	Ninguno de los animales usados en los experimentos murió. No se presentaron signos críticos durante el periodo de observación.

	No se afectó el peso corporal por la administración de la sustancia. No se encontraron hallazgos en los exámenes de patología gruesa.
CONCLUSIONES	DL_{50} es mayor a 2000 mg/kg para ambos sexos.

3. Toxicidad inhalatoria

TITULO DE ESTUDIO	ROT-0020. Acute Inhalation Toxicity Study of S-2200 TG in Rats, Estudio N° 4160 (Anexo).
ESPECIE	Ratas Wistar Hannover -RCC
NUMERO DE ANIMALES DE PRUEBA	5 de ratas hembra y 5 machos de 8 semanas de edad.
DOSIS PROBADAS mg/kg de peso	4.964 mg/m3 (4.9 mg/L)
SUSTANCIA PROBADA	S-2200 TG (Mandestrobin TC)
PUREZA DEL LA SUSTANCIA	93.4%
DISEÑO DEL ESTUDIO	JMAFF 8147, OCDE 403, OCSPP 870.1300, Guia CE, Commission Directive 93/21/EEC (1993). Se hizo exposición nasal se dosis simple por 4 horas con una concentración gravimétrica de 4964 mg/m^3. Después de la exposición todos los animales se mantuvieron por 14 días como periodo de exposición, Los signos clínicos y de mortalidad, el peso corporal y patología gruesa se registraron en las evaluaciones. Los animales fueron a climatizados dos días antes de la exposición. Finalmente, los 5 animales/sexo usados se seleccionaron para el estudio y estos tenían un peso corporal de 270 a 281 g para machos y 175 a 189 g para hembras. Loa animales estuvieron en condiciones de temperatura de 22 a 26°C y humedad relativa de 40 a 70% con ventilación con 10 cambios por horas y 12 horas de luz y 12 de oscuridad por ciclo de iluminación. El consumo de alimento fue ad libitum por pellets. La ruta de inhalación se selecciono por la posible ruta de exposición humana para aplicación de registro. Se hizo una exposición continua por 4 horas de acuerdo a las guías. Los animales se observaron por 14 días después de la aplicación.

	Las observaciones de signos clínicos y de mortalidad se desarrollaron a los 30 minutos, 1,2,3 y 4 horas después de inicio de la exposición y cada dos horas después determinación del ensayo y una vez al día por 14 días. Cada animal se peso desde el día 0 antes de la exposición y luego a los días 1,3,7 y 14 días durante el periodo de observación. El valor medio del peso corporal y la ganancia de peso se midió cada vez y se calculo. En la patología gruesa todos los animales fueron sacrificados y los órganos y tejidos de los animales sacrificados se examinaron macroscópicamente. Los exámenes histopatológicos no se desarrollaron para todos los animales porque no se encontraron daños en órganos o tejidos.
HALLAZGOS	Ningún animal murió durante la exposición y durante los 14 días de observación. No se presentaron signos clínicos durante la exposición de la sustancia y el periodo de observación, El peso corporal no se afectó por la exposición de la sustancia. No se observaron hallazgos en los exámenes de patología gruesa.
CONCLUSIONES	LC_{50} > 4964 mg/m^3 equivalente a (> 4.9 mg/L)

4. Irritación cutánea

TITULO DE ESTUDIO	ROT-0015. Primary skin irritation test of S-2200 TG in Rabbits, Estudio N° 4152; (Anexo).
ESPECIE	Conejos Blancos de Nueva Zelanda
NUMERO DE ANIMALES DE PRUEBA	14 conejos con 11 semanas de edad
DOSIS PROBADAS	0.5 gr
SUSTANCIA PROBADA	S-2200 TG (Mandestrobin TC)
PUREZA DEL LA SUSTANCIA	93.4%
DISEÑO DEL ESTUDIO	Guias: JMAFF 8147, OCSPP 870.2500, OCDE 404, CEE B4 La sustancia se mezclo en aceite de maíz y colocadas en parche de 2.5 x 2.5 cm y aplicado en costado dorsal de la piel de conejos por 4 horas. Los animales fueron pesados en el dia 7 y 13 despues de la aplicacion y observada diariamente para signos clínicos durante el periodo de aclimatación incluyendo un dia 14 de cuarentena.
HALLAZGOS	No se observaron reacciones de irritación en la piel en ningún animal durante el periodo de observación de 72 horas después de remover el parche.

	Despues de las 24 horas de aplicación de la sustancia en la piel el dorso fue rasurado para la prueba de irritación. Los animales estuvieron en una jaula bajo condiciones de 20 a 24°C de temperatura y humedad relativa de 30 a 70% y tasas de ventilación de 10 cambios de aire por hora y 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Se hizo observación clínica para signos en el periodo de experimentación, y para prueba de irritación se usaron tres animales. Al final de las 4 horas del periodo de exposición los parches fueron removidos, se lavo el área tratada y secada con algodón en acetona. Las reacciones de la piel de eritema y edema se registro a 1, 24, 48 y 72 horas después de remover los parches, según la escala de Draize y se clasifico el potencial de irritación. No se presentaron reacciones de la piel en ningún animal durante el periodo de 72 horas después de remover los parches. El índice de irritación en piel se calculo en 0 por lo que se soporta la no irritación dérmica.
CONCLUSIONES	La irritacion primaria arrojo un valor en el índice de 0 considerándose como no irritante.

5.Irritación ocular

TITULO DE ESTUDIO	ROT-0016. Primary eye irritation test of S-2200 TG in rabbits, Estudio N° 41539; (Anexo).
ESPECIE	Conejos Blancos de Nueva Zelanda
NUMERO DE ANIMALES DE PRUEBA	6 conejos con 11 semanas de edad
DOSIS PROBADAS	0.1 mL (0.062 g en peso)
SUSTANCIA PROBADA	S-2200 TG (Mandestrobin TC)
PUREZA DEL LA SUSTANCIA	93.4%
DISEÑO DEL ESTUDIO	Guias: JMAFF 8147, OCSPP 870.2400, OCDE 405, CEE B5 De los seis animales usados para el experimento, tres animales se usaron como grupo sin lavado y tres animales para grupo lavado. En el grupo no lavado se aplico un volumen de 0.1 mL de la sustancia en uno de los ojos de los conejos,

	En el grupo lavado se aplico la sustancia igualmente que el grupo no lavado a excepción de 30 segundos de aplicación, el ojo se trato irrigando solución salina por 30 segundos. Los animales no tenían anormalidades antes del ensayo, en cada aplicación ambos ojos de cada conejo se examinaron con inflorescencia con concentración del 1% y en el total de los 6 conejos que tenían ojos normales se usaron para el estudio. El numero de animales, el peso corporal al inicio del ensayo a la semana de iniciar el ensayo y en la cuarta semana del ensayo fueron evaluados. Las condiciones ambientales de los animales fueron 20 a 24°C y humedad relativa de 30 a 70% y tasa de ventilación de 10 cambios de aire/hora por 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Se hicieron observaciones diarias de signos clínicos durante el periodo de experimentación.
HALLAZGOS	En el grupo no lavado se presentó un grado de opacidad (intensidad 1m área 1) de la cornea, enrojecimiento (grado 1) Quemosis (grado 1) y descarga (grado 1-2) en la conjuntiva en todos los 3 conejos y se presento congestion (grado 1) en la iris en dos de tres conejos después de la aplicación. Estas reacciones desaparecieron después de 72 horas de aplicación. En el grupo lavado se presentó enrojecimiento (grado 1) Quemosis (grado 1) en la conjuntiva en todos los 3 conejos después de la aplicación. Esto desaparecio después de 48 horas de la aplicación.
CONCLUSIONES	Se considera medianamente irritante en el grupo de animales sin lavado de ojos y minimamente irritante en el grupo de animales con lavado de ojos. conclusión le sustancia es medianamente irritante ocular bajos las condiciones del ensayo.

6. Sensibilización

TITULO DE ESTUDIO	ROT-0019. Skin Sensitization test of S-2200 TG in guinea pigs (Maximization test), Estudio N° 4165.
ESPECIE	Cerdos de Guinea de 4 semanas de edad, debidamente identificados
NUMERO DE ANIMALES DE PRUEBA	46 animales nuliparos y sin apareamiento se usaron en el estudio. 6 para definir dosis y 40 para el estudio principal.
DOSIS PROBADAS	0.1 mL
SUSTANCIA	S-2200TG (mandestrobin TC)

PROBADA	
PUREZA DEL LA SUSTANCIA	93.4 %
DISEÑO DEL ESTUDIO	Guias: JMAFF 8147, OCSPP 870.2600, OCDE 406, CEE B6 Se hizo una fase de inducción con aplicación intradermal en la regios escapular con la sustancia de prueba a una concentracion de 5% en concentración con aceite de maíz y en emulsion de Freud con coadyuvante en agua destilada. La segunda inducción por aplicación topica se condujo por 48 horas bajo aplicación oclusiva de la sustancia de prueba a una concentración del 25% en acetona aplicado una semana después de la fase de inducción. Dos semanas después de la segunda inducción los animales tuvieron aplicación en la fase de reto de la sustancia al 25% en concentración de acetona bajo aplicación oclusiva por 24 horas. A continuacion las condiciones ambientales del ensayo. Temperatura Ambiental:20 a 24 °C Humedad Relativa:30 a 70% 10 cambios de aire por hora Horas de luz 12, Horas de oscuridad 12 por ciclo. Control positivo: α-Hexylcinnameldehyde (HCA). El medio de aplicación fue aceite de maíz y acetona para inyección intradermal y aplicación topica respectivamente. Los animales fueron aclimatizados y pesados 6 despues de la aplicacon y observados diariamente para signos clínicos durante 7 dias. La dosis inicial fue de 0.1 mL en seis aniamles para definir dosis, luego en tres animales se les aplico la sustancia al 5%, 2% y 1% en aceite de maíz (tratamientos) y solo aceite de maiz (control). Se definio que la concentración de la sustancia al 25 % en acetona era la máxima concentración preparable. 24 horas y 48 horas despues de aplicar la sustancia se examinaron los sitios de contacto para determinar reacción de la piel como eritema o hinchazón de acuerdo al criterio del estudio principal. FASE DE INDUCCION: En la región dorsal (4 x 6 cm) de los cobayos, se aplico en piel rasurada 0.1 ml en tres inyecciones por sitio (2 x 4 cm) como primera inducción. Seis días despues de la fase de inducción se aplico a los animales 0.5 ml al 10 % de sodio dodecyl sulfato en todos los animales para crear irritación en la piel.

	La segunda inducción se desarrollo al siguiente día con 0.4 ml de la sustancia a una concentración al 25% en acetona o 0.4 ml sin diluir en (HCA) en el área escapular para sensibilización por 48 horas (segunda inducción) Para los animales de control se trataron similarmente con 0.4 mL de acetona. FASE DE RETO Dos semanas después de la segunda inducción en el costado derecho de los cobayos se rasuraron y se aplicaron en área de 2 x 2 cm una saturación con 0.2 mL de la sustancia a una concentración del 25% en acetona, o 0.2 ml de HCA a una concentración del 10% en acetona por 24 horas,
HALLAZGOS	En los animales sensibilizados con la sustancia no se presentaron reacciones en la piel como eritema o hinchazón observada después del tratamiento de reto. En los animales de control en la fase de reto no se presentaron ninguna reacción en la piel. En los animales sensibilizado con alfa-hexylcinnameldehido (HCA) presentaron ligero a moderado eritema e hinchazón observado en todos los 5 animales.
CONCLUSIONES	El ingrediente activo no es sensibilizante bajo las condiciones del estudio.

7. Toxicidad subcrónica de 90 días

7.1 Toxicidad subcrónica de 90 días en ratas

TITULO DE ESTUDIO	ROT 0025 S-2200 Technical Grade: 13 Week Oral (Dietary) Administration Toxicity Study in the Rat.
ESPECIE	Ratas Crl: WI (HAN).
PESO Y EDAD DE LOS ANIMALES	7 semanas de edad al inicio de la administración de la dosis. Los pesos corporales individuales variaron de 141 g a 172 g para los animales en los grupos TDAR y de 188 g a 216 g para los machos y de 142 g a 169 g para las hembras en los grupos de neurotoxicidad al inicio de la dosificación.
No ANIMALES DE PRUEBA	3 grupos TDAR Los grupos 1-5 estaban compuestos cada uno por 8 hembras y los grupos 1A-4 A cada uno constaba de 5 animales / sexo.
DOSIS PROBADAS	Las concentraciones dietéticas fueron 1500, 5000 y 15.000 ppm para los Grupos 2 / 2A, 3 / 3A y 4 / 4A, respectivamente. Control de vehículos concurrente y a los grupos de control positivo (Grupos 1/1A y 5, respectivamente) se les ofreció la dieta basal en un régimen comparable. El grupo de control positivo (Grupo 5) recibió 50 mg / kg / día.

	Los consumos medios de la sustancia de prueba en los grupos TDAR de 1500, 5000 y 15000 ppm durante todo el estudio fueron 135, 436 y 1340 mg / kg / día, respectivamente. A lo largo del estudio, el consumo medio de la sustancia de prueba en los machos del grupo de neurotoxicidad de 1500, 5000 y 15000 ppm fue de 132, 430 y 1200 mg / kg / día, respectivamente. Los consumos de la sustancia de ensayo en las hembras del grupo de neurotoxicidad de 1500, 5000 y 15000 ppm fueron de 135, 430 y 1305 mg / kg / día, respectivamente.
SUSTANCIA PROBADA Y PUREZA	S-2200 TG, pureza 93.4%
GUIAS APLICADAS	OECD 408 (1998), Directive 96/54/EC B.26 with Additional Testing for Neurotoxicity, EPA OPPTS 870.3100, and Japanese MAFF 12 Nousan 8147 (2000)
DISEÑO DEL ESTUDIO	La sustancia de prueba, S-2200 TG, se ofreció ad libitum a través de la dieta basal durante 28 días consecutivos a 3 grupos TDAR (grupos 2-4) y 3 grupos de neurotoxicidad (grupos 2A-4A) de ratas Crl: WI (HAN). Las concentraciones dietéticas fueron 1500, 5000 y 15,000 ppm para los Grupos 2 / 2A, 3 / 3A y 4 / 4A, respectivamente. A los grupos de control de vehículo concurrente y de control positivo (Grupos 1 / 1A y 5, respectivamente) se les ofreció la dieta basal en un régimen comparable. Los grupos 1-5 estaban compuestos cada uno por 8 hembras, y los grupos 1A-4A estaban compuestos cada uno por 5 animales / sexo. Todos los animales del grupo TDAR (Grupos 1-5) se inmunizaron con una inyección intravenosa (IV) de glóbulos rojos de oveja (sRBC) el día 24 del estudio. Un grupo de control positivo (Grupo 5) recibió 50 mg / kg / día de ciclofosfamida monohidrato (CPS) en los días de estudio 24 a 27. Después de 28 días de administración de la dosis, todos los animales fueron sacrificados. Todos los animales se observaron dos veces al día para determinar la mortalidad y la morbilidad. Los exámenes clínicos se realizaron diariamente y los exámenes físicos detallados se realizaron aproximadamente semanalmente. Los pesos corporales individuales se registraron dos veces por semana y el consumo de alimentos se registró semanalmente. Muestras de sangre para detectar posibles anticuerpos IgM en suero En la necropsia programada, se realizaron necropsias completas en todos los animales y se recogieron el bazo, el timo, los ganglios linfáticos, las placas de Peyer y las glándulas suprarrenales de todos los animales de los grupos TDAR y el cerebro de todos los animales de los grupos de neurotoxicidad. Se registraron los pesos del bazo, el timo, las glándulas suprarrenales

	y el cerebro. Los bazos se colocaron en tubos tarados individuales que contenían solución salina equilibrada de Earle (EBSS) con HEPES 15 mM suplementado con gentamicina como bacteriostático y enviado a ImmunoTox®, Inc. Después de llegar a ImmunoTox®, Inc., se prepararon las suspensiones de células del bazo, se contaron y se determinaron las células formadoras de anticuerpos IgM específicos dirigidos hacia los sRBC.
TIEMPOS Y OBSERVACION	Se ofreció ad libitum a través de la dieta basal por 28 días consecutivos a 3 grupos TDAR (grupos 2-4) y 3 grupos de neurotoxicidad. Todos los animales del grupo TDAR (Grupos 1-5) fueron inmunizados con una inyección intravenosa (IV) de glóbulos rojos de oveja (sRBC) el día 24 del estudio. Después de 28 días de administración de la dosis, todos los animales fueron sacrificados. Los análisis se recogieron de todos los animales del grupo TDAR en la necropsia programada (día 28 del estudio).
CONDICIONES DE ACLIMATACION	Los controles de temperatura y humedad de la habitación se establecieron para mantener las condiciones ambientales de 71 ± 5 ° F (22 ± 3 ° C) y 50 ± 20%, respectivamente. Los datos de temperatura ambiente y humedad relativa se controlaron continuamente y se programaron para su recogida automática cada hora. La temperatura media diaria real varió de 70,4 ° F a 71,0 ° F (21,3 ° C a 21,7 ° C) y la humedad relativa diaria media osciló entre el 45,5% y el 51,6% durante el estudio. Se proporciono iluminación fluorescente para un fotoperíodo de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad. Las condiciones de iluminación se registraron cada 15 minutos. Las unidades de tratamiento de aire se establecieron para proporcionar un mínimo de 10 cambios de aire fresco por hora.
HALLAZGOS	Todos los animales sobrevivieron a la necropsia programada. No hubo observaciones clínicas o hallazgos macroscópicos relacionados con la sustancia de prueba en ninguno de los grupos tratados con la sustancia de prueba. No se observaron cambios relacionados con la sustancia de prueba en el peso absoluto o relativo de las glándulas suprarrenales, el cerebro, el bazo o el timo en comparación con el grupo de control del vehículo. No hubo efectos relacionados con la sustancia de prueba sobre el número de células del bazo, o el TDAR para sRBC, como medido por

	la actividad específica de AFC IgM (AFC / 106 Spleen Cells) y la actividad total del bazo (AFC / 106 Spleen Cells), en cualquier nivel de dosis probado. Se observaron pesos corporales inferiores relacionados con la sustancia de prueba, ganancias de peso corporal o consumo de alimentos en los grupos de 15.000 ppm de TDAR y neurotoxicidad durante la primera semana de administración de la dieta de prueba (semana 0 del estudio). Sin embargo, el peso corporal y el consumo de alimentos fueron similares al grupo de control del vehículo durante el resto del estudio. El tratamiento de ratas Crl: WI (HAN) macho y hembra con S-2200 TG de forma continua en la dieta durante 28 días consecutivos fue bien tolerado.
CONCLUSIONES	En ausencia de efectos relacionados con S-2200 TG en la respuesta de AFC, el nivel de efecto no observado (NOEL) para la respuesta inmune humoral en los grupos TDAR se consideró que era de 15.000 ppm (equivalente a 1340 mg / kg de peso corporal / día). El (NOAEL) para la toxicidad general fue de 15.000 ppm (equivalente a 1340 mg / kg de peso corporal / día para el grupo TDAR y 1200 y 1305 mg / kg de peso corporal / día para el grupo). Para neurotoxicidad machos y hembras, respectivamente). Con base en los resultados de este estudio, se seleccionó un nivel de dosificación de 15.000 ppm como la concentración dietética más alta para posteriores estudios definitivos de inmuno toxicidad y neurotoxicidad.

7.2 Toxicidad subcrónica de 90 días en perros

TITULO DE ESTUDIO	ROT-0024 Amended Final Report 2: S-2200 Technical Grade: 13 Week Oral (Dietary) Administration Toxicity Study in the Dog
ESPECIE	Beagle
PESO Y EDAD DE LOS ANIMALES	20 – 24 Semanas a la iniciación de la dosificación. Machos: 10.21 – 12.01 kg Hembras: 8.38 – 10.74 kg
No ANIMALES DE PRUEBA	16 hembras y 16 machos
DOSIS PROBADAS	0, 4000, 12000 y 4000 ppm
SUSTANCIA PROBADA Y PUREZA	S-2200 TG, Pureza 93.4%
GUIAS APLICADAS	OECD 409, US EPA OPPTS 870.3150, JMAFF 2-1-9, 90-day repeated oral toxicity studies
DISEÑO DEL ESTUDIO	La sustancia se administró por vía oral incorporándolo a la dieta. Los animales tuvieron consumo ad libitum a las formulaciones dietéticas durante aproximadamente 8 horas / día durante al menos 13 semanas, excluyendo el día de la necropsia. Los animales de control recibieron

	dieta sin tratar. Todas las dietas se mezclaron con agua corriente. A cada animal se le ofrecieron aproximadamente 300 g de dieta canina de alta densidad certificada 5L66, finamente molida (suministrada por IPS Product Supplies Ltd, Londres, Reino Unido). La dieta se mezcló a mano con nominalmente 300 g de agua corriente en grumos de tamaño y forma irregular. La dieta estuvo disponible durante aproximadamente ocho horas, después de lo cual se eliminó y se pesó cualquier alimento residual. La duración del período de alimentación fue generalmente se cumplió y solo hubo unas pocas ocasiones en las que la dieta se eliminó fuera del rango de aceptabilidad de +/- 15 minutos; la mayor desviación se produjo en el día 16 cuando la comida se retiró aproximadamente dos horas antes. No hay discrepancias aparentes en los datos que sugieran que la eliminación temprana del alimento haya tenido efecto significativo sobre los datos obtenidos. Debido a la pérdida excesiva de peso corporal, se ofreció al animal 29F (Grupo 4) un complemento alimenticio de 150 g de carne enlatada entre los días 28 y 44, aumentando a 300 g a partir del día 45 en adelante. El agua, se proporcionó ad libitum a través de un sistema de riego automático y se analizó periódicamente para detectar contaminantes específicos. El objetivo del estudio fue determinar la toxicidad del artículo de prueba, S-2200 Technical Grade (TG), luego de la administración oral (dietética) diaria al perro durante 13 semanas. La evaluación de la toxicidad se basó en signos clínicos, observaciones posteriores a la dosis, peso corporal, consumo de alimentos, evaluaciones neurológicas detalladas (FOB), hematología, química clínica, análisis de orina, oftalmoscopía, peso de los órganos y evaluaciones macroscópicas y microscópicas.
TIEMPOS Y OBSERVACION	Los animales tuvieron acceso ad libitum a las formulaciones dietéticas durante aproximadamente 8 horas / día durante al menos 13 semanas.
CONDICIONES DE ACLIMATACION	Dieta: 5L66 Certified High-Density Canine Diet (IPS Product Supplies Ltd, London, UK); 300 g/dia. Los perros se aclimataron a la mezcla dietética y agua desde su llegada. Cada lote de dieta se analizó en busca de componentes y contaminantes específicos.
HALLAZGOS	No se presentaron muertes durante el estudio. Se registró pérdida de peso corporal o reducciones en la ganancia de peso corporal para machos y hembras con dosis de 40000 ppm, y se correlacionó con observaciones clínicas de apariencia delgada, menor consumo de alimentos y tono muscular reducido que fue evidente durante los exámenes neurológicos.

	Las alteraciones de los parámetros hematológicos y bioquímicos clínicos relacionados con S-2200 TG incluyeron un aumento de las actividades de la alanina aminotransferasa (ambos sexos), las actividades de la fosfatasa alcalina (ambos sexos), las actividades de la gamma glutamil transferasa (mujeres solo a 12000 ppm) y los niveles de colesterol total (hembras solo a 12000 ppm) a 12000 ppm, y cambios en las actividades medias de aspartato aminotransferasa, concentraciones de triglicéridos, concentraciones de albúmina, relaciones albúmina / globulina y concentraciones de glucosa en ambos sexos y aumento de globulina y bilirrubina total en un macho 40000 ppm. Se registraron cambios en los pesos absolutos y relativos del hogdo (12000 ppm para machos y 4000 ppm hembras), timo absoluto y relativo (40000 ppm para machos y hembras), próstata absoluta y relativa (40000 ppm) y testículos / epidídimos absolutos y relativos. (40000 ppm). Macroscópicamente, hubo hallazgos relacionados con la sustancia de prueba en el hígado y la vesícula biliar. El hígado era oscuro y / o grande en los machos y las hembras a dosis de 12000 ppm o 40000 ppm. Los contenidos anormales estaban presentes en la vesícula biliar de los machos y las hembras a la dosis de 40000 ppm. Además, tres machos y una hembra a los con las dosis de 40000 ppm estaban delgados. Microscópicamente, hubo hallazgos relacionados con la sustancia de prueba en el hígado y la vesícula biliar, próstata, testículos, epidídimos, ovarios y timo. En el hígado, la inflamación hepatocelular centrolobulillar estuvo presente en las hembras con la dosis de 4000 o 12000 ppm y en los machos Dosis de 12000 ppm y mayor. Los machos presentaron pigmento y degeneración centrolobulillar y las hembras a dosis de 12000 ppm y mayor. La Fobrosis Periportal / centrilobular estuvo presente en los machos y las hembras a dosis de 40000 ppm. La fibrosis estuvo presente en un macho a la dosis de 40000 ppm. La vacuolación de hepatocitos estuvo presente en un macho con dosis de 12000 ppm y en una hembra con dosis de 40000 ppm. En la vesícula biliar, se observaron colelitias y / o bilis adherente en animales con dosis de 40000 ppm. La próstata, los testículos y los ovarios estaban inmaduros y la oligospermia estaba presente en los epidídimos a 40.000 ppm. En el timo, se observó involución / atrofia a 40000 ppm. Sobre la base de que el único hallazgo hepático fue la inflamación hepatocelular centrolobulillar en las hembras y no hubo alteraciones asociadas en los niveles de enzimas plasmáticas, los cambios para los animales con dosis de 4000 ppm, esto se consideró toxicológicamente no significativo. La involución / atrofia tímica y la inmadurez, la disminución del peso de los órganos y los órganos reproductores macroscópicamente pequeños se consideraron efectos indirectos del la sustancia de prueba.

CONCLUSIONES	NOAEL para machos y hembras es 4000 ppm (90,9 mg / kg pc / día para machos y 102,7 mg / kg pc / día para hembras, basado en el aumento de peso del hígado, cambios histopatológicos en el estudio de toxicidad de 52 semanas en perros No se observaron aumentos de peso del hígado en hembras a las que se les administró una dosis de 4000 ppm (> 20%) y, por lo tanto, no se consideraron para la derivación del NOAEL del estudio de 90 días.

8. Toxicidad crónica/carcenogenicidad

TITULO DE ESTUDIO	ROT 0072-S-2200 Technical Grade: 104 Week Oral (Dietary) Administration Combined Toxicity/Carcinogenicity Study in the Rat
ESPECIE	Rata WI(Han)
PESO Y EDAD DE LOS ANIMALES	Aproximadamente 6 semanas al inicio del tratamiento 140,6 a 225,0 g para los machos 113,0 a 178,6 g para las hembras
No ANIMALES DE PRUEBA	Se asignaron 70 animales por sexo a cada grupo de tratamiento mediante un procedimiento de aleatorización total. Se utilizaron 20 animales por sexo (es decir, una cohorte de toxicidad crónica) en cada grupo de tratamiento para el sacrificio provisional y el examen a las 52 semanas.
DOSIS PROBADAS	Las ratas recibieron S-2200 TG en la dieta a concentraciones de 0 (control), 400, 2000, 7000 y 15000 ppm. **Toxicidad a largo plazo** Machos: 25.5, 130.3, 448.8 y 991.8 mg/kg bw/día. Hembras: 31.3, 151.4, 535.3 y 1138.9 mg/kg bw/día. **Carcinogenecidad** Machos: 21.0, 105.1, 375.6 y 804.3 mg/kg bw/día. Hembras: 26.7, 135.2, 475.0 y 1016.2 mg/kg bw/día.
SUSTANCIA PROBADA Y PUREZA	S-2200, pureza 93.4%
GUIAS APLICADAS	OECD 453 (1981), EPA OPPTS 870.4300 (1998), Japanese MAFF 12 Nohsan 8147 (2-1-16) (2001), Reg. (EC) No. 440/2008, B33 (2008)
DISEÑO DEL ESTUDIO	El objetivo del estudio fue determinar la toxicidad crónica del, S-2200 Grado Técnico (TG), después de la administración oral (dietética) a la rata durante un máximo de 52 semanas y determinar los efectos sobre la incidencia y morfología de los tumores tras la administración oral (dietética) hasta 104 semanas. Se evaluó lo siguiente: Toxicidad y hallazgos neoplásicos / no neoplásicos en ambas cohortes en función de la supervivencia, signos clínicos (incluyendo palpación), pesos corporales, alimentos consumo, hematología e histopatología macroscópica y microscópica. También se realizaron evaluaciones neurológicas detalladas (FOB, actividad locomotora y campo abierto), química clínica, análisis de orina y evaluaciones de oftalmoscopia en la cohorte de toxicidad.
TIEMPOS Y OBSERVACION	Tras el primer pesaje completo (día -7), se calcularon e inspeccionaron los pesos corporales medios del grupo y las desviaciones estándar para

	garantizar que no hubiera diferencias inaceptables entre los grupos.
CONDICIONES DE ACLIMATACION	Los animales fueron alojados en habitaciones exclusivas del estudio, con aire acondicionado para proporcionar un mínimo de 15 cambios de aire/hora. Los rangos de temperatura y humedad relativa se mantuvieron en los rangos especificados de 19 a 25 C° y 40 a 70%, respectivamente.
HALLAZGOS	Había cinco muertos en la cohorte de toxicidad; no se atribuyeron muertes a los efectos del Grado Técnico S-2200. En 132 (67 machos y 65 hembras) descendientes en la cohorte de carcinogenicidad, se observó una disminución menor de los tumores pituitarios mortales en las hembras con dosis de 2000, 7000 o 15000 ppm, sin embargo, no se atribuyó al tratamiento con grado técnico S-2200. Para las pruebas de respuesta a la dosis decreciente, para las hembras, hubo una respuesta significativa a la dosis en la mortalidad en los cinco grupos. No se observaron signos clínicos que indicaran una reacción al tratamiento con el grado técnico S-2200, y no hubo ningún cambio en la incidencia de masas palpables ni ninguna evidencia de neurotoxicidad. Se observaron disminuciones notables en el aumento general de peso corporal para los machos con la dosis de 15000 ppm y las hembras con dosis de 2000 ppm. La reducción del consumo de alimentos se mantuvo durante la duración del tratamiento en animales con la dosis de 15000 ppm (cohortes de toxicidad y carcinogenicidad). La gamma glutamyltransferasa se incrementó en ambos sexos a dosis de 15000 ppm y el colesterol total se incrementó en los machos a dosis de 15000 ppm y en las hembras con dosis de 7000 o 15000 ppm. No había indicios de que el tratamiento afectara negativamente a la oftalmoscopia, hematología, análisis de orina, y no había indicios de neurotoxicidad. En la muerte del terminal de toxicidad, se observaron alteraciones hepáticas toxicológicamente significativas: aumento del peso hepático (en ambos sexos a dosis de 7000 o 15000 ppm), hígado grande (en animales ocasionales a dosis de 15000 ppm), un aumento en la incidencia y gravedad eosinofilia/hipertrofia hepatocelular (en machos y hembras a dosis de 7000 o 15000 ppm) y un pequeño aumento de la vacuolación de hepatocitos (en los machos a dosis de 15000 ppm). En la muerte terminal de carcinogenicidad, se observaron las siguientes alteraciones hepáticas toxicológicamente significativas: aumento del peso hepático (en los machos a dosis de 15000 ppm y en las hembras a dosis de 7000 o 15000 ppm), hígado grande (registrado variablemente en los machos a dosis de 7000 o 15000 ppm), hígado grande (registrado variablemente en los machos a dosis de 7000 o 15000 ppm), hígado

	grande (registrado en machos a dosis de 7000 o 15000 ppm), un aumento de la eosinofilia/hipertrofia de hepatocitos (en machos y hembras a dosis de 7000 o 15000 ppm) y un aumento de la vacuolación de hepatocitos (en ambos sexos a dosis de 7000 o 15000 ppm). Se observaron ligeras alteraciones en el peso hepático y en la incidencia y/o gravedad de la eosinofilia/hipertrofia de hepatocitos en animales a dosis de 400 o 2000 ppm. Estos hallazgos se consideraron sin importancia toxicológica porque los cambios no mostraron respuesta a la dosis y generalmente no alcanzaron significación estadística. La hiperplasia del conducto biliar se incrementó ligeramente en los machos tratados a 2000 ppm y en las hembras. Este hallazgo se consideró no toxicológicamente significativo, ya que no se observó de manera dependiente de la dosis y no hubo degeneración o necrosis epiteliales del conducto biliar asociado, fibrosis ni progresión a neoplasia del conducto biliar. En general, las alteraciones hepáticas observadas en ratas a dosis de 400 o 2000 ppm se consideraron una respuesta adaptativa asociada con el metabolismo de los xenobióticos o sus metabolitos, mientras que las alteraciones observadas en ratas a dosis de 7000 o 15000 ppm se consideraron adversas. En la tiroides, se observó un aumento en la incidencia y gravedad de la hipertrofia de células foliculares en ambos sexos tratados a 7000 o 15000 ppm en la muerte terminal de toxicidad y, en ambos sexos, a dosis de 15000 ppm en la muerte terminal de carcinogenicidad. En la rata, la hipertrofia de células foliculares se consideró generalmente como un cambio adaptativo debido al aumento del metabolismo de la hormona tiroidea en el hígado y se asocia comúnmente con la hipertrofia de células hepáticas. Por lo tanto, la alteración tiroidea inducida por el grado técnico S-2200 se considera de poca relevancia para la evaluación del riesgo en seres humanos. En el ovario, hubo un aumento menor en la hiperplasia estromal del cordón sexual en las hembras tratadas a 400, 2000, 7000 o 15000 ppm en la cohorte de carcinogenicidad, aunque no de una manera estrictamente dependiente de la dosis. Hubo un aumento relacionado con la dosis en el tumor estromal del cordón sexual en ratas hembra a dosis de 7000 o 15000 ppm, en comparación con los controles, a niveles de dosis donde el aumento de peso corporal se redujo en > 20%. Este tumor se manifiesta esporádicamente en ratas Wistar envejecidas, y los animales utilizados en este estudio parecen derivar de un lote susceptible. Las incidencias de lesiones proliferativas estromales del cordón sexual estaban dentro de los controles históricos de todos los grupos, y no hubo diferencia estadística entre los grupos de hiperplasia o tumores.

	Las tasas de supervivencia más altas en animales a dosis de 7000 o 15000 ppm pueden haber contribuido al mayor número de tumor. Los modos de acción conocidos a través del desequilibrio endocrino son poco probables, evidenciados por ninguna interacción con el receptor de estrógeno y la esterogénesis por ensayos in vitro, ninguna toxicidad ovárica directa y ninguna anomalía reproductiva. Además, no hubo acumulación o persistencia de S-2200 o sus metabolitos en el ovario. En el bioensayo de carcinogenicidad de ratón correspondiente, el número de tumores en cualquier tejido no se incrementó por la exposición al grado técnico S-2200. Por lo tanto, sobre la base de esta evidencia, las lesiones estromales de cordón sexual se consideran poco probable que sea toxicológicamente significativa.
CONCLUSIONES	No hubo evidencia de neurotoxicidad como se evaluó en evaluaciones detalladas de la batería de observación funcional. Debido a las magnitudes de la disminución del peso corporal (los machos a dosis de 15000 ppm, las hembras a dosis de 2000 ppm) y alteraciones toxicológicas en el hígado, incluyendo el aumento del peso hepático, un mayor grado de hipertrofia de hepatocitos, vacuolación hepatocelular y/o aumento de los parámetros bioquímicos en la sangre (colesterol total y/o gamma glutamyltransferasa en animales ofrecidos 7000 o 15000 ppm). NOAEL se estableció de 2000 ppm (105,1 mg/kg/día) para los machos y 400 ppm (26,7 mg/kg/día) para las hembras después de 104 semanas de tratamiento. No hubo efectos sobre la supervivencia/mortalidad ni en la incidencia o morfología de los tumores para indicar cualquier potencial oncogénico.

9. Pruebas de mutagénesis, mínimo 2

Ensayos para mutaciones genéticas

TITULO DE ESTUDIO	ROT-0012 Reverse Mutation Test of S-2200 TG in Bacterial Systems
ESPECIE	Cepas de *Salmonella typhimurium* (TA100, TA98, TA1535 y TA1537) y una cepa de *Escherichia coli (*WP2*uvr*A).
DOSIS PROBADAS	En un ensayo de dosis-búsqueda de dosis, las dosis oscilaron entre 4,88-5000 µg/placa. En los ensayos principales (I y II), S-2200 TG se probó por triplicado a dosis que oscilan entre 9,77-313 µg/placa para TA100, TA1535 y TA1537 sin mezcla S9, de 39.1-1250 g/placa para TA100, TA1535, TA1537 con mezcla S9, y de 156-5000 µg/placa para WP2*uvrA* y TA98 con y sin mezcla S9.
SUSTANCIA PROBADA Y PUREZA	S-2200 Technical Grade, pureza 93.4%
GUIAS APLICADAS	US EPA OPPTS 870.5100; OECD 471; EU Council Regulation No.440/2008, Part B, Method B13/14; Japanese MAFF Notification No. 12 Nousan 8147
DISEÑO DEL ESTUDIO	S-2200 TG fue evaluado por su potencial mutagénico mediante una prueba de mutación inversa con cuatro cepas de *Salmonella typhimurium* (TA100, TA98, TA1535 y TA1537) y una cepa de *Escherichia coli* (WP2*uvr*A).

	La prueba se llevó a cabo por el método de preincubacion en presencia y ausencia de activación metabólica (mezcla de hígado de rata S9). En un ensayo de dosis-búsqueda de dosis, las dosis oscilaron entre 4,88-5000 µg/placa. No se vio citotoxicidad a ninguna dosis para las otras cepas con o sin mezcla de S9.
TIEMPOS Y OBSERVACION	Se observó citotoxicidad en cepas TA100, TA1535 y TA1537 en, y por encima, 313 g/placa sin mezcla S9 y en, y por encima, 1250 µg/placa con mezcla S9. Se observó precipitación del compuesto de ensayo en y por encima de 1250 g/placa con y sin mezcla S9.
HALLAZGOS	No hubo un aumento estadísticamente significativo relacionado con la dosis en el número de colonias revertidas a por lo menos el doble que el control del disolvente con o sin mezcla S9. El resultado negativo se replicó (Ensayo II). Los controles positivos mostraron el aumento adecuado en el número de colonias revertidas.

Resultados de mutacion reversa en Sistema bacterial

Substance (µg/plate)		S9-mix		Revertant colonies/plate (mean)							
TA100		TA1535		WP2uvrA		TA98				TA1537	
Assay I	Assay II	Assay I		Assay II	Assay I	Assay II	Assay I	Assay II		Assay I	Assay II
0	-	85	82	8	8	23	27	21	24	10	14
9.77	-	92	81	8	10	NT	NT	NT	NT	7	9
19.5	-	86	86	9	8	NT	NT	NT	NT	10	12
39.1	-	85	84	8	12	NT	NT	NT	NT	11	10
78.1	-	91	86	8	9	NT	NT	NT	NT	11	10
156	-	87	93	9	9	25	17	25	23	11	11
313	-	65*	66*	5*	5*	27	25	27	21	6*	7*
625	-	NT	NT	NT	NT	28	23	23	22	NT	NT
1250†	-	NT	NT	NT	NT	23	26	23	24	NT	NT
2500†	-	NT	NT	NT	NT	22	25	19	22	NT	NT
5000†	-	NT	NT	NT	NT	19	22	16	20	NT	NT
PC	-	519	566	250	263	102	101	303	330	366	326
0	+	81	78	8	8	29	28	24	28	15	15
39.1	+	96	81	5	8	NT	NT	NT	NT	16	11
78.1	+	88	94	9	9	NT	NT	NT	NT	7	11
156	+	93	96	6	10	29	33	34	25	11	13
313	+	79	85	7	6	33	30	24	27	11	12
625	+	82*	72*	6*	8*	25	28	25	26	12*	13*
1250†	+	78*	74*	5*	9*	27	27	25	20	7*	11*
2500†	+	NT	NT	NT	NT	19	26	29	23	NT	NT
5000†	+	NT	NT	NT	NT	20	22	24	20	NT	NT
PC	+	701	611	208	184	516	503	207	197	103	110

PC positive control
NT not tested
* toxic effects observed
† precipitation

CONCLUSIONES	S-2200 TG no es mutagénico en las condiciones de ensayo.

TITULO DE ESTUDIO	Reverse Mutation Test of 2-COOH-S-2200 in Bacterial Systems
SUSTANCIA PROBADA Y PUREZA	2-COOH-S-2200, pureza 99.0%
GUIAS	US EPA OPPTS 870.5100, OECD 471, EU regulation 440/2008 B13/14, Japanese

APLICADAS	MAFF 12 Nousan 8147
DISEÑO DEL ESTUDIO	La prueba se llevó a cabo por el método de preincubina en presencia y ausencia de activación metabólica (mezcla de hígado de rata S9). En un ensayo de búsqueda de dosis, estas oscilaron entre 156-5000 µg/placa (Ensayo I). No se observó precipitación ni citotoxicidad. En los ensayos principales, 2-COOH-S-2200 se probó en triplicado a dosis que oscilan entre 156 y 5000 g/placa con y sin mezcla de S9 en todas las cepas (Ensayo II). No hubo un aumento estadísticamente significativo relacionado con la dosis en el número de colonias revertidas a por lo menos el doble que el control del disolvente con o sin mezcla S9. Los controles positivos mostraron el aumento adecuado en el número de colonias revertidas. Sobre la base de estos resultados, se concluye que 2-COOH-S-2200 no es mutagénico en las condiciones de ensayo.
HALLAZGOS	No hubo un aumento estadísticamente significativo relacionado con la dosis en el número de colonias revertidas a por lo menos el doble que el control del disolvente con o sin mezcla S9. El resultado negativo se replicó (Ensayo II). Los controles positivos mostraron un aumento adecuado en el número de colonias revertidas.
CONCLUSIONES	2-COOH-S-2200 no es mutagénico en las condiciones probadas.

TITULO DE ESTUDIO	ROT-0021 Gene Mutation Assay in Chinese Hamster V79 Cells in vitro (V79/HPRT) with 2-COOH-S-2200
DOSIS PROBADAS	Ensayo de citotoxicidad preliminar (búsqueda de rango): Sin mezcla S9, tratamiento de 4 horas: 0, 27,3, 54,7, 109,4, 218,8, 437,5, 875, 1750, 3500 µg / mL (aproximadamente 10 mM) Sin mezcla S9, tratamiento de 24 horas: 0, 27,3, 54,7, 109,4, 218,8, 437,5, 875, 1750, 3500 µg / mL Con mezcla S9, 4 horas de tratamiento: 0, 27,3, 54,7, 109,4, 218,8, 437,5, 875, 1750, 3500 µg / mL Ensayo de mutación I: Sin mezcla S9, 4 horas de tratamiento: 0, 109,4, 218,8, 437,5, 875, 1750, 3500p µg / mL Con mezcla S9, tratamiento de 4 horas: 0, 109,4, 218,8, 437,5, 875, 1750, 3500p µg / mL Ensayo de mutación II: Sin mezcla S9, tratamiento de 24 horas: 0, 109,4, 218,8, 437,5, 875, 1750, 3500p µg / mL Con mezcla S9, tratamiento de 4 horas: 0, 109,4, 218,8, 437,5, 875, 1750, 3500p µg / mL
SUSTANCIA Y PUREZA	2-COOH-S-2200, pureza 99.0%
GUIAS APLICADAS	US EPA OPPTS 870.5300, OECD 476, EU regulation 440/2008 B17
DISEÑO DEL ESTUDIO	Las dosis se seleccionaron sobre la base de una pre-prueba de citotoxicidad. No se observaron efectos citotóxicos relevantes indicados por una eficiencia relativa de clonación hasta la concentración máxima con o sin activación metabólica después de 4 y 24 horas de tratamiento. Por lo tanto, la dosis más alta para las pruebas de

	mutagenicidad se estableció en 3500 g/ml, igual a aproximadamente 10 mM. Dos días (experimento I) o tres días (experimento II) los antiguos cultivos de cultivo de subcultivo fueron tripinizados, enjuagados, luego utilizados para chapar a 1,5 x 106 células (cultivo único) y 5 x 102 células (cultivos duplicados) en MEM-Hanks' con 10% FCS (medio completo). Después de 24 horas, el medio fue sustituido por un medio libre de suero (o, para un tratamiento de 24 horas, con medio completo) que contenía 2-COOH-S-2200, ya sea sin mezcla S9 o con mezcla S9 (50 l/ml). Los controles negativos y positivos se trataron en paralelo. Después del período de tratamiento designado, los cultivos fueron enjuagados y el medio completo devuelto a los matraces celulares. Cuatro días (experimento I) o tres días (experimento II) después del tratamiento se subculguieron 1,5 x 106 células por punto experimental, y se les permitió crecer otros 7 días. Las células fueron reculivadas de nuevo y para cada cultivo duplicado, 10 matraces sembrados con aproximadamente 3 – 5 x 105 células en medio que contienen 6-TG. Se sembraron dos matraces adicionales con aproximadamente 500 células cada una en medio no selectivo para determinar la viabilidad celular. Los cultivos se incubaron durante 11 días en el experimento I y 8 días en el experimento II, y luego se tiñeron con azul de metileno. Se contaron colonias manchadas con más de 50 células. La evaluación se realizó en al menos cuatro concentraciones por ensayo, de las cuales la concentración más alta fue una que producía aproximadamente un 10-20% de supervivencia celular.
TIEMPOS Y OBSERVACION	No se observaron efectos citotóxicos relevantes indicados por una eficiencia relativa de clonación hasta la concentración máxima con o sin activación metabólica después de 4 y 24 horas de tratamiento. Los cultivos se incubaron durante 11 días en el experimento I y 8 días en el experimento II, y luego se tiñeron con azul de metileno. Se contaron colonias manchadas con más de 50 células
CONDICIONES DE ACLIMATACION	La mezcla de S9 se preparó a partir de hígado de rata macho inducido por fenobarbital/nafhoflavona (8-12 semanas de edad) de acuerdo con los protocolos estándar. Las alícuotas se congelaron y almacenaron a -80°C, luego se descongelaron y se mezclaron con la solución de cofactor S9 estándar antes de su uso (8 mM MgCl2, 33 mM KCl, 5 mM de glucosa-6-fosfato, 4 mM NADP en tampón de sodio-fosfato de 100 mM, pH 7.4). Las existencias de células V79 son suministradas por el Laboratorio de Ensayos de Mutagenicidad, Universidad Técnica, 64287 Darmstadt, Alemania. Cada lote se examina para la micoplasma y se comprueba la estabilidad del cariotipo y la frecuencia mutante espontánea. Los cultivos de stock descongelados se propagan a 37°C en matraces de plástico de 80 cm2 se siembran con 5 x 105 células.
HALLAZGOS	No se produjo ningún efecto citotóxico relevante hasta la concentración máxima con o sin activación metabólica después de 4 y 24 horas de tratamiento. Los controles negativos y positivos estaban dentro del rango histórico esperado. No se observó un aumento relevante ni reproducible en los números de colonias

	mutantes/106 células en los principales experimentos hasta la concentración máxima con y sin activación metabólica. El factor de inducción superó el umbral de 3,0 en el primer cultivo del segundo experimento sin activación metabólica a 1750 g/ml. En la siguiente concentración más alta de 3500 g/ml el factor de inducción era relativamente alto, pero, este umbral no se alcanzó. El aumento del factor de inducción se consideró biológicamente irrelevante, ya que no se observó ninguna tendencia comparable en el cultivo paralelo en condiciones experimentales idénticas. Además, el umbral sólo se superó ligeramente (3,1 en comparación con un umbral de 3,0) y los valores absolutos de la frecuencia de mutación se mantuvieron dentro del rango histórico de controles negativos y solventes. El factor de inducción nunca superó el umbral de 3,0 en comparación con el valor de control negativo simultáneo de 18,1 mutantes por cada 106 células. Lo más probable es que el efecto se base en artefactos de precipitación, ya que se observó precipitación visible para el ojo sin ayuda a 3500 µg/ml. A pesar de que no se observó una precipitación visible en la siguiente concentración más baja de 1750 g/mldeprecipitación microscópica bien puede conducir a artefactos irreproducibles especialmente durante el tratamiento continuo durante 24 horas.
CONCLUSIONES	En las condiciones experimentales notificadas, el 2-COOH-S-2200 no indujo mutaciones genéticas en el locus de HPRT en células V79.

TITULO DE ESTUDIO	Reverse Mutation Test of 2-CH2OH-S-2200 in Bacterial Systems. Fuente: Mandestrobin – Volume 3, Annex B.6 Toxicology and metabolism. EFSA January 2014
ESPECIE	Cepas de Salmonella *typhimurium* (TA100, TA98, TA1535 y TA1537) y una cepa de *Escherichia coli* (WP2*uvrA).*
DOSIS PROBADAS	Las dosis oscilaron entre µ156 - 5000g/placa (Ensayo I). 2-CH2OH-S-2200 se probó en triplicado a dosis que oscilan entre 156 y 5000 g/placacon y sin mezcla deS9 en todas las cepas (Ensayo II).
SUSTANCIA PROBADA Y PUREZA	2-CH2OH-S-2200, pureza 100%
GUIAS APLICADAS	US EPA OPPTS 870.5100, OECD 471, EU regulation 440/2008 B13/14, Japanese MAFF 12 Nousan 8147
DISEÑO DEL ESTUDIO	2-CH2OH-S-2200 fue evaluado por su potencial mutagénico mediante una prueba de mutación inversa con cuatro cepas de Salmonella *typhimurium* (TA100, TA98, TA1535 y TA1537) y una cepa de *Escherichia coli* (WP2*uvrA).* La prueba se llevó a cabo por el método de preincubacion en presencia y ausencia de activación metabólica (mezcla de hígado de rata S9). En un ensayo para determinar dosis, estas oscilaron entre µ156 - 5000g/placa (Ensayo I). Se observó precipitación en concentraciones superiores de 1250 µg/placa. No se observó citotoxicidad. En los ensayos principales, 2-CH2OH-S-2200 se probó en triplicado a dosis que oscilan entre 156 y 5000 g/placa con y sin mezcla deS9 en todas las cepas (Ensayo II). No hubo un aumento estadísticamente significativo relacionado con la dosis en el número de colonias revertidas a por lo menos el doble que el control del disolvente con o sin mezcla S9.
CONDICIONES	La prueba se llevó a cabo por el método de preincubacion en presencia y ausencia de

<table>
<tr><td>DE ACLIMATACION</td><td>activación metabólica (mezcla de hígado de rata S9).</td></tr>
<tr><td>HALLAZGOS</td><td>No hubo un aumento estadísticamente significativo relacionado con la dosis en el número de colonias revertidas a por lo menos el doble que el control del disolvente con o sin mezcla S9. El resultado negativo se replicó (Ensayo II). Los controles positivos mostraron un aumento adecuado en el número de colonias revertidas.

Resultados de mutacion reversa en sistemas bacteriales
<table>
<tr><th colspan="2">Substance (µg/plate)</th><th colspan="4">S9-mix</th><th colspan="4">Revertant colonies/plate (mean)</th></tr>
<tr><th colspan="2">TA100</th><th colspan="2">TA1535</th><th colspan="2">WP2uvrA</th><th colspan="2">TA98</th><th colspan="2">TA1537</th></tr>
<tr><td>Assay I</td><td>Assay II</td><td colspan="2">Assay I</td><td>Assay II</td><td>Assay I</td><td>Assay II</td><td>Assay I</td><td colspan="2">Assay II</td><td>Assay I</td><td>Assay II</td></tr>
<tr><td>0</td><td>-</td><td>103</td><td>122</td><td>13</td><td>10</td><td>20</td><td>20</td><td>14</td><td>21</td><td>10</td><td>7</td></tr>
<tr><td>156</td><td>-</td><td>113</td><td>118</td><td>10</td><td>10</td><td>23</td><td>25</td><td>18</td><td>14</td><td>10</td><td>7</td></tr>
<tr><td>313</td><td>-</td><td>106</td><td>118</td><td>11</td><td>12</td><td>23</td><td>23</td><td>18</td><td>16</td><td>8</td><td>8</td></tr>
<tr><td>625</td><td>-</td><td>97</td><td>109</td><td>13</td><td>11</td><td>28</td><td>20</td><td>17</td><td>17</td><td>6</td><td>10</td></tr>
<tr><td>1250p</td><td>-</td><td>113</td><td>118</td><td>15</td><td>12</td><td>21</td><td>21</td><td>19</td><td>18</td><td>9</td><td>9</td></tr>
<tr><td>2500p</td><td>-</td><td>100</td><td>118</td><td>9</td><td>11</td><td>20</td><td>19</td><td>18</td><td>18</td><td>7</td><td>7</td></tr>
<tr><td>5000p</td><td>-</td><td>93</td><td>107</td><td>7</td><td>12</td><td>13</td><td>19</td><td>15</td><td>18</td><td>5</td><td>7</td></tr>
<tr><td>PC</td><td>-</td><td>638</td><td>705</td><td>347</td><td>337</td><td>103</td><td>102</td><td>391</td><td>398</td><td>739</td><td>725</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>0</td><td>+</td><td>106</td><td>110</td><td>10</td><td>9</td><td>26</td><td>27</td><td>33</td><td>34</td><td>21</td><td>20</td></tr>
<tr><td>156</td><td>+</td><td>97</td><td>99</td><td>8</td><td>7</td><td>23</td><td>22</td><td>30</td><td>31</td><td>19</td><td>16</td></tr>
<tr><td>313</td><td>+</td><td>93</td><td>103</td><td>8</td><td>8</td><td>26</td><td>22</td><td>34</td><td>33</td><td>17</td><td>20</td></tr>
<tr><td>625</td><td>+</td><td>103</td><td>105</td><td>14</td><td>9</td><td>29</td><td>25</td><td>36</td><td>30</td><td>16</td><td>17</td></tr>
<tr><td>1250p</td><td>+</td><td>97</td><td>109</td><td>10</td><td>9</td><td>31</td><td>20</td><td>31</td><td>31</td><td>25</td><td>16</td></tr>
<tr><td>2500p</td><td>+</td><td>98</td><td>107</td><td>11</td><td>6</td><td>25</td><td>26</td><td>24</td><td>26</td><td>14</td><td>14</td></tr>
<tr><td>5000p</td><td>+</td><td>94</td><td>100</td><td>7</td><td>8</td><td>21</td><td>21</td><td>24</td><td>26</td><td>15</td><td>15</td></tr>
<tr><td>PC</td><td>+</td><td>598</td><td>605</td><td>193</td><td>206</td><td>442</td><td>427</td><td>238</td><td>213</td><td>108</td><td>128</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>CONCLUSIONES</td><td>2-CH2OH-S-2200 no es mutagénico en las condiciones probadas.</td></tr>
</table>

10. Neurotoxicidad

El potencial de neurotoxicidad de la mandestrobin se evaluó a fondo en estudios de neurotoxicidad aguda y subcrónica.

En un ensayo de determinación de rango diseñado para identificar la hora del efecto pico después de una dosis de límite oral aguda (2000 mg/kg de peso corporal), no se vio ninguna reacción, por lo que no se vio ningún efecto pico. En el estudio definitivo de neurotoxicidad aguda, las investigaciones destinadas al "tiempo de efecto pico" se llevaron a cabo en el último punto de tiempo compatible con la directriz, es decir, 8 horas después de la dosis.

El único hallazgo relacionado con el tratamiento en el estudio definitivo de neurotoxicidad aguda fue una disminución de la actividad locomotora media, observada en la dosis máxima (2000 mg/kg p.v.) a las 8 horas posteriores a la dosis.

En ausencia de otros hallazgos neurológicos específicos, Esto es probablemente atribuible a toxicidad sistémica transitoria en lugar de neurotoxicidad típica.

El NOAEL, establecido sobre una base altamente precautoria suponiendo una disminución de la actividad locomotora en ausencia de cualquier otro cambio neurológico podría ser significativo, fue de 1000 mg/kg de peso corporal.

En un estudio de neurotoxicidad subcrónica de 90 días, a dosis de hasta 15000 ppm, no se

encontró evidencia de neurotoxicidad específica. Por lo tanto, el NOAEL para neurotoxicidad específica fue de aproximadamente 1024 mg/kg p.v./día (el nivel de dosis más alto analizado). Sobre la base del retraso del aumento de peso corporal en la dosis máxima en los hombres solamente, el NOAEL para la toxicidad sistémica fue de 338 mg/kg p.v./día.

TITULO DE ESTUDIO	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding A cute Neurotoxicity Study of S-2200TG in Wistar Rats-ROT 0036 (Anexo). An Oral (Gavage) Acute Neurotoxicity Study of S-2200TG in Wistar Rats. ROT 00367(Anexo).
REFERENCIA BIBLIOGRAFICA	Fuente: Volume 3, Annex B.6 Toxicology and metabolism January 2014 EFSA.
ESPECIE	Rata:WI(Han)
PESO Y EDAD DE LOS ANIMALES	6 semanas de edad Machos: 151 – 218 g Hembras: 119 – 166 g
No ANIMALES DE PRUEBA	4 grupos de 2 a 4
DOSIS PROBADAS	Los niveles de dosis fueron de 500, 1000 y 2000 mg/kg. Un grupo de control simultáneo (Grupo 1) recibió el vehículo en un régimen comparable. El volumen de dosis fue de 5 ml/kg para todos los grupos.
SUSTANCIA PROBADA Y PUREZA	S-2200 Technical Grade (S-2200 TG), pureza 93.4%
GUIAS APLICADAS	OECD Guideline 424 (1997), US EPA OPPTS 870.6200 Neurotoxicity Screening Battery (1998), Japanese MAFF 12 Nohsan No. 8147 (2000)
DISEÑO DEL ESTUDIO	S-2200TG en el vehículo (0,5% [p/v] metilcelulosa en agua desionizada) fue administrado por vía oral por sonda como dosis única a 3 grupos (Grupos 2-4) de ratas Crl:WI(Han). Cada grupo consistía en 12 ratas/sexo. Los animales tenían aproximadamente 6 semanas de edad (un mínimo de 42 días) al iniciar la administración de la dosis. Todos los animales fueron observados dos veces al día para la mortalidad y la moribundidad. Se realizaron exámenes físicos detallados aproximadamente 24 horas después de la administración de la dosis. Los exámenes clínicos se realizaron diariamente, excepto los días de evaluaciones de la batería observacional funcional (FOB). Los pesos corporales individuales se registraron semanalmente. Se registraron datos sobre la actividad FOB y locomotora para todos los animales antes del inicio de la administración de la dosis, aproximadamente 8 horas después de la administración de la dosis (el tiempo máximo permitido después de la dosificación de acuerdo con las Directrices sobre Efectos sanitarios de la EPA de EE. UU. OCSPP 870.6200, OCDE 424 y la Orientación 12 Nohsan No. 8147 de la JMAFF; en lo sucesivo denominadas tiempo de efecto pico), y en los días de estudio 7 y 14. Los animales fueron anestesiados el día del estudio 15 y perfundidos in situ; se registraron pesos cerebrales y dimensiones cerebrales (excluidas las bombillas olfativas). Además, se realizó una evaluación neuropatológica de tejidos seleccionados de los sistemas nerviosos central y periférico en 6 animales/sexo en el control y 2000 mg/kg grupos.
TIEMPOS Y	Todos los animales fueron observados dos veces al día para la mortalidad y

OBSERVACION	la moribundidad. Se realizaron exámenes físicos detallados aproximadamente 24 horas después de la administración de la dosis
HALLAZGOS	• Todos los animales sobrevivieron a la eutanasia programada (día de estudio 15). • No hubo hallazgos clínicos relacionados con la sustancia de ensayo durante las observaciones diarias o en el examen físico detallado realizado aproximadamente 24 horas después de la administración de la dosis. • El peso corporal medio y aumentos de peso corporal no se vieron afectados por la administración de S-2200TG. • No se observaron efectos relacionados con la sustancia de ensayo cuando se realizaron evaluaciones de FOB en el momento del efecto pico (8 horas después de la dosificación) el día de estudio 0 o en los días de estudio 7 y 14. Las evaluaciones FOB involucraron colectivamente manejo de jaula, campo abierto, censo motor, neuromuscular y parámetros fisiológicos. • La actividad locomotora global media (recuento total y/o ambulatorio) disminuyó para machos y hembras en el grupo de dosis de 2000 mg/kg en el momento del efecto pico el día de estudio 0, pero fue similar al grupo de control en los días de estudio 7 y 14. • No se observaron cambios relacionados con los recuentos totales y ambulatorios globales más bajos en el grupo de 2000 mg/kg de machos y hembras en el momento del efecto máximo en el día de estudio 0. • Por lo tanto, se considera que los recuentos más bajos fueron resultados de toxicidad sistémica transitoria en lugar de neurotoxicidad típica, aunque no está claro. La actividad locomotora no se vio afectada por la sustancia de ensayo para machos y hembras en los grupos de 500 y 1000 mg/kg. • Aparte de la habituación más rápida observada para los machos del grupo de 1000 mg/kg, no se produjeron cambios notables en el patrón de habituación en ninguno de los grupos tratados con sustancias de ensayo cuando los animales fueron evaluados los días de estudio 0, 7 y 14. • No hay efectos relacionados con S-2200TG evidentes en pesos cerebrales o dimensiones cerebrales para animales perfundidos. • No se observaron lesiones neuropatológicas relacionadas con sustancias de ensayo en el examen microscópico de los tejidos del sistema nervioso central y periférico de 6 animales/sexo en el grupo de 2000 mg/kg.
CONCLUSIONES	Se observó una disminución de la actividad locomotora global (recuento total y/o ambulatorio) para machos y hembras en el grupo de 2000 mg/kg en el momento del efecto pico en el día de estudio 0. El (NOAEL) de una sola dosis oral de S-2200TG a ratas fue de 1000 mg/kg para machos y hembras.

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

1. Efectos sobre organismos terrestres

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

Especie	Toxicidad LD_{50}	Fuente	Caracterizacion
Codorniz	>2250 mg/kg/peso/dia	ROW-0001. S-2200 TG: An Acute Oral Toxicity Study with the Northern Bobwhite; 72 páginas). en Mandestrobin Draft Assessment Report Annex B of Regulation (EC) 540/2011 Toxicology and metabolism January 2014 EFSA	Ligeramente Toxico

1.2 Toxicidad a corto plazo (8 días) en faisán, codorniz, pato silvestre u otra especie validada

Especie	Toxicidad LC_{50}	Fuente	Caracterizacion
Codorniz	1136 mg i.a./kg peso/día (>5.620 ppm)	Anexo 88: ROW-0004: S-2200 TG: A Dietary LC_{50} Study with the Northern Bobwhite; Mandestrobin Draft Assessment Report Annex B of Regulation (EC) 540/2011 Toxicology and metabolism January 2014 EFSA	Levemente Toxico
Pato	>2460 mg i.a./kg peso/día (>5.620 ppm)	Mandestrobin Draft Assessment Report Annex B of Regulation (EC) 540/2011 Toxicology and metabolism January 2014 EFSA	Levemente Toxico

1.3 Efectos en la reproducción en faisán, codorniz, pato silvestre u otra especie validada

Especie	Toxicidad Reproductiva NOEC	Fuente
Pato	1000 ppm (129 mg a.i./kg/día)	Mandestrobin Draft Assessment Report Annex B of Regulation (EC) 540/2011 Toxicology and metabolism January 2014 EFSA
Codorniz	1000 ppm (91.1 mg a.i./kg/día)	ROW-0031: S 2200 A Reproduction Study with the Northern Bobwhite; Mandestrobin Draft Assessment Report Annex B of Regulation (EC) 540/2011 Toxicology and metabolism January 2014 EFSA

1.4 Efectos sobre organismos acuáticos

Especie	Toxicidad CL_{50}	NOEC mg/L	Fuente
Oncorhynchus mykiss	0.57 -0.94 mg i.a./L		ROW-0007: S-2200 Technical Grade - Acute Toxicity to Rainbow Trout (Oncorhynchus mykiss) Under Static Conditions, Following OECD Guideline #203, EC Guideline L383A, Method C.1 and OPPTS Draft Guideline 850.1075; 73 páginas
Pimephales promelas	0,36 a 1.0 mg i.a./L	0.15	ROW-0009: S-2200 Technical Grade - Acute Toxicity to Fathead Minnow (Pimephales promelas) Under Static Conditions, Following OECD Guideline #203, EC Guideline L383A, Method C.1 and OPPTS Draft Guideline 850.1075; 71 páginas)
Cyprinus carpio	0,68 mg i.a./L		Anexo 93: ROW-0012: S-2200 Technical Grade - Acute Toxicity to Carp (Cyprinus carpio) Under Static Conditions, Following JMAFF 12 NohSan, N° 8147 Fish, Acute toxicity Test (2-7-1-1) and JMAFF 13 SeiSan N° 3986, 75 páginas
Daphnia magna	CE 50 (48 horas) = 1,2 mg i.a./L .	0,56 mg /L;	Anexo 96: ROW-0013: S-2200 Technical Grade - Acute Toxicity Water fleas (Daphnia magna) Under Static Conditions, Following OECD Guideline #202, OPPTS Draft Guideline 850.1075, The Official Journal of the European Communities L 383A, Method C.2 and JMAFF 12 NohSan; n° 8147 Daphnia Acute Immobilization Test (2-7-2-1) and JMAFF 13 SeiSan N° 3986, 82 páginas Anexo 98: ROW-0020: S-2200 Technical Grade – Full Life cicle Toxicity Test with Water Fleas *(Daphnia magna*) Under Static Renewal Conditions, Following OPPTS Draft Guideline 850.1300, The Official Journal of the European Communities L225, Method C.20, JMAFF 12 NohSan; n° 8147 Daphnia spp. Reproduction Toxicity Studies (2-7-2-3) and JMAFF 13 SeiSan N° 3986; 133 páginas
Cyprinodon variegatus	CE 50: >2,2 mg /L		ROW-0060: S-2200: A 96 hour Flow-through Acute Toxicity Test with the Sheepshead Minnow (Cyprinodon variegatus); 71 páginas

1.5 Efectos sobre abejas

Especie: Abeja melífera (*Apis mellifera* L)

Oral: DL_{50} (24 y 48 horas): >110.71 (µg i.a./abeja)
Contacto: DL_{50} (24 y 48 horas): >100 (µg i.a./abeja)

Fuente: ROW-0002: S-2200 TG- Acute Oral and Contact Toxicity to the Honeybee *Apis mellifera* L. in the Laboratory. Report Amendment N°1 to Study S09-02321, 41 páginas)

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

Degradación en el suelo

1. Degradación aeróbica

Metabolismo aeróbico

Isómero R:

Sólo el suelo Speyer 5M fue marcado radioactivamente en los dos anillos[Benzyl-14C y Phenoxy-14C]; los otros suelos fueron marcados en el anillo benzyl.

Degradación aeróbica	Suelo 1	Suelo 2	Suelo 3	Suelo 4
Nombre suelo	Speyer 5M	Speyer 2.2	SK920191	Chelmorton
pH ($CaCl_2$)	7.2	5.5	7,6	5.9
Textura	Franco arenoso	Areno arcilloso	Franco arcilloso	Franco limoso
C orgánico (%)	1.3	2.1	3.8	3.4
Otros: CEC*mEq/100 g	15,0	10,0	33,9	25,0
Otros Biomasa: µgC/g suelo	278	542	779	446
Tiempo degradación (días) (TD50/ TD75/ TD 90 [Benzyl-14C]	53,4/1106,7/177,3	227,1/454,2/754,4	50,6/101,1/167,9	102,1/204,2/339,2
[Phenoxy-14C]	84,1/168,2/279,4	-------	-------	-------
[Benzyl-14C]/ [Phenoxy-14C]	66,5/133,1/221,0	-------	-------	-------

CEC*=Intercambio capacidad electrónica. / DT 75= calculado como el doble del DT 50.
Cálculo basado en cinética de primer orden individual (SFO)
Guía: OCDE 307

En cuatro suelos europeos, el S-2167 (marcado en el anillo bencilo o fenoxi) aplicado a una concentración de 0,8 mg kg-1 se degradó principalmente en CO_2, residuos ligados y tres metabolitos.

Los niveles de CO_2 después de 120 días de incubación fueron similares para cualquier posición de radiomarcaje, siendo 4.2 - 24.1% de la Radiaoctividad Marcada (AR). Los niveles de residuos ligados mostraron una mayor variación entre los tipos de suelo que entre las posiciones de etiquetado y estaban entre el 6,7% y el 33,2% de AR al completar los 120 días de incubación.

El metabolito 5-COOH-S-2200 se detectó como un metabolito principal que estaba presente a ≥ 10% de radiactividad aplicada (media máxima del 16,9% de la radiactividad aplicada después de 59 días).

El metabolito 2-COOH-S-2200 estaba presente a ≥ 5 % y ≤ 10% (media máxima del 8,6% de la radiactividad aplicada después de 59 días).

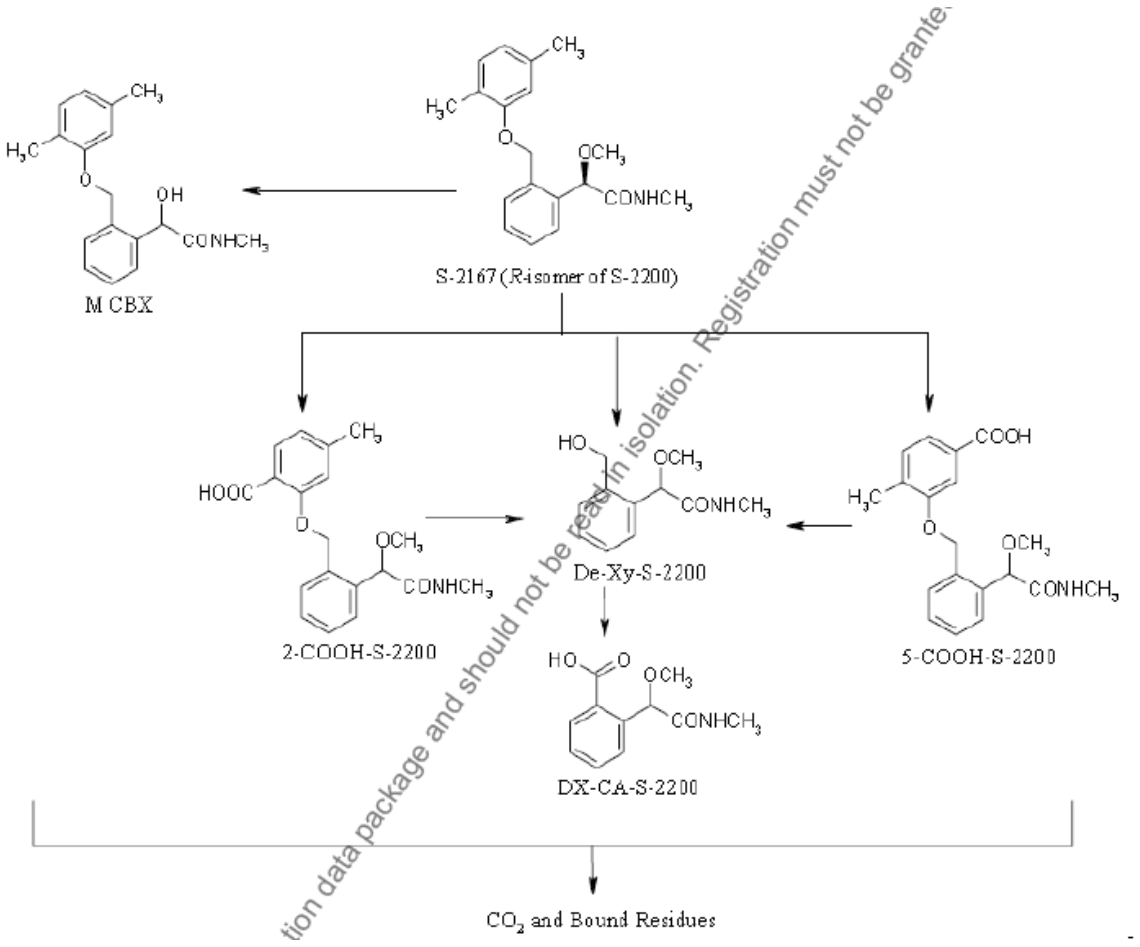
El metabolito DX-CA-S-2200 se detectó a un máximo de 3.3%.

El metabolito MCBX no excedió el 1% en ningún suelo en ningún momento.

Todos los demás metabolitos representaron individualmente menos del 3%. No se produjo isomerización del isómero R de S-2200.

Fuente: ROM-0028. [14C]S-2167 (S-2200 R isomer): Aerobic Soil, Metabolism and Degradation; 127 páginas) por Graham, R,. Gilbert J, 2011a. 2002.

Ruta Metabolica para el Isomero S-1267 (S-2200 R Isomero).



tion data package and should not be read in isolation. Registration must not be grante

Isómero S:

En un estudio aerobico con el Isomero S (S) -2- [2- (2,5-dimetilfenoximetil) fenil] -2-metoxi-N-metilacetamida en cuatro suelos,

- Bencil-14C] S-2354 (S-2200 S-isómero)
  (Número de lote: RIS2008-009); radiactividad específica 13,5 MBq mg-1 (4,22 GBq mmol-1), pureza radioquímica: ≥ 98% (HPLC, detección UV a 254 nm); pureza química: 98% (HPLC, detección UV a 254 nm), pureza óptica: 100% (HPLC, detección UV a 254 nm).
- No marcado S-2354
  (Número de lote: 060020653); pureza química: 99,7%.

Todos los suelos fueron marcados en el anillo benzyl.

Degradación aeróbica	Suelo 1	Suelo 2	Suelo 3	Suelo 4
Nombre suelo	Speyer 5M	Speyer 2.2	SK920191	Chelmorton
pH ($CaCl_2$)	7.2	5.5	7,6	5.9
Textura	Franco arenoso	Areno arcilloso	Franco arcilloso	Franco limoso
C orgánico (%)	1.3	2.1	3.8	3.4
Otros: CEC*mEq/100 g	15,0	10,0	33,9	25,0
Otros Biomasa: µgC/g suelo	278	542	779	446
Tiempo degradación (días) (TD50/ TD75/ TD 90 [Benzyl-14C]	85,4/170,8/283,7	322,6/645,1/>1.000	92,0/183,9/305,5	120,0/240,0398,6

CEC*=Intercambio capacidad electrónica. / DT 75= calculado como el doble del DT 50.
Cálculo basado en cinética de primer orden individual (SFO)
Guía: OCDE 307 (Anexo 80: ROM-0029. [14C]S-2354 (S-2200 S isomer): Aerobic Soil, Metabolism and Degradation; 113 páginas).

Conclusion:

El S-2354 (etiquetado en el anillo de bencilo) aplicado a una concentración equivalente a 0,6 kg ha-1 se degradó principalmente en CO_2, residuos ligados y tres metabolitos. Los niveles de CO_2 después de 120 días de incubación fueron del 4,4 al 19,9% de AR. Los niveles de residuos ligados estaban entre el 6,4% y el 27,3% de AR al finalizar los 120 días de incubación.

El metabolito 5-COOH-S-2200 se detectó como un metabolito principal que estaba presente a ≥ 10% de radiactividad aplicada (media máxima del 10,5% de radiactividad aplicada después de 60 días).

Todos los demás metabolitos, incluidos 2-COOH-S-2200 (máx. 4.8% AR), DX-CA-S-2200 /De-Xy-S-2200 (máx. 4.1% AR), MCBX (<1% AR) y metabolitos desconocidos, individualmente representaron menos del 5% de AR. No se produjo isomerización del isómero S de S-2200.

Los valores de DT_{50} calculados para los isómeros indicaron que el S-2167 se degradaba más rápido que el S-2354. Dado que el S-2167 representa la parte activa del S-2200, se considera aceptable combinar los residuos de los dos isómeros para determinar la tasa de degradación del S-2200.

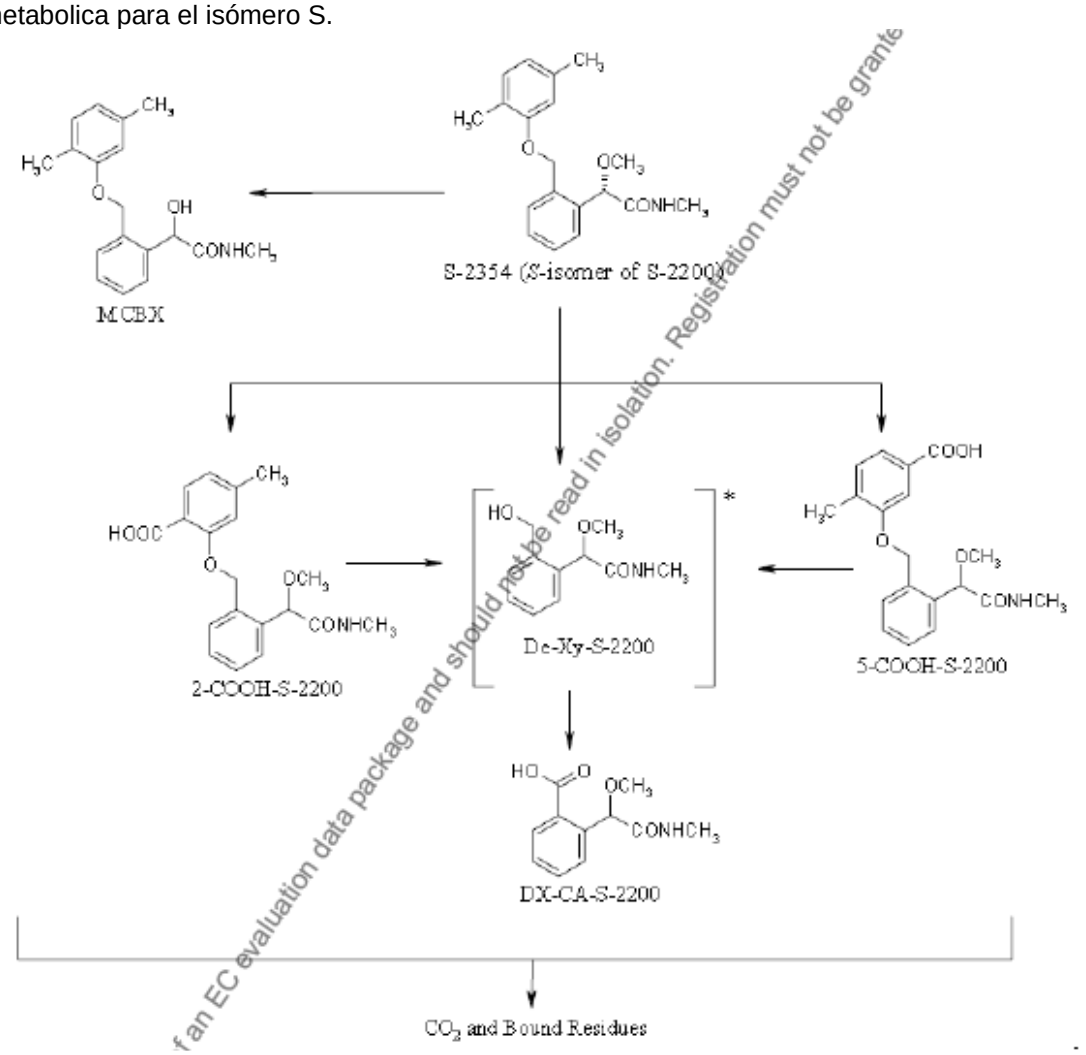
Para la determinación de la tasa de degradación de S-2200 se combinaron los datos de residuos de los dos isómeros S-2167 y S-2354.

Usando la cinética de SFO, los valores de DT_{50} calculados para S-2200 estuvieron entre 50 y 76 días para cuatro suelos. Para dos suelos adicionales, la cinética de DFOP proporcionó mejores ajustes para la evaluación visual y estadística. Por lo tanto, la fase lenta de la cinética de DFOP se utilizó como punto final de modelado. Los valores de DT_{50} calculados fueron 184 y 415 días.

Se determina que el valor medio geométrico DT_{50} calculado a partir de las tasas de degradación de S-2200 en seis suelos es de 99,3 días. Este valor debe utilizarse como punto final de modelado.

Para suelos que usan cinética de SFO para el padre, los valores de DT_{50} para el metabolito 2-COOH-S-2200 estaban en el rango de 15.3 días a 1000 días y los valores de DT_{50} para el metabolito 5-COOH-S-2200 estaban en el rango de 20,4 días a 136.8 días**.**

Ruta metabolica para el isómero S.



f an EC evaluation data package and should not be read in isolation. Registration must not be grante

Fuente: **14**[C]S-2354 (S-2200 *S*-isomer): Aerobic Soil Metabolism and Degradation ROM-0029 Graham, R., Gilbert, J., 2011b

2. Degradación anaeróbica

En un estudio utilizando tres compuestos radiomarcados diferentes de S-2200 - [bencil-14C] S-2167 (S- 2200 R-isómero, RB), [bencil-14C] S-2354 (S-2200 S-isómero, SB) y [fenoxi-14C] S-2167 (S- 2200 isómero R, RP).

S-2200 es una mezcla racémica de los dos isómeros, S-2167 y S-2354.

La concentración objetivo fue de 8,96 ppm en suelo seco, equivalente a una tasa de aplicación de campo de 2,240 g a.i./ha (2.0 lb a.i./acre). Los experimentos se realizaron de acuerdo con los EE. UU. EPA, 40 CFR 158.290 OCSPP 835.4200 Metabolismo anaeróbico del suelo y de conformidad con la normativa medioambiental de EE. UU. (GLP) de la Agencia de Protección como se especifica en 40 CFR Parte 160

Los estudios se realizaron con la orientación de las Directrices de la OCDE para el ensayo de sustancias químicas, Directriz 307, Transformación aeróbica y anaeróbica en el suelo.

El S-2200 declinó al 73 - 77% de la AR al final de la fase aeróbica (30/34 DAT), con una vida media aeróbica DT_{50} estimada de 78 - 120 días.
9876

Las principales rutas de degradación fueron la oxidación de los grupo metil en el anillo fenoxi para formar 2-COOH-S-2200 y 5-COOH-S-2200 y la escisión del enlace de éter para formar De-Xy-S-2200 que se oxidó a Dx-CA-S-2200 2D-TLC.

Los extractos de suelo neutros y ácidos para las tres etiquetas confirmaron la degradación. Degradados no extraíbles excedieron el 10% de la radiactividad aplicada durante la fase aeróbica.

El S-2200 continuó degradando durante la fase anaeróbica (aunque mucho más lento que en condiciones aeróbicas), disminuyendo a un promedio de 66 - 71% del AR en la fase acuosa más extractos de suelo después de un año.

Al igual que con S-2200, las concentraciones de los degradados, 2-COOH-S-2200, 5-COOH-S-2200 y DX-CA-S-2200 no cambió significativamente en condiciones anaeróbicas.

El análisis confirmó que el isómero R S-2200 no se isomerizó durante la incubación.

Se observó desmetilación de S-2200 para formar MCBX en la marcación de SB al final del estudio (3% del AR a 363 DAT), mientras que la formación de MCBX en los estudios de isómeros R se mantuvo baja (<1% de AR).

El patrón de disminución de S-2200 y formación de degradaciones en las fases aeróbica y anaeróbica del estudio de suelo anaeróbico fue similar al estudio de suelo aeróbico S-2200 y los estudios acuáticos anaeróbicos.

Degradación anaeróbica	Suelo 1
pH	6,0
Textura (Clasificación Estados Unidos)	Franco
C orgánico (materia orgánica)	2,0%
Otros (Capacidad intercambio catiónica)	8,7 meq/100 g suelo seco
Tiempo degradación	DT50 = mayor a un año
Nota	Mandestrobin se degrada lentamente en condiciones anaeróbicas

Fuente: ROM-0052. Anaerobic Soil Metabolism Study; 230 páginas) S-2354 (S-2200 *S*-isomer)**.**

3. Fotólisis en el suelo

La fotodegradación del S-2167 ocurrió en la superficie del suelo expuesta a la luz. La tasa de degradación en suelos expuestos a la luz se aceleró en comparación con los controles oscuros. Los valores de DT_{50} para S-2167 expuestos a la luz fueron 49 y 56 días para las etiquetas [bencil-14C] y [fenoxi-14C] y se determinó que los valores de DT_{50} para S-2167 en los controles oscuros eran 62 y 85 días para [bencil-14C] y marcaje [fenoxi-14C].

La ruta de degradación fue similar en muestras expuestas a controles claros y oscuros. No se detectó ningún metabolito principal (> 10% de AR) en las muestras irradiadas o en los controles oscuros.

No se detectó S-2354 (isómero S) en muestras representativas y, por lo tanto, se puede concluir que no se produjo ninguna isomerización de S-2167 a S-2354.
Fuente: [14C]S-2167 (S-2200 *R*-isomer): Photodegradation on a Soil Surface 8200202, ROM-0020 por Graham, R., Gilbert, J., 2011e

4. Tasas y vías de degradación en medio acuoso

4.1 Hidrolisis

S-2167, Isómero R (pureza no radiomarcado: 100%; radiomarcado: 99,2%)
El isómero R, S-2167, fue hidrolíticamente estable a pH 4, 7 y 9, por 5 días a 50°C. Basado en la guía OCDE, la vida media esperada a 25°C podrías ser > 1 año ya que <10% de la sustancia se degrada bajo estas condiciones.

Bajo condiciones ambientales podría entonces esperarse que no ocurra hidrólisis de S-2167.

S-2354, Isómero S (pureza no radiomarcado: 99,7%; radiomarcado: 99,4%)

El isómero S, S-2354, fue hidrolíticamente estable a pH 4, 7 y 9, por 5 días a 50°C. Basado en la guía OCDE, la vida media esperada a 25°C podrías ser > 1 año ya que <10% de la sustancia se degrada bajo estas condiciones.

Bajo condiciones ambientales podría entonces esperarse que no ocurra hidrólisis de S-2354

Fuente: ROM-0005. [14C]S-2167 (S-2200 R-isomer): Hydrolytic Stability

ROM-0006. [14C]S-2354 (S-2200 S-isomer): Hydrolytic Stability;

4.2 Estabilidad fotolítica acuosa

Isómero S: S 2354 (pureza 99,7% no radiomarcado) (>98% radiomarcado) .

S-2354 es extensivamente degradado bajo condiciones simuladas de luz natural con un DT-50 equivalente aproximadamente a 4,6 días de la luz solar de un verano en el Reino Unido (UK)/Estados Unidos(US) ó aproximadamente a 15 días de la luz solar de una primavera japonesa. Los principales metabolitos de degradación fueron S-2200 OR, S-2200 -ORC, S-2200-PR y De-Xy-S-2200. A veces hasta el equivalente aproximadamente a 30 días de la luz solar de un verano de UK/US, S-2200-OR y S-2200-ORC excedieron el 10% de lo aplicado radioactivamente (máximo 18,6 y 10,5% respectivamente). Otros productos identificados fueron S-2200-PR (máximo 7,5%) y De-Xy-S-2200 (máximo 7,2%). De-Xy-S-2200 y S-22000-ORC alcanzaron los niveles máximos al final del período de incubación y S-2200-OR y S-2200 -PR alcanzaron los valores máximos temprano y fueron decreciendo durante el estudio.

No hubo isomerización de S-2354 al isómero S-2167 (isómero R) durante el estudio. La radiactividad volátil comprometió menos del 3% de lo aplicado radioactivamente.

El rendimiento cuántico para S-2354 se determinó en 0,269.

Los valores DT-50 para dos productos de degradación fueron determinados por modelos. El DT-50 para S-2200-OR en pH 7 buffer fue equivalente aproximadamente a 13 días de la luz solar de una primavera japonesa. entonces el DT-50 fue aproximadamente de 4,0 días. El DT-50 para S-2200-PR en pH 7 buffer fue equivalente aproximadamente a 7 días de la luz solar de una primavera japonesa. No hubo factor de conversión para las condiciones de luz solar de verano US/UK y entonces el DT-50 fue aproximadamente de 2,2 días.

Isómero S: S 2167 (pureza 99,7% no radiomarcado)(>98% radiomarcado)

S-2167 es extensivamente degradado bajo condiciones simuladas de luz natural con un DT-50 equivalente aproximadamente a 4,4 días de la luz solar de un verano en el Reino Unido (UK)/Estados Unidos(US) ó aproximadamente a 14 días de la luz solar de una primavera japonesa. Los principales metabolitos de degradación fueron S-2200 OR, S-2200 -ORC, S-2200-PR y De-Xy-S-2200. A veces hasta el equivalente aproximadamente a 30 días de la luz solar de un verano de UK/US, S-2200-OR y S-2200-ORC excedieron el 10% de lo aplicado radioactivamente (máximo 24,0 y 17,7% respectivamente). Otros productos identificados fueron S-2200-PR (máximo 9,6%) y De-Xy-S-2200 (máximo 4,6%). De-Xy-S-2200 y S-22000-ORC alcanzaron los niveles máximos al final del período de incubación y S-2200-OR y S-2200 -PR alcanzaron los valores máximos temprano y fueron decreciendo durante el estudio.

No hubo isomerización de S-2167 al isómero S-2354 (isómero S) durante el estudio. Una gran proporción de lo aplicado radioactivamente fue recuperada como productos volátiles de los grupos marcados en el sector phenoxy (8,9%) que fue mayor al grupo benzyl (1,5%)
El rendimiento cuántico para S-2354 se determinó en 0,283

Los valores DT-50 para dos productos de degradación fueron determinados por modelos. El DT-50 para S-2200-OR en pH 7 buffer fue equivalente aproximadamente a 16 días de la luz solar de una

primavera japonesa. No hubo factor de para las condiciones de luz solar del verano US/UK, entonces el DT-50 fue aproximadamente de 5,1 días. El DT-50 para S-2200-PR en pH 7 buffer fue equivalente aproximadamente a 8 días de la luz solar de una primavera japonesa.

No hubo factor de conversión para las condiciones de luz solar del verano US/UK y entonces el DT-50 fue aproximadamente de 2,5 días.

Fuente: ROM-0011.[14C]S-2354 (S-2200 S isomer): Photodegradation and Quantum Yield in Sterile, Aqueous Solution

ROM-0013.[14C]S-2167 (S-2200 R isomer): Photodegradation and Quantum Yield in Sterile, Aqueous Solution

4.3 Metabolitos y productos de degradación

Metabolismo aeróbico:

Isómero R:
S-2167 se metabolizó principalmente a dióxido de carbono (máximo 25% de lo aplicado radioactivamente), residuos no extraíbles y otros tres metabolitos 2-COOH-S-2200, 5-COOH-S-2200 y DX-CA-S-2200. No ocurrió isomerización de S-2167.

Fuente: ROM-0028. [14C]S-2167 (S-2200 R isomer): Aerobic Soil, Metabolism and Degradation; 127 páginas)

Isómero S:

S-2354 se metabolizó principalmente a dióxido de carbono (máximo 25% de lo aplicado radioactivamente), residuos no extraíbles y otros dos metabolitos 2-COOH-S-2200, 5-COOH-S-2200. No ocurrió isomerización de S-2354

Fuente : ROM-0029. [14C]S-2354 (S-2200 S isomer): Aerobic Soil, Metabolism and Degradation; 113 páginas)

Metabolismo anaeróbico:

El patrón de declinación y formación de degradados de S-2200 tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas en este estudio fue similar, al igual que en los estudios anaeróbicos acuáticos.

Fuente: ROM-0052. Anaerobic Soil Metabolism Study; 230 páginas

Absorción y desorción, y movilidad de la sustancia activa y de sus metabolitos

Adsorción	Suelo 1	Suelo 2	Suelo 3	Suelo 4	Suelo 5
Nombre suelo	SK961089	SK104691	SK179618	SK566696	Saitana
pH	7,4	6,1	5,0	4,0	5,0
Textura	Franco arcilloso	Franco limoso	Franco	Areno arcilloso	Franco arenoso
C orgánico (%)	5,0	2,5	3,9	1,3	3,1
Otros (taxonomía US)	Mollisol	Inceptisol	Inceptisol	Entisol	Andept
Resultados (Koc) S-2200	296	287	466	797	397
S-2167	279	274	453	742	367
S-2354	279	2747	454	743	367

Promedios adsorción: S-2200=449; S-2167=423; S-2354=423

Desorción	Suelo 1	Suelo 2	Suelo 3	Suelo 4	Suelo 5
Nombre suelo	SK961089	SK104691	SK179618	SK566696	Saitana
pH	7,4	6,1	5,0	4,0	5,0
Textura	Franco arcilloso	Franco limoso	Franco	Areno arcilloso	Franco arenoso
C orgánico (%)	5,0	2,5	3,9	1,3	3,1
Otros (taxonomía US)	Mollisol	Inceptisol	Inceptisol	Entisol	Andept
Resultados (K_{ocdes}) S-2200	340	378	562	1003	497
S-2167	316	362	546	925	460
S-2354	316	362	546	926	461

Promedios desorción: S-2200=556; S-2167=5223; S-2354=522

De acuerdo a este estudio, se indica que dependiendo del sistema de clasificación usado, S-2200 (y sus isómeros S-2167 y S-2354), mostró ser “ligeramente a moderadamente móvil (Hollis) o de baja a mediana movilidad (MacCall).

Fuente: ROM-0010. [14C]S-2200: Adsorption/Desorption in Five Soils, 146 páginas)

4.4 Fotólisis acuática

Fotolisis:

(p) Isómero S: S 2354 (pureza 99,7% no radiomarcado)(>98% radiomarcado)

S-2354 es extensivamente degradado bajo condiciones simuladas de luz natural con un DT_{50} equivalente aproximadamente a 4,6 días de la luz solar de un verano en el Reino Unido

(UK)/Estados Unidos(US) ó aproximadamente a 15 días de la luz solar de una primavera japonesa. Los principales metabolitos de degradación fueron S-2200 OR, S-2200 -ORC, S-2200-PR y De-Xy-S-2200. A veces hasta el equivalente aproximadamente a 30 días de la luz solar de un verano de UK/US, S-2200-OR y S-2200-ORC excedieron el 10% de lo aplicado radioactivamente (máximo 18,6 y 10,5% respectivamente). Otros productos identificados fueron S-2200-PR (máximo 7,5%) y De-Xy-S-2200 (máximo 7,2%). De-Xy-S-2200 y S-22000-ORC alcanzaron los niveles máximos al final del período de incubación y S-2200-OR y S-2200 -PR alcanzaron los valores máximos temprano y fueron decreciendo durante el estudio. No hubo isomerización de S-2354 al isómero S-2167 (isómero R) durante el estudio. La radiactividad volátil comprometió menos del 3% de lo aplicado radioactivamente.

El rendimiento cuántico para S-2354 se determinó en 0,269.

Los valores DT_{50} para dos productos de degradación fueron determinados por modelos. El DT_{50} para S-2200-OR en pH 7 buffer fue equivalente aproximadamente a 13 días de la luz solar de una primavera japonesa. entonces el DT-50 fue aproximadamente de 4,0 días. El DT-50 para S-2200-PR en pH 7 buffer fue equivalente aproximadamente a 7 días de la luz solar de una primavera japonesa. No hubo factor de conversión para las condiciones de luz solar de verano US/UK y entonces el DT_{50} fue aproximadamente de 2,2 días. Según Guía: OCDE 316

Fuente: ROM 0011.[14C]S-2354 (S-2200 S isomer): Photodegradation and Quantum Yield in Sterile, Aqueous Solution; 150 páginas).

Degradación Fotoquímica:

(p): S-2354, isómero S (pureza 99,7% no radiomarcado)

La fotodegradación de S-2354 se estudió en una superficie de un suelo expuesto a la luz. La cantidad de fotodegradación fue relativamente pequeña, pero fue adicional a la degradación que se produjo en la oscuridad. Hubo un producto de fotodegradación que comprendía ≥ 5.0% de la radioactividad aplicada, DX-CA-S-2200 (5.5% de la radioactividad aplicada). Otros degradados De-Xy-S-2200, 2-COOH-S-2200, 5-COOH-S-2200, MCBX, S-2200-OR y degradados desconocidos se formaron a niveles ligeramente más bajos (<5.0% de la radioactividad aplicada). No hubo isomerización de S-2354 al

isómero R (S-2167)

Los valores de DT-50 en el suelo húmedo expuesto a la luz fueron 64 días a la luz y 83 días en la oscuridad. Por lo tanto, hubo una ligera aceleración de la tasa de degradación en el suelo que se expuso a la luz
Guías: OCDE, January 2002; EPA 161-3; EC 7.1.1.12; SETAC Part 1, Section 2.
(Anexo 165: ROM-0019. [14C]S-2354 (S-2200 S-isomer): Photodegradation on a Soil Surface, 95 páginas)

(p): **S-2167, isómero** R (pureza, 100% no radiomarcado)

La fotodegradación de S-2167 se estudió en una superficie de un suelo expuesto a la luz. La cantidad de fotodegradación fue relativamente pequeña, pero fue adicional a la degradación que se produjo en la oscuridad. Había dos productos de fotodegradación que comprendían el 5,0% de la radiactividad aplicada, 2-COOH-S-2200 y 5-COOH-S-2200 (máximo 6,7 y 6.4% de radioactividad aplicada, respectivamente). Los degradados DX-CA-S-2200, De-Xy-S-2200, MCBX, S-2200-OR y degradados desconocidos se formaron a niveles ligeramente más bajos

(<5.0% de la radioactividad aplicada). No hubo isomerización de S-2167 al isómero S (S-2354) durante el estudio.

Los valores de DT-50 en una superficie del suelo expuesta a la luz fueron 52 días a la luz y 72 días en la oscuridad. Por lo tanto, hubo una ligera aceleración de la tasa de degradación en los suelos que fueron expuestos a la luz. Según Guías: OCDE, January 2002; EPA 161-3; EC 7.1.1.12; SETAC Part 1, Section 2.

Fuente: ROM -0020. [14C]S-2167 (S-2200 R-isomer): Photodegradation on a Soil Surface, 119 páginas).

o. Precauciones de uso.

- Usar el equipo de protección personal:
- Usar gafas de protección personal, Utilizar el producto en áreas ventilada, utilizar mascarilla, Utilizar guantes, ropa adecuada pantalón largo y camisas manga larga
- Revisar las instrucciones de la etiqueta y/o hoja de seguridad
- Preparar las cantidades necesarias, no preparar de más, utilizar equipos limpios, los elementos de protección personal, agua limpia.
- No comer, beber o fumar durante la preparación y la aplicación de la mezcla.
- No manipular el producto cerca de cursos de agua, centros educacionales o casas; realizarlo en lugar ventilado.
- No abastecer el tanque de aplicación directamente desde cursos de agua.
- No permitir animales y personas ajenas a la labor
- Almacenar el producto en un lugar seguro y bien ventilado, fuera del alcance de los niños y personas no responsables

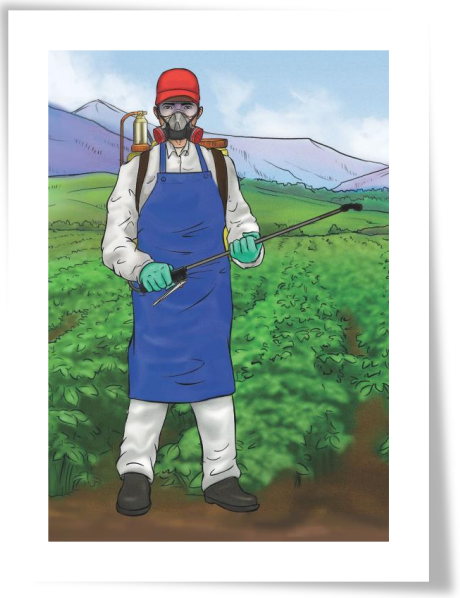
p. Elementos de protección para el manejo y controles de salud de los aplicadores o formuladores o fabricantes.

1. Disposiciones generales:

- Ojos y cara: No permita que este material entre en contacto con sus ojos. El contacto con los ojos se puede evitar usando gafas de seguridad o una pantalla facial.
- Protección respiratoria: Use este material solo en áreas bien ventiladas. Si la ventilación no es adecuada para mantener las concentraciones en el aire por debajo de los estándares de exposición recomendados, se debe usar protección respiratoria aprobada.
- Protección para la piel y las manos: Evite el contacto con la piel o la ropa. El contacto con la piel se puede minimizar usando ropa protectora, incluidos guantes.
- Controles de ingeniería: Use en un área bien ventilada

2. Equipos de protección personal recomendados

EQUIPOS DE PROTECCION PERSONAL RECOMENDADOS	
1. **Hacer la mezcla en una superficie plana** y cementada previo al cargue del equipo de aplicación usando los siguientes implementos de protección personal. • Botas resistentes a químicos (se recomiendan de neopreno) • Traje completo tipo Tyvek-overol • Delantal impermeable • Guantes resistentes a químicos • Marcara com respirador • Gafas o careta de Protección Facial tipo industrial **Se recomienda el equipo de protección tipo FFP1**: protección de tipo atóxico y no fibrogénicos de polvo. La inhalación puede afectar en el desarrollo de las condiciones de salud; también pueden irritar las vías respiratorias y causar olores desagradables. La fuga total puede ascender a un máximo del 25%;	    
2. **Uso de Botas resistente a químicos**. Especialmente para aplicaciones dirigidas, donde se garantice que no hay ningún tipo de contacto del producto con el aplicador. (se recomiendan Botas de PVC o Neopreno)	

3 Al momento de aplicación **usar los siguientes implementos de Protección Personal.:** • Traje (permeable impermeable) • Guantes • Gorro, sombrero y/o casco • Gafas o protector facial • Respirador **Se recomienda el equipo de Protección tipo FFP1**: protección de tipo atóxico y no fibrogénicos de polvo. La inhalación puede afectar en el desarrollo de las condiciones de salud; también pueden irritar las vías respiratorias y causar olores desagradables. La fuga total puede ascender a un máximo del 25%;	
4. Uso de Guantes: Resistente a químicos tipo Nitrilo para la preparación de la mezcla y la aplicación.	

q. Tratamiento y disposición de desechos y residuos.

Procedimiento para la descontaminación y destrucción de los envases, producto no utilizado o vencido.

La disposición de los lavados, material contaminado, absorbentes usados, y otros materiales de desecho como producto no utilizado y vencido se hace según las regulaciones vigentes. Para envases contaminados al considerarse residuos peligrosos de sugiere emplear la técnica de descontaminación del triple lavado:

1. Escurra el envase. Añada agua hasta un cuarto (¼) del envase.
2. Cierre bien el envase. Agite por treinta segundos.
3. Vierta el agua en la mezcla de aplicación nuevamente y repita el procedimiento tres veces.

Se debe perforar el envase, para evitar su reutilización. Almacénelos y entregarlos al centro de acopio más cercano, o al mecanismo de devolución de la región como es el caso de la Corporacion Campo Limpio de la Cual Nuestra empresa hace parte.

Estos envases considerados como residuos son llevado a disposición final por el gestos de

recolección que los llevara a incineración controlada en los hornos autorizados por las Autoridades ambientales, a continuación se detalla un poco mas el método utilizado para los envases.

Métodos de la disposición final de los desechos para producto no utilizado o vencido.

El método que se utiliza para la disposición final de residuos es el de incineración a altas temperaturas en hornos debidamente autorizados por las Autoridades Ambientales.

Incineración: La incineración es la principal alternativa para la disposición de residuos no recuperables, solventes inflamables y residuos peligrosos. La incineración ofrece ventajas muy importantes frente a otras alternativas de disposición de residuos entre ellas:

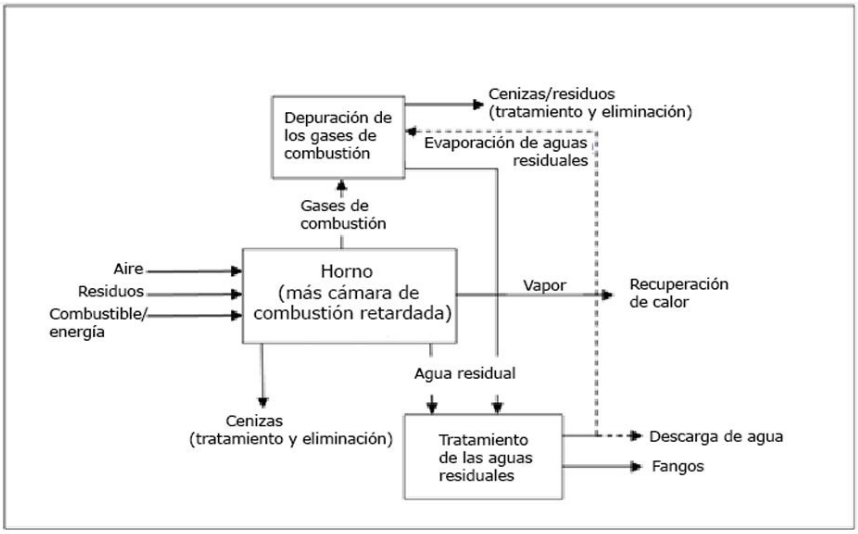
- La destrucción térmica no requiere de pasos adicionales para el tratamiento del residuo minimizando futura responsabilidad sobre los efectos del residuo.
- Los componentes peligrosos son reducidos a compuestos inocuos, el volumen de los residuos sólidos y líquidos son disminuidos sustancialmente después del proceso.
- Se genera energía térmica que puede ser aprovechada en un proceso complementario para el pre-tratamiento del alimento al equipo de operación.
- El proceso requiere condiciones estrictas de operación para evitar que se fuguen gases contaminantes, particularmente de aquellos que presentan volatilidades altas.
- La humedad puede llegar a hacer inviable la operación debido a la energía necesaria para llevar a fase vapor el alimento y posteriormente alcanzar las temperaturas de descomposición. La incineración deficiente presenta mezclas de cenizas con licores y lodos de los residuos dejando latente el problema de contaminación. En algunos países donde se han implantado estas tecnologías, se controlan por entidades estatales que vigilan que estas plantas no generen residuos contaminantes y que el tratamiento sea efectivo.

El medio recomendado para la eliminación segura del producto formulado a importar es mediante la incineración controlada en una instalación aprobada de desechos químicos.

La incineración tiene como objeto la destrucción de compuestos orgánicos a través de la combustión a altas temperaturas, produciéndose la oxidación de la materia orgánica a dióxido de carbono, agua y otros productos secundarios de la reacción, generándose además un desecho sólido (cenizas y escorias constituidas por el material no combustible). La incineración es un proceso complejo que debe ser cuidadosamente diseñado y operado. Existen diferentes tipos de incineradores y cada uno de ellos tendrá sus limitaciones en cuanto al tipo y cantidad de desechos a procesar.

Los incineradores de desechos peligrosos, sobre todo los que procesan sólidos deben contar como mínimo con dos cámaras de combustión. La primera cámara opera generalmente a temperaturas en el entorno de los 800 ºC y la segunda cámara de combustión entre 1100 y 1200 ºC. En general se exige que el tiempo de residencia de los gases en la segunda cámara sea de al menos 2 segundos.

A efectos de cumplir con los estándares de emisión que se manejan a nivel internacional, los incineradores deben contar con sofisticados sistemas de tratamiento de emisiones atmosféricas y el correspondiente sistema de control de emisiones.



Esquema simplificado de un incinerador, fuente: Proyecto de directrices sobre las mejores técnicas disponibles y las mejores prácticas ambientales Instalaciones de incineración de desechos.

En
https://www.minambiente.gov.co/wp-content/uploads/2021/06/Mejores_tecnicas_disponibles_y_las_mejores_practicas_ambientales_-_Instalaciones_de_incineracion_de_desechos.pdf

La incineración se emplea como tratamiento para un conjunto muy diverso de desechos. La incineración propiamente dicha suele ser solo una parte de un sistema complejo de tratamiento de los desechos que, en su conjunto, se ocupa de la gestión general de la amplia gama de desechos que genera la sociedad. El objetivo de la incineración de desechos es tratar los desechos de manera de reducir su volumen y el peligro que representan y, al mismo tiempo, captar (y por ende, concentrar) o destruir sustancias potencialmente peligrosas que son, o pueden ser, liberadas durante la incineración. Los procesos de incineración también pueden facilitar la recuperación del contenido energético, mineral o químico de los desechos. Los incineradores vienen con diversos tipos y tamaños de horno y combinaciones de tratamiento previo y posterior a la combustión. También hay una gran coincidencia entre los diseños de preferencia para la incineración de desechos municipales sólidos, desechos peligrosos y fangos cloacales.

La alternativa de incineración como sistema de tratamiento de desechos dependerá de las características del desecho y de la instalación de incineración. En particular se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Que el desecho sea apto para ingresar a un proceso de incineración (ser un plaguicida orgánico y no contener cantidades de metales que puedan volatilizarse en el proceso).
- Que el incinerador este diseñado para el tratamiento de desechos peligrosos, en

particular que se cumplan los parámetros de temperatura, turbulencia y tiempo de residencia necesarios. En caso de ser así se debe verificar si tiene restricciones específicas para algunos grupos de compuestos.

- Que la operación del incinerador sea la adecuada. En caso de dudas, este hecho se puede corroborar a través de la realización de un test de quema.
- Que cuente con sistema de tratamiento y control de emisiones atmosféricas acorde con los desechos que procesa.
- Que cumpla con los estándares de emisiones atmosféricas que rigen en el país o en caso de no existir normas nacionales se sugiere comparar sus emisiones con estándares internacionales.

Referencia: Guía Práctica sobre la Gestión Ambientalmente Adecuada de Plaguicidas Obsoletos en los Países de América Latina y el Caribe. Martínez, J. Centro Coordinador del Convenio de Basilea para América Latina y el Caribe. Montevideo, Uruguay. Noviembre, 2004.

r. Forma de eliminación de los cultivos tratados.

Al ser un producto de experimentación, las aplicaciones en campo seran bajo condiciones controladas en invernadero en áreas experimentales que no superaran mas de 20 metros cuadrados.

Las plantas que serán usadas para aplicar el producto, son de tipo ornamental donde no hay ningún riesgo de consumo humano, por lo que se estima que una vez se realicen las aplicaciones del producto, y se finalicen las evaluaciones de fitotoxicidad y eficacia, los cultivos tratados serán destruidos mediante corte mecánico con Guadaña y se empacaran en bolsas debidamente marcadas para destruir posteriormente mediante incineración controlada en hornos que estén debidamente autorizados por las entidades ambientales.

s. Recomendaciones para el médico y tratamientos.

No existe un antídoto conocido y se deben observar las siguientes medidas de primeros auxilios:

General: En todos los casos de duda, busque atención médica.

Inhalación: Salga al aire libre. Si los síntomas persisten, busque atención médica.

Piel: Quítese la ropa contaminada. Lave la piel inmediatamente con agua.

Ojos: Enjuagar abundantemente con abundante agua. Los párpados deben mantenerse alejados del globo ocular para garantizar un enjuague completo. Busque atención médica si se desarrolla irritación.

Ingestión: Enjuagar la boca. Nunca induzca el vómito en personas inconscientes o confundidas. Busca ayuda médica.

Tratamiento: sintomático

Ayudas diagnósticas: pruebas de laboratorio o procedimientos.

VIGILE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

- Garantice la permeabilidad de vías respiratorias, retire cuerpos extraños, restos de vómitos y aspire secreciones.
- Si el paciente está inconsciente, colóquelo en posición de decúbito lateral izquierdo.
- Vigile la respiración; si ésta se encuentra deprimida debe administrarse oxígeno húmedo a un flujo de 4-6 l /min, o aplicar ventilación pulmonar asistida.
- En falla respiratoria severa debe mantenerse la ventilación mecánica pulmonar durante el tiempo necesario. La mejoría clínica y la concentración de los gases arteriales son parámetros útiles para determinar cuándo retirar el respirador.

VIGILE LA FUNCIÓN CARDIOPULMONAR

- En los casos en que se presente depresión cardiorrespiratoria deben realizarse las maniobras de resucitación, monitoreo de funciones vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria).
- Canalice vena para administrar líquidos (solución salina isotónica, suero glucosado, etc.), evitar el desequilibrio hidroelectrolitica y administrar medicamentos.

Eliminación de la sustancia tóxica

Descontaminación: va a depender de la vía de penetración, tiempo transcurrido desde el momento de la exposición, tipo de formulación, etc.

VÍA INHALATORIA

- Retirar al individuo del sitio de exposición y trasladarlo a un lugar ventilado.

VÍA CUTÁNEA

- Quitar la ropa, lavar el cabello y la piel contaminada con abundante agua y jabón, poniendo énfasis en los espacios interdigitales y debajo de las uñas. Utilizar guantes impermeables y evitar friccionar con violencia. Debe evitarse la manipulación de ropas y otros objetos contaminados sin tomar las debidas precauciones.
- En caso de contacto ocular, irrigar con abundante agua o solución salina isotónica a baja presión durante 15 minutos o más. Remitir posteriormente a consulta especializada.

VÍA DIGESTIVA

En los casos de alteración del estado de conciencia, debe protegerse adecuadamente la vía aérea mediante la entubación endotraqueal, antes de realizar una maniobra de rescate digestivo. Administrar carbón activado de la siguiente manera:

- Adultos: 1 g/kg de peso corporal diluidos en 300 ml de agua.
- Niños: 0.5 g/kg de peso corporal diluidos en 100 ml de agua.

LAVADO GÁSTRICO

En los casos de alteración del estado de conciencia, debe protegerse adecuadamente la vía aérea mediante la entubación endotraqueal, antes de realizar la maniobra de lavado gástrico. De la aplicación adecuada de la técnica depende el éxito de esta maniobra.

Colocar sonda nasogástrica con mucho cuidado y aspirar el contenido gástrico. Posteriormente, realizar el lavado con solución salina isotónica, bicarbonato de sodio al 5% ó agua corriente limpia con una cantidad de líquidos no menor de 5 l en el adulto y hasta que el líquido salga claro y sin olor a tóxico. En los niños, la cantidad de líquido a utilizar va a depender de la edad. Se recomienda administrar en cada irrigación la cantidad de 200-300 ml en el adulto y 15 ml/kg en el niño.

La máxima utilidad del lavado gástrico es durante las primeras 2 (dos) horas luego de la ingesta.

Cuando la formulación del herbicida ingerido contiene como vehículo un hidrocarburo derivado del petróleo, por ejemplo kerosén, se deben extremar las medidas de protección de la vía respiratoria antes de realizar las maniobras de rescate digestivo, por el riesgo de producir neumonitis química por aspiración.

AUMENTAR LA EXCRECIÓN DEL TÓXICO

Para favorecer la eliminación del tóxico absorbido y evitar el depósito de mioglobina a nivel renal, debe mantenerse una diuresis adecuada de por lo menos 50-60 ml/hora.

Fuente:
https://cursos.campusvirtualsp.org/repository/coursefilearea/file.php/97/plaguicidas/e/unidad5/index.html.