INFORMACIÓN TÉCNICA SOLICITUD PERMISO EXPERIMENTAL

PRODUCTO: GATTEN 5 EC (Código experimental C32652)

INGREDIENTE ACTIVO: FLUTIANIL

a. Nombre, dirección e identidad del solicitante del permiso

Chrysal Colombia S.A.
Carrera 106 No. 15-25 Manzana 9 Bodega 21
Bogotá, D.C. – Colombia

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

Formulador:

OAT Agrio Co., Ltd.
1-3-1 Kanda Ogawa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0052, Japan.
Tfno.: +81-3-5283-0256

Importador:
Chrysal Colombia S.A.
Carrera 106 No. 15-25 Manzana 9 Bodega 21
Bogotá, D.C. – Colombia

c. Nombre del producto, si lo hubiera.

GATTEN 5 EC (Código experimental C32652)

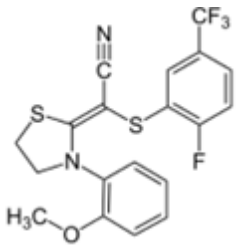
d. Nombre común del plaguicida.

Flutianil

e. Nombre químico

Z) - (3 - (2-methoxyphenyl) -1,3- thiazolidin -2- ylidene) (a,a,a,4- tetrafluoro -m- tolylthio) acetonitrile

f. Fórmula estructural.



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

Ver Anexo 1 – Certificado de composición del producto

h. Características físicas y químicas.

Ingrediente activo grado técnico

Estado físico: Solido en forma de Polvo cristalino
Color: Blanco a ligeramente café
Olor: no posee olor característico
Punto de fusión: 178 – 179°C
Punto de ebullición: No aplica por ser sólido a temperatura ambiente. Se descompone a 242-255°C antes de ebullir
Densidad: 1.45 g/cm^3 a 20°C
Presión de vapor: 1.530×10^{-7} Pa a 20°C, 2.581×10^{-7} Pa a 25°C
Solubilidad en agua: 0.0079 mg/L a 20°C
Solubilidad en solventes orgánicos (20°C): Tolueno: 11.2 g/L; Diclorometano: 169 g/L; Acetona: 66.4 g/L; Metanol: 5.62 g/L; Acetato de etilo: 22.8 g/L; n-Hexano: <0.01 g/L
Coeficiente de partición en n-octanol/agua: log Pow: 3.1 a pH 4, 7 y 10
Tensión superficial: No aplica, dada la baja solubilidad en agua del compuesto
Propiedades explosivas: No explosivo. Bajo condiciones normales de almacenamiento este producto no es oxidante ni explosivo.
Propiedades oxidantes: No es oxidante.

Producto formulado

Estado físico a 20°C: Líquido
Aspecto: Transparente
Color: Amarillo
Olor: Característico
Umbral olfativo: No relevante
Densidad relativa a 20°C: 1,08
pH: 4,6
Punto de inflamación: 91°C
Información relativa a las clases de peligro físico:
Propiedades explosivas: No explosivo
Corrosividad: No corrosivo

i. Tipo de formulación.

Concentrado emulsionable EC

j. Cantidad de producto requerido o a importarse.

2 Litros (4 unidades X 500 mL cada una)

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

Se adjunta en el Anexo 2 el protocolo de ensayo para control de Oídio, también llamado Mildeo Polvoso en cultivo de Ornamentales.

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.

Toxicidad aguda

DL50 oral en rata

En un estudio oral agudo (procedimiento de arriba y abajo), se administró primero flutianil (pureza del 99%) a una rata Wistar hembra a través de sonda nasogástrica a 5000 mg/kg de peso corporal como una mezcla del 40% en peso (p/p) en aceite de maíz. Debido a la ausencia de mortalidad, otras dos hembras recibieron el mismo nivel de dosis. La mortalidad y los signos clínicos se registraron a los 30 minutos y durante las primeras horas después de la administración, y luego al menos una vez al día a partir de entonces durante los 14 días posteriores a la dosis. Se registraron los pesos corporales individuales antes de la administración de la sustancia problema (peso inicial) y nuevamente en los días 7 y 14 (terminales) después de la administración.

No se observó mortalidad. No se observaron signos de toxicidad grave, comportamiento anormal o efectos clínicos adversos. La dosis media letal oral aguda (DL50) de flutianil en ratas hembra fue superior a 5000 mg/kg de peso corporal (Lowe, 2015a).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

DL50 dérmica en rata

En un estudio dérmico agudo, grupos de cinco hembras y cinco machos de ratas Sprague Dawley fueron expuestas a flutianil (99%) en agua (humedecido) en aproximadamente el 10% de su superficie corporal a una dosis límite única de 5000 mg/kg de peso corporal. Los sitios de prueba se cubrieron con un apósito semioclusivo durante 24 horas y los animales se observaron durante 14 días. Se observó la mortalidad de los animales, los signos de toxicidad grave y los cambios de comportamiento durante las primeras horas después de la aplicación, después de la retirada del parche y, a partir de entonces, al menos una vez al día durante 14 días.

No se observó mortalidad ni se detectaron signos de toxicidad grave, comportamiento anormal o efectos clínicos adversos. La DL50 de flutianil en ratas hembra y machos fue superior a 5000 mg/kg de peso corporal (Lowe, 2015b).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022.

CL50 inhalatoría en rata

En un estudio de inhalación aguda, grupos de cinco machos y cinco hembras de ratas Han Wistar adultas jóvenes, fueron expuestas (solo por la nariz) a un aerosol de flutianil (99,22%) durante cuatro horas a una concentración de 5,17 mg/L. Los animales fueron observados durante 14 días después de la dosis. Se registraron los pesos corporales y a las ratas se les realizó una necropsia macroscópica en el momento de la terminación.

No hubo muertes. Los signos clínicos de una reacción al tratamiento durante el período de exposición se limitaron a la tinción de la cabeza. Los signos clínicos observados después de la exposición fueron pelaje mojado, manchas en el hocico de la cabeza y en la región dorsal, aspecto descuidado y vocalización. Se encontró que la concentración letal media aguda (CL50) del artículo de prueba era mayor de 5.17 mg/L después de un período de exposición de cuatro horas (Dreher, 2007).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Irritación dérmica

En un estudio de irritación dérmica, tres conejas blancas japonesas fueron expuestas a 0,5 g de flutianil pulverizado (pureza 99,22%), humedecido uniformemente con 0,5 mL de agua destilada y aplicado a un trozo de hoja de pelusa de algodón en forma de parches de 5 × 7,5 cm para los machos y de 3 × 4 cm para las hembras. A continuación, se aplicó cada parche a la piel dorsal rasurada. Las reacciones de irritación cutánea se evaluaron de acuerdo con los criterios de Draize 1, 24, 48 y 72 horas después de la retirada del artículo de prueba.

No se observaron signos clínicos ni irritación de la piel en ningún animal durante el período de observación de 72 horas después de la retirada de los parches. El índice de irritación primario del flutianil fue 0 y, por lo tanto, se consideró que el flutianil no irritaba la piel del conejo (Suzuki, 2006a).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Irritación ocular

En un estudio de irritación ocular, se instiló flutianil pulverizado (pureza del 99,22 %) en el saco conjuntival de los ojos izquierdos de tres conejas blancas japonesas adultas jóvenes (el grupo de los ojos sin lavar). Un segundo grupo de tres conejos se dejó durante 30 segundos en contacto con el artículo de prueba, luego se les lavaron los ojos durante 30 segundos con agua destilada. Todos los animales fueron monitoreados para detectar lesiones oculares utilizando la escala de Draize a las 1, 24, 48 y 72 horas después de la aplicación.

En el grupo de ojos sin lavar se observó enrojecimiento y secreción conjuntival en todos los animales y se observó quemosis conjuntival en uno de los tres animales una hora después de la aplicación. Estos cambios conjuntivales parecieron reversibles cuando se examinaron 24

horas después de la aplicación. No se observaron otros cambios oculares en ningún animal durante el período de observación. No se observaron efectos sobre la ganancia de peso corporal ni sobre los signos clínicos. Se consideró que flutianil no irritaba los ojos de los conejos (Suzuki, 2006b).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Sensibilización dérmica

En un estudio de sensibilización dérmica (prueba de maximización de Magnusson & Kligmann) con flutianil (grado técnico; pureza 99,22%) en aceite de oliva, se probaron diez cobayos hembras adultas jóvenes de la cepa Hartley. El grupo de control de cinco animales recibió aceite de oliva solo para la inducción intradérmica y tópica. En el grupo de tratamiento, se utilizó flutianil al 2% (mezclado 1:1 con el adyuvante completo de Freund) en la fase de inducción (inyección intradérmica) seguido de un tratamiento con una formulación de prueba al 50% mediante aplicación tópica. A continuación, los animales fueron desafiados tópicamente con una formulación de prueba del 25%. Se observaron reacciones cutáneas en el lugar de aplicación a las 24 y 48 horas después de la inyección, y a las 24 y 48 horas después de las aplicaciones tópicas. En este estudio no se proporcionó un grupo de control positivo. Sin embargo, se han llevado a cabo estudios de sensibilización cutánea con la sustancia de control positivo 2,4-dinitroclorobenceno (DNCB) dentro de los seis meses posteriores a este estudio para garantizar que la prueba haya sido lo suficientemente sensible.

No hubo efectos relacionados con el flutianil sobre el estado general o el peso corporal. No se observó respuesta dérmica en ningún animal del grupo tratado con flutianil. Sobre la base de la información disponible, se llegó a la conclusión de que el flutianil técnico no es un sensibilizante cutáneo (Suzuki, 2006c).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Toxicidad Subcrónica

Administración oral

28 días

Roedores

En un estudio de toxicidad oral de 28 días de duración, se administró flutianil técnico (pureza: 99,38%) en el alimento a seis ratones CD1 por grupo de cada sexo a niveles de dosis de 0, 100, 1000, 3000 ó 10000 ppm (igual a 0, 13,9, 138, 424 y 1393 mg/kg de peso corporal por día para los machos y 0, 16,4, 155, 497 y 1601 mg/kg de peso corporal por día para las hembras).

Se observó la mortalidad y los signos clínicos de todos los animales durante el estudio y se registraron los pesos corporales y el consumo de alimentos. Al finalizar el tratamiento, todos los animales supervivientes fueron sometidos a hematología, bioquímica sanguínea, necropsia y análisis de peso de órganos.

No hubo mortalidad ni hubo cambios relacionados con el tratamiento en los signos clínicos en ningún grupo de dosis de ninguno de los sexos. El peso corporal, el consumo de alimentos y la eficiencia de conversión de alimentos para todos los grupos de dosis fueron comparables a los controles.

La hematología y la bioquímica sanguínea no revelaron cambios relacionados con el tratamiento en ningún grupo de dosis de ninguno de los sexos. Algunos cambios estadísticamente significativos en el recuento total de leucocitos (1000 ppm en hembras), la proporción de linfocitos grandes (3000 ppm, machos), la transaminasa glutamico oxaloacetica (GOT) (1000 ppm en machos; 100 y 3000 ppm, en hembras) y la bilirrubina total (100 y 3000 ppm, hembras) no estaban relacionados con la dosis y se consideraron no relacionados con el tratamiento.

No se informaron cambios relacionados con el tratamiento en los hallazgos macroscópicos en la necropsia ni en el peso de los órganos. Los efectos estadísticamente significativos sobre el peso relativo del hígado de los machos a 100 ppm (-11% en comparación con el control) y 3000 ppm (-7% en comparación con el control) se consideraron no relacionados con el tratamiento y no adversos.

No hubo evidencia de toxicidad relacionada con el flutianil en ratones macho o hembra alimentados con una dieta que contenía flutianil hasta 10000 ppm. Por lo tanto, el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 10000 ppm (equivalente a 1393 mg/kg de peso corporal por día para los machos, 1601 mg/kg de peso corporal por día para las hembras), la dosis más alta probada (Harada, 2009a).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

En un estudio de toxicidad oral de 28 días, flutianil (pureza: 99,38%) se administró en la dieta a seis ratas Wistar Hannover/grupo de cada sexo a niveles de dosis de 0, 20, 200, 2000 o 20000 ppm (iguales a 0, 1,54, 16,1, 159 y 1555 mg/kg de peso corporal por día para los machos y 0, 1,82, 17,1, 172 y 1714 mg/kg de peso corporal por día para las hembras).

Se observó la mortalidad y el estado clínico general de todos los animales durante el estudio y se registraron sus pesos corporales y consumo de alimentos. La oftalmología y el análisis de orina se realizaron en la semana 4 de tratamiento. Al final del período de tratamiento, todos los animales supervivientes fueron sometidos a hematología, bioquímica sanguínea, necropsia y análisis de peso de órganos. Se realizó examen histopatológico en hígado, riñones y tiroides de ambos sexos y en el corazón de las hembras.

No hubo muertes no programadas ni cambios relacionados con el tratamiento en el estado clínico general, el peso corporal, el consumo de alimentos, la eficiencia alimentaria, la oftalmología, el análisis de orina y la hematología. ni hallazgos macroscópicos notables en la necropsia para ninguno de los dos sexos.

Se observó una disminución estadísticamente significativa de la bilirrubina total plasmática a 2000 y 20000 ppm en los machos (83% del valor de control). En las hembras la disminución fue aún más pronunciada a 20000 ppm (71% del valor de control) pero sin significación

estadística. Todos los hallazgos estuvieron dentro de los valores históricos de control observados en los estudios realizados en los cinco años alrededor del estudio considerado. La disminución de la bilirrubina total fue considerada como un efecto de dudosa significación y adversidad.

Además, se observó una disminución estadísticamente significativa de la glucosa plasmática (hasta 83% del control) en los machos a 20000 ppm. Dado que no hubo cambios en la concentración de glucosa en los estudios posteriores de toxicidad crónica o de 90 días con flutianil (aunque estos incluyeron solo dosis más bajas), este efecto se consideró no relacionado con el tratamiento. No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre la glucosa en las hembras.

La incidencia de depósito de gotitas hialinas en el riñón en los machos a 200, 2000 y 20000 ppm fue de 2/6, 2/6 y 5/6, respectivamente, lo que se consideró dependiente de la dosis y aumentó significativamente a 20000 ppm en comparación con los controles. En cuanto a la severidad de este hallazgo, un macho en los grupos de 200 y 2000 ppm presentó depósito de gotitas hialinas de menor (+) y mayor (++) severidad, mientras que a 20000 ppm cuatro machos presentaron gotitas de mayor severidad (++) y solo uno en el nivel más bajo (+). Los aumentos absolutos y relativos del peso renal (111% y 114% del control, respectivamente) fueron estadísticamente significativos en los machos a 20000 ppm. No se observaron efectos sobre el riñón y los parámetros químicos clínicos asociados en las hembras. Los datos posteriores de tinción inmunohistoquímica (estudio de 90 días) mostraron que la formación de gotas hialinas estaba relacionada con la presencia de α2μ-globulina, lo cual es un hallazgo sin relevancia humana.

En las hembras, hubo una reducción significativa en el peso relativo del corazón a dosis de 200 ppm (89% del control) y 2000 ppm (86% del control). El peso cardíaco absoluto se redujo significativamente (hasta el 87% del control) a 20000 ppm. No hubo hallazgos clínicos o histopatológicos asociados relacionados con el corazón, y el peso del corazón no se redujo en un estudio posterior de 90 días ni en el estudio de toxicidad crónica y carcinogenicidad.

El NOAEL fue de 20000 ppm (1555 mg/kg de peso corporal por día en machos y 1714 mg/kg de peso corporal por día en hembras), la dosis más alta probada (Harada, 2009c, Kitazawa, 2014b).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

No roedores

En un estudio de toxicidad oral de 28 días, flutianil técnico (pureza: 99,38%) se administró a perros beagle (dos por sexo por dosis) en cápsulas de gelatina a niveles de dosis de 0, 10, 300 o 1000 mg/kg de peso corporal por día. La desviación de la directriz de la OCDE (dos en lugar de cuatro perros por grupo) no se consideró crítica en este caso, ya que el estudio se utilizó solo como estudio de determinación de rango para un estudio posterior de 90 días.

No hubo efectos relacionados con los compuestos sobre la mortalidad, el peso corporal, el consumo de alimentos, el peso de los órganos, los resultados de los exámenes oftalmológicos, la hematología, la química clínica o la patología macroscópica e histológica. La secreción de

heces que contenían material similar a un artículo de prueba se observó en el grupo de dosis superior y se supone que está relacionada con una baja absorción oral de flutianil, como se demostró en ratas.

El NOAEL en el estudio de perros de 28 días fue de 1000 mg/kg de peso corporal por día, la dosis más alta probada (Nagashima, 2006).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

90 días

Roedores

En un estudio de toxicidad oral de 90 días, flutianil técnico (pureza: 99,26%) se administró en el alimento a grupos de 10 ratones CD1 ((SPF) ICR [Crlj:CD1(ICR)]) de ambos sexos a niveles de dosis de 0, 1000, 3000 o 10000 ppm (iguales a 0, 138, 409 y 1387 mg/kg de peso corporal por día para los machos, 0, 159, 481 y 1555 mg/kg de peso corporal por día para las hembras) durante un período de 13 semanas.

Se observó la mortalidad y los signos clínicos de todos los animales durante el estudio y se registraron sus pesos corporales y consumo de alimentos. Al finalizar el tratamiento, todos los animales supervivientes fueron sometidos a hematología, bioquímica sanguínea, necropsia, análisis de peso de órganos e histopatología.

No hubo muertes relacionadas con el tratamiento y el peso corporal, el consumo de alimentos y la eficiencia de conversión de alimentos para todos los grupos de dosis fueron comparables a los controles. Un ratón macho en el grupo de dosis media (3000 ppm) fue encontrado muerto en la primera semana de tratamiento. La causa de esta muerte fue diagnosticada por el autor del estudio como de naturaleza espontánea (disuria con vejiga urinaria distendida) y, por lo tanto, no relacionada con el tratamiento.

La hematología y la bioquímica sanguínea no revelaron cambios relacionados con el tratamiento en ningún grupo de dosis de ninguno de los sexos. Se observó una disminución significativa (alrededor del 30%) en la concentración de creatinina en los machos en los grupos de 1000 y 10000 ppm, pero no en el grupo de 3000 ppm. Este cambio no estuvo relacionado con la dosis y no se acompañó de ningún hallazgo histopatológico ni de cambios en el nitrógeno ureico (BUN) en sangre, por lo que no se consideró relacionado con el tratamiento.

En el momento de la necropsia, no hubo cambios relacionados con el tratamiento en los hallazgos macroscópicos ni en el peso de los órganos en ningún grupo de dosis de ninguno de los sexos. Una disminución estadísticamente significativa en el peso relativo del bazo (-23% en comparación con el control) en los machos a los que se les administró una dosis de 3000 ppm no estuvo relacionada con la dosis ni con el tratamiento y no se observó ninguna correlación histopatológica.

La atrofia de los túbulos seminíferos de los testículos ocurrió en un macho con la dosis más alta, y en un macho en el grupo de dosis de 3000 ppm que se encontró muerto durante la

semana 1, después de la disuria. Uno de estos hallazgos por grupo se encuentra dentro de las incidencias históricas de control en la misma cepa del mismo laboratorio Los controles históricos variaron de 0 a 1 animal/grupo de control en cada estudio para los 17 estudios realizados entre 2000 y 2010, y en los ocho estudios realizados durante un período de cinco años en torno al estudio en consideración (2002-2007).

La necrosis masiva de hepatocitos estuvo presente en una hembra en el grupo de dosis de 3000 ppm; También se encontró que este individuo tenía lesiones hepáticas macroscópicas en la necropsia, pero no se observó ningún hallazgo comparable en animales a 10000 ppm. Se presentó microgranuloma hepático en dos hembras en el grupo de dosis alta. Los datos de control históricos de 2000 a 2010 en la misma cepa y del mismo laboratorio registraron microgranulomas en 0 a 2 hembras (en grupos de 10 animales). Además, en los ocho estudios realizados en el período de cinco años en torno al estudio en cuestión (2002-2007), la incidencia de microgranuloma en el hígado osciló entre 0 y 2 en las hembras. Teniendo en cuenta la incidencia espontánea documentada de microgranuloma hepático y la ausencia de significación estadística, este hallazgo no se consideró relacionado con el tratamiento con flutianil. No se registraron signos de inflamación en los animales, lo que apoyaría el hallazgo histopatológico de microgranuloma en el hígado.

El NOAEL fue de 10000 ppm (equivalente a 1387 mg/kg de peso corporal por día), la dosis más alta probada (Harada, 2009b, Kitazawa, 2014a).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

En un estudio de toxicidad oral de 90 días, flutianil (pureza: 99,38%) se administró a 10 ratas Wistar Hannover por sexo a cada uno de los siguientes niveles de dosis: 0, 20, 200, 2000 o 20000 ppm (igual a 0, 1,22, 12,5, 122 y 1271 mg/kg de peso corporal por día para los machos y 0, 1,46, 14,3, 149 y 1500 mg/kg de peso corporal por día para las hembras).

Se observó la mortalidad y los signos clínicos de todos los animales, incluidas observaciones clínicas y funcionales detalladas a lo largo del estudio. También se registró el peso corporal y el consumo de alimentos. Al finalizar el tratamiento, todos los animales supervivientes fueron sometidos a oftalmología, análisis de orina, hematología, bioquímica sanguínea, necropsia, análisis de peso de órganos e histopatología.

No hubo mortalidad ni signos clínicos relacionados con el tratamiento (incluidos los de observaciones clínicas y funcionales detalladas) para ningún grupo de dosis de ninguno de los sexos durante el estudio. El peso corporal y el consumo de alimentos para cada grupo de dosis fueron comparables a los controles.

La oftalmología, el análisis de orina y la hematología no mostraron cambios relacionados con el tratamiento en ningún grupo de dosis de ninguno de los sexos. Se observó una prolongación estadísticamente significativa del tiempo de protrombina (TP; 122% del valor de control) y del tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA; 109% del valor de control) en los machos en el grupo de 20000 ppm (sin ningún efecto sobre la concentración plaquetaria), pero en las hembras se observó un acortamiento estadísticamente significativo del tiempo de protrombina TP (95%) en el grupo de 20000 ppm. No todos los valores aumentados estuvieron dentro del rango de datos de control históricos DATOS DE

CONTROL HISTÓRICO, pero los cambios en el tiempo de protrombina TP y el tiempo parcial de tromboplastina activada TTPA se consideraron inconsistentes entre sexos (prolongación versus acortamiento) y, dada la pequeña magnitud del cambio, de adversidad cuestionable sin cambios observados en otros parámetros hematológicos.

Al igual que en el estudio oral de 28 días, la bioquímica sanguínea reveló una disminución significativa de la bilirrubina total plasmática. En los machos a dosis de 2000 y 20000 ppm, el nivel de bilirrubina fue del 86% de los controles, y la reducción fue estadísticamente significativa con la dosis superior. En las hembras, la disminución estadísticamente significativa de la bilirrubina total fue del 86% para el grupo de 2000 ppm y del 71% para el grupo de 20000 ppm en comparación con los controles. Los cambios en la bilirrubina se produjeron dentro de los datos de control históricos en los machos, mientras que los cambios en las hembras con la dosis más alta fueron menores que en cualquier otro estudio documentado. En otros grupos de dosis no hubo cambios relacionados con el tratamiento en ningún parámetro para ninguno de los sexos. No hubo efectos sobre las enzimas marcadoras hepáticas en ningún grupo. En cuanto a los hallazgos del estudio a los 28 días, la disminución de la bilirrubina total como hallazgo aislado se consideró un efecto de dudosa significación o adversidad.

En la necropsia, no se observaron hallazgos macroscópicos relacionados con el tratamiento en ningún grupo de dosis de ninguno de los sexos.

El análisis del peso de los órganos reveló un aumento estadísticamente significativo en el peso relativo del hígado de machos y hembras en el grupo de 20000 ppm (109% y 113% del control, respectivamente). Además, se observó un aumento estadísticamente significativo en el peso suprarrenal relativo (117% del control) en las hembras del grupo de 20000 ppm. En ausencia de hallazgos histopatológicos acompañantes para las glándulas suprarrenales, este efecto se consideró no adverso. En otros grupos de dosis no hubo cambios relacionados con el tratamiento en el peso de los órganos para ninguno de los sexos.

Se observó hipertrofia hepatocelular centro lobular (grado: leve) en 7/10 machos en el grupo de 20000 ppm, pero no en hembras. El ligero aumento del peso hepático y la hipertrofia hepatocelular centro lobular en los machos se consideraron una respuesta adaptativa y, por tanto, no adversa. Además, con el aumento de las dosis, los machos mostraron un aumento en la gravedad del depósito de gotitas hialinas en las células tubulares proximales renales, con una incidencia de depósito moderado que alcanzó significación estadística para el grupo de 20000 ppm. La tinción inmunohistoquímica demostró que las gotas hialinas en las células tubulares proximales eran positivas para α2μ-globulina.

Teniendo en cuenta la falta de relevancia para los seres humanos de los efectos renales específicos de las ratas macho, el NOAEL fue de 20000 ppm (equivalente a 1271 mg/kg de peso corporal por día), la dosis más alta probada (Harada 2009d; Kitazawa, 2014b).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

No roedores

En un estudio de toxicidad oral subcrónica de 90 días, se administró flutianil (pureza: 99,38%)

a cuatro perros beagle por sexo por grupo mediante cápsula a niveles de dosis de 0, 30, 300 o 1000 mg/kg de peso corporal por día.

Se observaron esporádicamente heces que contenían una sustancia similar a un artículo de prueba (8-14 veces en machos, 1-15 veces en hembras) durante el período de administración en todos los machos y hembras con la dosis más alta. Se asumió que el artículo de prueba en heces se debía a la baja absorción de flutianil en perros, como ya se demostró en ratas.

No hubo efectos relacionados con el artículo de prueba sobre el peso corporal, la ganancia de peso corporal, el consumo de alimentos, los resultados del examen oftalmológico o el análisis de orina.

En cuanto a la exploración hematológica, no se observaron cambios hematológicos estadísticamente significativos o notables en los machos. En las hembras al final del estudio, se observaron cambios estadísticamente significativos en el fibrinógeno (disminuido en todas las dosis) y en el tiempo parcial de tromboplastinal TTAP (acortado en la dosis más alta). Dado que se esperaría una disminución del fibrinógeno en combinación con un aumento en lugar de una disminución del tiempo de coagulación, el tiempo parcial de tromboplastina TTAP acortado y la disminución del fibrinógeno no se consideraron correlacionados y, por lo tanto, no se consideraron relacionados con el tratamiento.

En los machos, no se observaron efectos sobre la química sanguínea. Las disminuciones estadísticamente significativas de la fosfatasa alcalina (ALP) solo en los dos grupos de dosis intermedias en las semanas 7 y 13 no se consideraron ni relacionadas con el tratamiento ni biológicamente relevantes.

No hubo cambios relacionados con la dosis ni estadísticamente significativos en la patología macroscópica ni en el peso de los órganos.

Se observó una atrofia mínima a leve de los túbulos seminíferos en los grupos de control, 30, 300 y 1000 mg/kg de peso corporal por día con una incidencia de 1/4, 3/4, 0/4 y 3/4 respectivamente. La gravedad de la lesión aumentó marginalmente a 1000 mg/kg de peso corporal (mínimo a leve) en comparación con el grupo de control o el grupo de 30 mg/kg de peso corporal (solo mínimo). Los datos de control histórico proporcionados abarcaban un período de 10 años, aproximadamente cinco años antes y cinco años después del estudio considerado, pero la forma en que se presentaron los datos dificultó la interpretación. Sin embargo, era obvio a partir de los datos que la atrofia leve en los túbulos seminíferos es un hallazgo raro; en los datos de control histórico se había observado en un solo animal (nueve meses de edad) en 29 estudios. Por lo tanto, el hecho de que hubiera dos animales con este hallazgo en el presente estudio está fuera de lo que se esperaría de los controles de fondo. En cuanto a la atrofia mínima en los datos de control histórico, se notificaron nueve casos de 106 animales en 29 estudios. Se indicó que el rango fue de 0 a 67%, lo que significa que la incidencia más alta de atrofia mínima de túbulos seminíferos por estudio fue de dos de cada tres animales. En los datos de control histórico no se incluyeron las incidencias individuales de atrofia de túbulos seminíferos por estudio ni el número de estudios en los que se había registrado.

También se observó leve infiltración de las células prostáticas en un perro a la dosis más alta probada de 1000 mg/kg de peso corporal por día y también en un solo perro (nueve meses de edad) en 29 estudios de antecedentes.

La atrofia relacionada con el tratamiento de las células del sistema reproductor en perros púberes es difícil de diferenciar de la presencia de tejidos aún inmaduros, ya que su morfología es similar. Ni la atrofia de los túbulos seminíferos en los testículos ni la infiltración celular en la próstata se observaron como hallazgos potencialmente relacionados con el tratamiento en un estudio con perros de un año. Además, como no se observó una verdadera relación dosis-respuesta, ambos hallazgos se consideraron incidentales en lugar de relacionados con el tratamiento.

El NOAEL fue de 1000 mg/kg de peso corporal por día, la dosis más alta probada (Hoshiya 2009a, Ishikawa, 2014).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Administración dérmica

En un estudio de toxicidad dérmica de 28 días, flutianil (pureza: 99,22%) se aplicó en un vehículo de aceite de cacahuete a la piel rasurada de 10 ratas Wistar (Han) por sexo a niveles de dosis de 0, 100, 500 o 1000 mg/kg de peso corporal. El tratamiento se aplicó durante seis horas al día, siete días a la semana durante un período de 29 días. Las dosis se seleccionaron en función de los resultados de un estudio preliminar en el que no se observaron efectos en animales tratados durante cinco días con 1000 mg/kg de peso corporal al día.

Se realizaron observaciones y registros de mortalidad, signos clínicos (incluyendo observaciones neurológicas y actividad locomotora), consumo de alimentos, exámenes oftalmológicos, patología clínica, mediciones de peso de órganos y evaluaciones anatómicas de patología (macroscópica y microscópica). Las mismas observaciones se hicieron para las ratas que formaron grupos de recuperación adicionales; Estos fueron tratados con 0 o 1000 mg/kg de peso corporal por día de flutianil y sacrificados 14 días después del final del período de tratamiento.

No se observó mortalidad en el estudio. No se observaron signos clínicos que pudieran atribuirse a los efectos sistémicos del flutianil en ninguno de los animales. En general, las reacciones cutáneas en los animales tratados fueron leves y la mayoría de los signos se resolvieron durante el período sin tratamiento. La incidencia de descamación y costras fue similar en los animales tratados y en los controles. Se observó ocasionalmente eritema en unos pocos animales de control y en algunos animales tratados con 100 o 500 mg/kg de peso corporal al día, pero no en animales tratados con 1000 mg/kg de peso corporal al día.

No hubo efectos relacionados con los compuestos sobre el peso corporal, el consumo de alimentos, los signos oftálmicos, la hematología, el análisis de orina, el peso de los órganos o la investigación macroscópica y la histopatología. En cuanto a la batería de observación funcional (FOB) no hubo efectos relacionados con el tratamiento, lo que indica la ausencia de cambios neurológicos.

El NOAEL en el estudio dérmico de 28 días fue de 1000 mg/kg de peso corporal por día, la dosis más alta probada (Lucock, 2008).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Administración por inhalación

En un estudio de toxicidad por inhalación subcrónica, se administró flutianil (pureza: 99,19%) por inhalación a ratas albinas Crl:CD(SD) machos y hembras (nulíparas y no preñadas) durante cuatro semanas. Cuatro grupos de 10 ratas macho y 10 hembras fueron expuestas, solo por la nariz, durante seis horas al día, cinco días a la semana a concentraciones objetivo de 0 (control de aire), 0,01, 0,1 y 1 mg/L de flutianil durante un período de cuatro semanas; un total de 21 exposiciones. El diámetro medio aerodinámico de masa (MMAD) osciló entre 1,9 y 2,1 µm en la dosis baja, 2,1-2,3 µm en la dosis media y 2,1-2,5 µm en la dosis alta.

En este estudio no se produjeron muertes relacionadas con la sustancia de prueba. La exposición al flutianil no dio lugar a cambios adversos relacionados con la sustancia de prueba en el peso corporal, la ganancia de peso corporal, el consumo diario de alimentos o la eficiencia alimentaria diaria. Durante el transcurso del estudio no se observaron signos clínicos de toxicidad ni anomalías oftalmológicas relacionadas con la sustancia problema.

No hubo cambios adversos relacionados con el tratamiento en los parámetros hematológicos o de química clínica en ninguna de las concentraciones analizadas. Ninguna de las observaciones macroscópicas realizadas en la necropsia se consideró relacionada con la sustancia problema.

A 1 mg/L se observaron efectos estadísticamente significativos sobre el peso hepático (machos, hembras), pulmón (hembras) y tiroides (machos). Estos efectos y su magnitud se consideraron adversos, ya que adicionalmente se registraron correlatos histopatológicos.

En los grupos de 1 mg/L, se registraron hipertrofia/hiperplasia de células mucosas nasales, inflamación centriacinar pulmonar, hipertrofia hepatocelular hepática, hipertrofia de células foliculares tiroideas (solo machos) y aumento de gotitas hialinas tubulares renales (solo machos).

La hipertrofia/hiperplasia mínima de las células mucosas nasales y la inflamación centriacinar de los pulmones (con aumento del peso de los pulmones) se consideraron una respuesta local a la exposición a un ligero irritante de las vías respiratorias y no relevantes para la exposición dietética. La hipertrofia hepatocelular y el aumento del peso hepático (< 20%) no se consideraron adversos. El aumento del peso tiroideo en los machos en el grupo de 1 mg/L, con correlatos histopatológicos (hipertrofia de células foliculares) se consideró un hallazgo adverso, ya que no se investigó ningún mecanismo (por ejemplo, aumento de la glucuronidación hepática de tiroxina).

Un aumento mínimo de las gotas hialinas tubulares renales en todos los machos de 1 mg/l sugirió que el compuesto problema o su metabolito se une a la α2µ-globulina y aumenta ligeramente su retención en el epitelio tubular renal. Al igual que en otros estudios a corto plazo con flutianil en ratas, se consideró un efecto específico de la rata macho sin relevancia humana.

La concentración sin efectos adversos observados (NOAEC, por sus siglas en inglés) en el

estudio de inhalación de 28 días con 21 exposiciones fue de 0,1 mg/L, según los aumentos en el peso tiroideo y la hipertrofia asociada observada a 1 mg/L (Ng, 2013).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Toxicidad crónica – Carcinogenicidad

Roedores

En un estudio de carcinogenicidad, flutianil (pureza: 99,26%) se administró a ratones CD1 (52 individuos por sexo por dosis) en la dieta durante 78 semanas a niveles de dosis de 0, 1000, 3000 o 10000 ppm (igual a 0, 106, 321 y 1084 mg/kg de peso corporal por día para los machos y 0, 105, 316 y 1063 mg/kg de peso corporal por día para las hembras). Durante el estudio, se observó diariamente la mortalidad y los signos clínicos generales de todos los animales, y se registraron periódicamente su peso corporal y consumo de alimentos. Al finalizar el tratamiento, todos los animales supervivientes fueron sacrificados y sometidos a hematología, necropsia, análisis de peso de órganos e histopatología. No se investigó la bioquímica clínica ni el análisis de orina. Con respecto a los animales sacrificados in extremis o encontrados muertos durante el período de tratamiento, todos estos animales también fueron sometidos a necropsia e histopatología. Además, se realizaron recuentos diferenciales de leucocitos en frotis de sangre de animales muertos in extremis.

No hubo diferencias relacionadas con el tratamiento en el número de fallecidos prematuros o interrupciones programadas, y las tasas de supervivencia fueron aceptables (60% en machos, 69% en hembras).

Un aumento de la incidencia de pelaje sucio en los machos fue el único signo clínico relacionado con la dosis y alcanzó significación estadística en la dosis más alta. No se observó un hallazgo comparable en las hembras.

El peso corporal, el consumo de alimentos y la eficiencia alimentaria para cada grupo de dosis fueron comparables a los controles.

Los exámenes hematológicos no revelaron cambios relacionados con el tratamiento en ningún grupo de ambos sexos. Por lo que se refiere a los hallazgos de la necropsia (fallecidos prematuros y terminaciones programadas), los machos a 10000 ppm (1084 mg/kg de peso corporal por día) mostraron un aumento significativo en la incidencia de pelaje sucio en las regiones abdominales/genitales externas y reblandecimiento/atrofia de los testículos, mientras que no se observaron efectos macro patológicos o clínicos en las hembras de la dosis más alta (1063 mg/kg de peso corporal por día). La mayoría de los animales en los que se registró reblandecimiento y atrofia de los testículos mostraron estos signos en el sacrificio programado y no fueron sacrificados prematuramente.

No hubo cambios relacionados con el tratamiento en el peso de ningún órgano, independientemente del sexo o la dosis.

La investigación histopatológica no reveló cambios relacionados con el tratamiento en las lesiones no neoplásicas en ningún grupo de dosis de hembras. En cuanto a los machos, se

observó un aumento no estadísticamente significativo de la atrofia de los túbulos seminíferos de los testículos y de la oligospermia a 10000 ppm. Tanto en el caso de la atrofia como en el de la oligospermia, la mayoría de los animales se registraron en el momento del sacrificio programado y no fueron sacrificados prematuramente. Todos los machos con oligospermia también mostraron atrofia de los testículos. No se observaron diferencias claras entre las dosis con respecto a los efectos bilaterales y unilaterales. Los datos históricos de control incluidos en el informe del estudio contenían solo datos sobre incidencias tumorales. Dado que las observaciones macroscópicas en los testículos (atrofia y reblandecimiento) no se correlacionaron con ningún cambio en el peso de los testículos y no pudieron confirmarse en los exámenes histopatológicos (no hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia o grados más graves con la dosis más alta), se concluyó que los hallazgos macroscópicos no estaban relacionados con el tratamiento.

No hubo aumentos estadísticamente significativos de las lesiones neoplásicas en machos o hembras, independientemente del momento de la muerte.

El NOAEL para la toxicidad fue de 10000 ppm (equivalente a 1063 mg/kg de peso corporal por día), la dosis más alta probada. A las dosis probadas, no hubo un aumento de la incidencia tumoral relacionado con el tratamiento cuando se comparó con los controles. El NOAEL para carcinogenicidad fue de 10000 ppm (equivalente a 1063 mg/kg de peso corporal por día), la dosis más alta probada (Harada, 2009e, Kitazawa, 2014a).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

En un estudio combinado de toxicidad crónica y carcinogenicidad, flutianil técnico (pureza: 99,28%) se administró a ratas Wistar en la dieta a machos a 0, 60, 600, 2000 o 6000 ppm (igual a 0, 2,45, 35,2, 81,9 y 249 mg/kg de peso corporal por día) y a las hembras a 0, 60, 2000, 6000 o 20000 ppm (equivalentes a 0, 3,15, 111, 334 y 1130 mg/kg de peso corporal por día) durante un periodo de 52 semanas para el grupo satélite, o 104 semanas en el caso del grupo principal. Dado que, en el estudio de 90 días en ratas, se consideró probable que el depósito de gotitas hialinas en el riñón acelerara la aparición de nefropatía crónica progresiva en ratas macho, la dosis máxima en ratas macho se redujo a 6000 ppm en este estudio más largo.

En los principales grupos de estudio se utilizaron 51 ratas Wistar Hannover; En los grupos satélite se utilizaron 12 o 21 animales (con la dosis más alta) por sexo y dosis. Durante el período de tratamiento, se monitoreó la mortalidad, los signos clínicos, el peso corporal y el consumo de alimentos de todos los animales. Se realizaron exámenes oftalmológicos a todos los animales de los grupos de dosis más alta y control de ambos sexos a las 52 y 104 semanas de tratamiento. Además, 10 animales de cada grupo fueron sometidos a observaciones funcionales a las 49 semanas de tratamiento y a análisis de orina, hematología y bioquímica sanguínea alrededor de las 13, 26, 52, 78 y 104 semanas de tratamiento. Todos los animales supervivientes del grupo satélite después de 52 semanas de tratamiento, y los del grupo principal después de 104 semanas de tratamiento, fueron sacrificados y sometidos a necropsia, análisis de peso de órganos e histopatología.

No hubo efectos debidos al tratamiento sobre la mortalidad, los signos clínicos, las observaciones funcionales, el peso corporal, el consumo de alimentos, la oftalmología, el

análisis de orina o la patología macroscópica.

En cuanto a los hallazgos hematológicos, hubo una disminución significativa en el tiempo de protrombina (TP) para las hembras en el estudio de carcinogenicidad en la semana 104 a dosis de 2000, 6000 y 20000 ppm. No se observó tal efecto en los machos. La disminución del tiempo de protombina TP observada con 20000 ppm de hembras estuvo fuera del rango de la media de datos de control histórico, pero los cambios en las hembras tratadas a los dos años acercaron los valores a los de los animales de un año y no se consideraron adversos. No se observaron efectos sobre el tiempo de protombina TP en el estudio a largo plazo después de 52 semanas de tratamiento. No se observó ningún otro efecto relacionado con la dosis o el tratamiento sobre los parámetros hematológicos.

La bioquímica sanguínea reveló una disminución significativa de la bilirrubina total plasmática en las hembras a 20000 ppm después de 14, 78 y 104 semanas de tratamiento (33-43% menos que en los controles). También se observó una disminución no estadísticamente significativa en las hembras con dosis altas en las semanas 26 y 52. No se observaron otros cambios relacionados con la dosis o el tratamiento en otros parámetros bioquímicos de la sangre en hembras o machos.

Hubo un aumento significativo (17%) en el peso relativo del hígado en las hembras a 20000 ppm después de 52 semanas de tratamiento; Esto no se observó en ningún otro grupo. Los aumentos en el peso hepático no alcanzaron significación estadística en ningún grupo cuando se evaluaron después de 104 semanas. Estos cambios en el peso hepático se consideraron no adversos.

No hubo cambios significativos relacionados con el tratamiento en el peso de los órganos de las ratas macho durante el estudio crónico de 52 semanas. Los pesos relativos y absolutos de la tiroides a 600, 2000 y 6000 ppm fueron más de un 10% mayores que los valores de control, pero no se observó ninguna relación dosis-efecto. No se observaron cambios en el peso tiroideo después de 104 semanas de tratamiento. Los pesos absolutos y relativos del útero fueron más de un 30% mayores que los valores de control (no estadísticamente significativos) en las hembras que recibieron la dosis máxima después de 52 y 104 semanas de tratamiento. Después de 52 semanas, esto se debió a que una sola hembra recibió la dosis más alta; Cuando se excluyó, el aumento del peso del útero en la dosis superior, en comparación con los controles, fue del 12% y del 19%, en términos absolutos y relativos, respectivamente. Después de 104 semanas de tratamiento, el peso del útero aumentó en aproximadamente un 20% en los animales tratados con 6000 ppm. En este caso también el gran aumento en el peso del útero fue mayoritariamente debido a una hembra en cada uno de los grupos de 6000 ppm y 20000 ppm, aunque el impacto del peso del útero de un animal en la media fue menor que después de 52 semanas. En los machos, después de 104 semanas de tratamiento, se registró un aumento del peso absoluto y relativo del riñón superior al 20%.

En ratas macho a las 52 semanas se observó un aumento significativo y relacionado con el tratamiento en el depósito de gotitas hialinas en la célula tubular proximal del riñón a 2000 y 6000 ppm. La tinción inmunohistoquímica demostró que las gotas hialinas en las células tubulares proximales eran positivas para α2μ-globulina. Otras lesiones renales que ocurrieron con mayor frecuencia (no estadísticamente significativas) en ratas macho tratadas fueron cilindros urinarios, cambio basófilo tubular y cálculo. Solo se examinaron los riñones de la dosis más alta y del grupo de control en ratas hembra. El examen reveló un aumento del cambio basófilo tubular y un aumento de los cilindros urinarios en el grupo de dosis de 20000

ppm, pero la incidencia de estos hallazgos no fue estadísticamente significativa.

No hubo un aumento estadísticamente significativo de las lesiones hepáticas en las ratas macho con la dosis más alta, ni un aumento estadísticamente significativo de la hiperplasia de las vías biliares en las hembras con la dosis más alta. Se observó un aumento de la incidencia en el número de lesiones en los machos con dosis más altas en la tiroides y la hipófisis (pero estos hallazgos no fueron evidentes a las 104 semanas). En las hembras que recibieron la dosis más alta, el aumento de la incidencia de lesiones fue evidente en la tiroides y la hipófisis, el páncreas, el ovario y en la asta uterina, y también fue evidente a las 104 semanas en el ovario y el cuerno uterino. Las incidencias estuvieron dentro de los datos de control históricos apropiados del mismo laboratorio (2007-2013). Otros órganos examinados no mostraron diferencias en la incidencia de lesiones en los grupos tratados en comparación con el grupo de control.

A las 104 semanas no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de lesiones adversas no neoplásicas en los grupos tratados en comparación con los grupos de control. La única diferencia estadísticamente significativa observada con respecto a los machos de control fue la disminución de la incidencia de edema en el intersticio de los testículos, pero la adversidad de este hallazgo fue cuestionable. De manera similar al estudio crónico, el depósito de gotitas hialinas en las células tubulares proximales del riñón fue un hallazgo persistente en los machos tratados en todas las dosis, y también se observó en los animales de control. Solo se examinaron los riñones de la dosis más alta y del grupo de control en las hembras, revelando un ligero aumento de los cilindros urinarios en la dosis más alta (un hallazgo que también se observó a las 52 semanas) y un aumento de la incidencia de nefropatía crónica. Otras lesiones renales en hembras mostraron una incidencia comparable a la de los animales de control.

Hubo un aumento de la hematopoyesis extramedular en el bazo con la dosis máxima en ambos sexos, pero no hubo cambios en los parámetros de los glóbulos rojos (RBC).

En los machos con la dosis más alta hubo un ligero aumento en los focos hepáticos de alteración celular (tanto eosinofílicos como basófilos; se observó un aumento similar a las 52 semanas), hiperplasia de células de los islotes en el páncreas y en quistes y granulomas plantares de la piel. En las hembras hubo un aumento del número de lesiones en el ovario y en la asta uterina. Los hallazgos observados se encontraban dentro de los datos de control históricos apropiados (2007-2013).

En ambos sexos, el número de lesiones no neoplásicas en todos los demás órganos fue generalmente similar en los grupos tratados y en los controles.

Después de 52 semanas de tratamiento, solo los pólipos benignos del estroma endometrial de la asta uterina mostraron una incidencia ligeramente mayor en las hembras que recibieron la dosis máxima (3/21 en comparación con 0/12 en el control. El hallazgo estuvo ligeramente por encima de los datos históricos de control (como máximo dos casos por estudio) para el mismo laboratorio, 2006-2012. Después de 104 semanas de tratamiento, se observó que la incidencia de pólipos del estroma endometrial de la asta uterina fue mayor en los controles (7/51) que en la dosis máxima (4/51).

Después del tratamiento a largo plazo (todos los animales de muerte terminal y animales muertos in extremis/encontrados muertos) no hubo aumento en la incidencia de tumores en ningún órgano, excepto un aumento muy ligero de adenomas en las células de los islotes del

páncreas, que se observó en los machos con dosis altas (4/51 en comparación con 1/51 en los controles y superó los datos históricos de control (0-3/51 casos por estudio). Dos machos con hiperplasia de células de los islotes en el grupo de dosis alta no desarrollaron adenomas de células de los islotes. Los cuatro machos con adenomas de células de los islotes a la dosis alta también exhibieron masas pancreáticas en la investigación macroscópica, pero no se observó hiperplasia de células de los islotes. No hubo un aumento de los carcinomas de células de los islotes en ratas hembra o machos a ningún nivel de dosis.

El colangioma de las vías biliares, una lesión benigna, se presentó en 1/17 y 1/51 hembras en los grupos de 6000 y 20000 ppm, pero no en los controles simultáneos. Estas diferencias en la incidencia no fueron estadísticamente significativas; no se registraron colangiomas de vías biliares en los cuatro estudios de datos de control histórico incluidos en el expediente. No hubo alteraciones histológicas correspondientes, como lesiones de las vías biliares, inflamación, proliferación de células ovales y/o colangiofibrosis. No se observaron tumores malignos de las vías biliares en ninguna rata hembra. La hiperplasia de las vías biliares al final del estudio fue comparable en los controles (60%) y en los animales que recibieron la dosis máxima (58%). La aparición de colangioma de vías biliares en los grupos de dosis media y alta (un animal cada uno) parece ser incidental.

Ninguna de las diferencias en la incidencia de tumores en ratas macho o hembra entre las de los grupos de dosis más alta y los grupos de control concurrentes fue estadísticamente significativa según una prueba exacta de Fisher, pero la incidencia combinada de adenomas de células de los islotes e hiperplasia en los machos fue positiva en una prueba de tendencia de Cochran-Armitage.

El riñón era el órgano más sensible en las ratas macho. El NOAEL para ratas macho fue de 600 ppm, basado en la deposición de gotas hialinas en las células de los túbulos proximales. Dado que se consideró que los hallazgos renales probablemente se debían a la nefropatía por α2μ-globulina, que es una afección específica de las ratas macho y no relevante para los seres humanos, este hallazgo no se utilizó para la evaluación del riesgo humano.

El NOAEL para toxicidad fue de 2000 ppm (81,9 mg/kg de peso corporal por día), basado en un ligero aumento en los focos hepáticos de alteración celular (tanto eosinofílicos como basófilos con un aumento similar a las 52 semanas) observado a 6000 ppm (igual a 249 mg/kg de peso corporal por día) en ratas macho.

El NOAEL para carcinogenicidad fue de 2000 ppm (81,9 mg/kg de peso corporal por día), basado en un aumento equívoco de la incidencia de adenomas de células de los islotes pancreáticos en machos a la dosis más alta de 6000 ppm (equivalente a 249 mg/kg de peso corporal por día) (Harada, 2009f, Kitazawa 2014c).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

No roedores

En un estudio oral en perros de un año, flutianil (pureza: 99,22%) se administró a través de cápsulas a grupos de perros beagle (cuatro machos y cuatro hembras por grupo) a dosis de

0, 30, 300 o 1000 mg/kg de peso corporal por día durante 52 semanas. No ocurrieron muertes no programadas durante el período de administración.

Se observaron esporádicamente heces que contenían una sustancia similar a un artículo de prueba durante el período de administración en machos y hembras en el grupo de 1000 mg/kg de peso corporal. Al igual que en el estudio de 90 días en perros, se consideró que esto se debía a la baja absorción de flutianil, algo que también se observó en ratas.

No se observaron efectos relacionados con el artículo de prueba sobre el peso corporal o la ganancia de peso corporal, el consumo de alimentos ni los resultados del análisis de orina, el examen oftalmológico o los hallazgos patológicos macroscópicos.

Se observaron diferencias leves, pero estadísticamente significativas, en algunos parámetros hematológicos y de química sanguínea. Los cambios no se consideraron relacionados con la administración de la sustancia problema, ya que se detectaron antes del inicio del tratamiento (semanas −2 y −1) y no estaban relacionados con la dosis o estaban ausentes en puntos de medición posteriores.

Se observó un pequeño número de cambios estadísticamente significativos de magnitud relativamente pequeña en el peso de los riñones (machos) y los pesos pulmonares (hembras), pero no se acompañaron de ningún hallazgo histopatológico significativo. A diferencia del estudio de 90 días con perros, no hubo cambios en las gónadas que pudieran considerarse relacionados con el tratamiento. Se observó infiltración de células intersticiales de la próstata en los grupos de control, 30, 300 y 1000 mg/kg de peso corporal por día con incidencias de 1/4, 0/4, 1/4 y 1/4 respectivamente, por lo que no se consideró relacionada con el tratamiento. En cuanto a la atrofia de los túbulos seminíferos, sólo se identificó un macho de este tipo en el grupo de control. Se registró una infiltración mínima de células intersticiales en la próstata en un animal de cada uno de los grupos de control, 300 y 1000 ppm.

El NOAEL fue de 1000 mg/kg de peso corporal por día, la dosis más alta probada (Hoshiya, 2009b, Ishikawa, 2014).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Pruebas de mutagénesis

Se analizó la mutagénesis de flutianil en cuatro cepas de *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 y TA1537) que requieren histidina y en la cepa de *prueba de Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) en un estudio que cumple con los requisitos de la Guía 471 de la OCDE (Ballantyne, 2005). También se analizó la capacidad del flutianil para inducir mutaciones en el *locus tk* (resistencia a la 5-trifluorotimidina [TFT]) en células de linfoma de ratón L5178Y $tk^{+/-}$ en un estudio conforme a la Guía 476 de la OCDE adoptada el 21 de julio de 1997. Los efectos citogenéticos se evaluaron en un ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos humanos (Kumaravel, 2005) que cumplía con la Guía 473 de la OCDE adoptada el 21 de julio de 1997. Además, el flutianil se ensayó in vivo respecto a su potencial para inducir micronúcleos en eritrocitos policromáticos de médula ósea en ratones tratados intraperitonealmente, hasta una dosis de 2000 mg/kg de peso corporal (Buskens, 2010) en un estudio conforme a la Guía 474 de la OCDE adoptada el 21 de julio de 1997.

Los resultados obtenidos no mostraron ningún potencial genotóxico en ninguno de los ensayos empleados. Para el ensayo de micronúcleos in vivo, a pesar de la ausencia de signos clínicos significativos y de toxicidad directa en la médula ósea, el uso de la vía de administración intraperitoneal se consideró suficiente para garantizar una mayor biodisponibilidad sistémica del elemento de ensayo y la consiguiente exposición de la médula ósea del tejido objetivo. Además, se demostró una exposición significativa de sangre y hueso en los estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción con flutianil en ratas. La combinación de un ensayo válido de mutación inversa bacteriana, un ensayo in vitro de mutación génica en mamíferos y un ensayo in vitro de micronúcleos cumple los requisitos básicos para cubrir los tres criterios de valoración genéticos (mutaciones genéticas, aberraciones cromosómicas estructurales y numéricas) para la evaluación de la genotoxicidad. En general, los resultados de estos estudios indicaron que no había preocupación con respecto a la genotoxicidad del flutianil

Resumen de los estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo realizados con flutianil

Punto final	**Objeto de prueba**	**Condiciones experimentales**	**Pureza**	**Resultados**
In vitro				
Mutación genética bacteriana	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 y E. coli WP2 uvrA	Telémetro y prueba de incorporación de placas: 5, 15.81, 50, 158.1, 500, 1581 y 5000 μg/placa en acetona (± S9) Prueba de preincubación: 5000 μg/placa en acetona (− S9) 10.24, 25.6, 64, 160, 400, 1000 y 2500 μg/placa en acetona (TA100, TA1535, WP2 uvrA) (+ S9) 4.096, 10.24, 25.6, 64, 160, 400 y 1000 μg/placa en acetona (TA98, TA1537) (+ S9)	99.38%	Negativo [a]
Mamífero Mutación genética	L5178Y tk+/− ratón linfoma células	Prueba de determinación de distancia (± S9): 12,5, 25, 50, 100, 200 y 400 μg/mL en acetona Experimento 1 (± S9): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150 y 200 μg/mL en acetona Experimento 2 (± S9): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100 y150 μg/mL en acetona	99.38%	Negativo [b]
Aberración Cromosómica	Linfocitos humanos	Experimento 1; Tratamiento corto 96,64, 151,0 y 235,9 μg/ml en acetona (− S9) 188,7, 235,9 y 294,9 μg/ml en acetona (+ S9) Experimento 2; Tratamiento corto 174,3, 193,7, 239,1 y 450,0 μg/ml en acetona (+ S9) Experimento 2; Tratamiento continuo 114,4, 127,1, 141,2 y 364,5 μg/ml en acetona (– S9)	99.38%	Negativo [c]

Punto final	Objeto de prueba	Condiciones experimentales	Pureza	Resultados
In vivo				
Inducción de micronúcleos	Eritrocitos de medula ósea	500, 1000 y 2000 mg/kg de peso corporal una vez vía i.p. durante 24 h y 2000 mg/kg de peso corporal durante 48 h a cinco ratones macho NMRI	99.38%	Negativo [d]

bw: Peso corporal; S9: La fracción sobrenadante de 9000 × *g* del homogeneizado de hígado de rata

[a] estudio conforme a la actual TG 471 de la OCDE

[b] Estudio conforme a la TG 476 de la OCDE (aprobada el 21 de julio de 1997)

[c] Estudio conforme a la TG 473 de la OCDE (adoptada el 21 de julio de 1997)

[d] Estudio conforme a la TG 474 de la OCDE (adoptada el 21 de julio de 1997)

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Absorción, Distribución y Excreción

Vía oral

Un estudio preliminar se diseñó para investigar la absorción de radiactividad en la rata después de la administración oral de [14C] flutianil a diferentes niveles de dosis y para caracterizar las rutas y tasas de excreción de esa radiactividad.

Dos machos y dos hembras de ratas recibieron una dosis oral única de flutianil (OK-5203), marcado con 14C dentro del anillo de fluorotolil, de *CF3Ph-U-14C*-OK-5203, o del anillo de metoxifenilo, de *MeOPh-U-14C*-OK-5203, a 10 o 250 mg/kg de peso corporal. La orina y las heces se recogieron durante las 168 horas siguientes a la dosificación, mientras que el dióxido de carbono espirado se midió durante las primeras 24 horas.

En todos los grupos, la radiactividad se eliminó principalmente en las heces dentro de las 24 horas posteriores a la administración. La eliminación de la radiactividad en forma de dióxido de carbono exhalado representó ≤ 0,02% de la dosis. La recolección de dióxido de carbono se interrumpió después de 24 horas, ya que la exhalación no fue una vía significativa de excreción. La eliminación fecal de una dosis baja de 10 mg/kg de peso corporal de *CF3Ph-U-14C*-flutianil fue similar en ratas en ayunas y alimentadas (89-95%) y no hubo diferencia de sexo.

La eliminación urinaria en ratas que recibieron la dosis alta de 250 mg/kg de peso corporal de *CF3Ph-U-14C*- flutianil, al 4,1% y al 5,9% en machos y hembras, respectivamente, fue menor que en ratas que recibieron 10 mg/kg de peso corporal de la misma forma marcada (6,9% y 11,1% en machos y hembras, respectivamente). Las ratas macho a las que se les administró 10 mg/kg de peso corporal de *MeOPh-U-14C*-flutianil parecieron excretar una mayor proporción de la dosis en la orina que las hembras, 18,6% en comparación con 6,0%. Sin embargo, esto fue influenciado por un solo animal macho en el grupo (29,8% de excreción urinaria). Dado que ningún otro macho en este estudio excretó radiactividad urinaria por encima del 10%, parecía probable que no hubiera diferencias significativas entre los sexos en

la excreción. La radiactividad residual en el canal a las 168 h fue menor del 0,25% de la dosis administrada en todos los grupos.

Sobre la base de los resultados de este estudio preliminar, se estimó que la absorción oral era del 7% (machos) al 11% (hembras) con 10 mg/kg de peso corporal de *CF3Ph-U-14C*-flutianil, y del 6% (hembras) al 18% (machos) con 10 mg/kg de peso corporal de MeOPh-U-14C-flutianil. Una dosis de 250 mg/kg de peso corporal de *CF3Ph-U-14C*-flutianil resultó en un valor medio de absorción oral del 5%; 4% para los machos y 6% para las hembras (Needham, 2006).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

En un estudio de metabolismo con material radiomarcado, grupos de cuatro ratas Wistar [Cr1:WI(Han)] por sexo recibieron una dosis única por sonda nasogástrica de MeOPh-U-14C-flutianil o CF3PhU-14C-flutianil a dosis de 10 mg/kg de peso corporal (dosis baja) o 1000 mg/kg de peso corporal (dosis alta). Se tomaron muestras de sangre a intervalos de hasta 96 horas después de la administración y se recolectaron orina y heces hasta 120 horas después de la dosis, momento en el que se sacrificaron animales y se extrajeron tejidos. Se llevaron a cabo experimentos separados en ratas canuladas de vías biliares en las que se recolectaron orina, heces y bilis durante 48 horas de ratas a las que se les administró una dosis oral única de 10 mg/kg de peso corporal. Se canularon seis ratas por sexo y grupo. Cinco machos y cinco hembras recibieron dosis de CF3Ph-14C-flutianil, mientras que cinco machos y cuatro hembras recibieron dosis de MeOPh-U-14C- flutianil. La concentración radiactiva en todas las muestras se determinó mediante el recuento de centelleo líquido. Las muestras combinadas de orina, heces y bilis se analizaron mediante cromatografía líquida (LC) para determinar el número de metabolitos presentes, algunos de los cuales se identificaron mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS).

Durante el transcurso del estudio, no hubo diferencias notables en el peso corporal ni signos evidentes de efectos farmacológicos o toxicológicos atribuibles a la administración de flutianil.

A la dosis baja, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron dentro de las 13 horas posteriores a la administración de CF3PhU-14C-flutianil y dentro de las tres horas posteriores a la administración de MeOPh-U-14C-flutianil. No hubo diferencias significativas entre los sexos tras la administración de ninguno de los radio-marcadores. Los niveles plasmáticos estaban por debajo del límite de cuantificación 96 horas después de la dosificación. La eliminación del plasma fue relativamente lenta, aunque algunos de los datos de la vida media de eliminación se calcularon utilizando un número limitado de puntos temporales y se consideraron poco fiables. A dosis altas, se informó que las concentraciones estaban generalmente por debajo del límite de detección y no se pudieron calcular los parámetros farmacocinéticos.

A diferencia del plasma, las concentraciones máximas de sangre total se alcanzaron con la dosis baja dentro de las ocho horas posteriores a la administración de CF3Ph-U-14C-flutianil y dentro de las cinco horas posteriores a la administración de MeOPh-U-14C-flutianil. A dosis altas, las concentraciones sanguíneas máximas se alcanzaron dentro de las cuatro horas posteriores a la administración de CF3Ph-U-14C-flutianil, pero no se pudo determinar después de la administración de MeOPh-U-14C-flutianil. No hubo diferencias significativas

por sexo en la cinética plasmática o sanguínea de radiactividad tras la administración de ninguno de los compuestos radiomarcados.

Parece haber una variación específica de la etiqueta en la toxicocinética con MeOPh-U-14C-flutianil, animales de dosis bajas que alcanzan niveles máximos (Cmax) de radiactividad en plasma y sangre más rápidamente que en animales con dosis bajas de CF3Ph-U-14C-flutianil.

La comparación de los datos de concentración plasmática y sanguínea después de la administración de CF3Ph-U-14C-flutianil a dosis bajas mostró que la radiactividad se localizaba preferentemente en las células sanguíneas. En todos los casos, la vida media de eliminación ($t1/2_{elim}$) fue más corta para el plasma que para la sangre total, lo que indica que la radiactividad se asoció con las células sanguíneas. No se observaron diferencias significativas entre sexos en la concentración de radio marcadores en plasma y células sanguíneas en ratas a las que se les administró la dosis baja de cualquiera de las formas marcadas. No fue posible hacer esta comparación para el grupo de dosis altas porque las concentraciones radiactivas estaban por debajo o cerca del límite de cuantificación en el plasma y las células sanguíneas de estos animales.

Aunque hubo una diferencia de 100 veces en los niveles de dosificación, los valores de concentración máxima (Cmax) y área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) para las células sanguíneas en las ratas en el grupo de dosis alta fueron generalmente menos de 10 veces más altos que para las ratas en el grupo de dosis baja. Estos resultados muestran que la absorción no fue lineal en el rango de dosis de 10 a 1000 mg/kg de peso corporal y que la absorción a la dosis alta es menor que a la dosis baja, pero es difícil calcular una diferencia cuantitativa porque los datos para el grupo de dosis alta a menudo se encuentran en el límite de cuantificación (LOQ) o cerca de él.

Los niveles de recuperación del radiomarcaje fueron aceptables, siendo la principal vía de excreción a través de las heces (70-95%) en todos los grupos de dosis, independientemente del sexo; se observó una mayor proporción de excreción fecal en ratas a las que se les administró la dosis alta. La mayor proporción de excreción urinaria se observó en las ratas macho y hembra de MeOPh-U-14C-flutianil a dosis bajas (16% y 19%, respectivamente), mientras que la menor proporción de radiactividad urinaria se detectó en los dos grupos de dosis altas, independientemente del radiomarcaje (aproximadamente 1% de la dosis aplicada).

Cinco días después de la administración (en el momento de la terminación), un máximo del 1,5% en total de la dosis administrada estaba presente en los tejidos, incluidos el estómago y los intestinos, independientemente del nivel de dosis, el sexo o la etiqueta. En ese momento, la radiactividad residual restante se asoció principalmente con el tracto gastrointestinal; el estómago, los intestinos y su contenido. En todos los grupos, los niveles de ambas formas de flutianil marcado estaban por debajo del LOQ en la mayoría de los tejidos, con la excepción del hígado, el riñón, el pulmón, la sangre, el plasma y la grasa. No se dispone de información de este estudio sobre la radiactividad en tejidos/órganos en un punto temporal correspondiente a la *Cmax.*

Independientemente del sexo, el nivel de dosis o la posición del radiomarcado, la concentración de radiactividad en los tejidos 120 horas después de la administración era muy baja o estaba por debajo del nivel de control.

No hubo diferencias notables en la excreción biliar de los dos radio-marcadores. La excreción

biliar representó aproximadamente el 11% y el 8% de la dosis de 10 mg/kg de peso corporal de CF3Ph-U-14C-flutianil en machos y hembras, respectivamente; la excreción urinaria solo representó otro 4% y 3%, respectivamente. En ratas macho y hembra canuladas con vías biliares a las que se les administró MeOPh-U-14C-flutianil, el 6% y el 8% respectivamente de la dosis se eliminó en la bilis, y el 5% y el 7% respectivamente en la orina. El resto de la dosis estaba presente en las heces, lo que indica que la mayor parte del radiomarcaje permaneció sin absorber. Estos valores generalmente concuerdan con los de las ratas no canuladas. Sin embargo, se observa que la proporción de radiactividad urinaria es menor en ratas canuladas (Grupos I y J). Aunque esto podría ser una indicación de la circulación enterohepática del compuesto original y/o metabolitos, la evidencia de esto no es concluyente debido al grado limitado de absorción y la amplia variación en los puntos de datos del perfil toxicocinético, donde no se pudieron confirmar picos secundarios significativos en los perfiles plasmáticos.

Sobre la base de la suma de la radiactividad en la orina, la bilis, el lavado de jaulas y los desechos, y el cadáver residual, estos datos de excreción biliar muestran que hasta el 18% de la dosis oral de[14C]-flutianil se absorbió a 10 mg/kg de peso corporal. Esto es consistente con el máximo de 19% de excreción de radiactividad, observado en la orina de ratas no canuladas (grupo F, hembras) dosificadas a 10 mg/kg de peso corporal. La eliminación fecal fue la principal vía de excreción y representó >80% de la dosis administrada (Hardwick, 2009a).

Los grupos de estudio de distribución y aclaramiento de tejidos, formados por nueve ratas Wistar [Crl:WI(Han)] por sexo, recibieron una dosis única por sonda nasogástrica de MeOPh-U-14C-flutianil o CF3Ph-U-14C-flutianil a dosis de 10 o 1000 mg/kg de peso corporal. Tras la administración de CF3Ph-U-14C-flutianil, tres animales de cada sexo fueron desangrados a las 8, 24 y 48 horas después de la dosis. Tras la administración de MeOPh-U-14C- flutianil, se desangraron tres animales de cada sexo a las 2, 24 y 48 horas después de la dosis. En la necropsia se extirparon o tomaron muestras de tejidos seleccionados y se determinó el contenido radiactivo.

No hubo diferencias notables en el peso corporal en la necropsia, y no se registraron informes de toxicidad manifiesta o efectos farmacológicos. La eficiencia de extracción de todas las muestras fue inferior al 50% y se consideró demasiado pobre para permitir el perfil metabólico.

El flutianil se distribuyó ampliamente por los tejidos después de la administración oral y se eliminó rápidamente. En general, la radiactividad parecía estar asociada con los órganos del metabolismo y la excreción y con los tejidos grasos. El hígado fue el tejido que contenía la mayor cantidad de radiactividad en todos los puntos temporales, seguido de la grasa. Los residuos tisulares no fueron proporcionales a la dosis y, con la excepción de los residuos en el tracto gastrointestinal, un aumento en los niveles de dosis de 10 a 1000 mg/kg de peso corporal resultó en un aumento de los residuos tisulares de mucho menos de 100 veces. Por lo tanto, la absorción se saturó a la dosis alta. En momentos comparables después de la administración (24 y 48 horas), las concentraciones tisulares de radiactividad fueron generalmente mayores en las ratas que recibieron CF3Ph-U-14C-flutianil que en las ratas que recibieron MeOPh-U-14C-flutianil. A la dosis baja, la eliminación de la radiactividad de los tejidos fue relativamente rápida, aunque ligeramente mayor después de la administración de MeOPh-U-14C- flutianil. A la dosis alta, muchos tejidos y sangre mostraron un aclaramiento relativamente lento, con niveles significativos que permanecieron a las 48 horas.

Los resultados muestran que hubo una diferencia mínima entre los sexos en la distribución o eliminación de la radiactividad (Hardwick, 2009b, 2012).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

En un estudio en ratas canuladas del conducto biliar, se administró una dosis única de CF3Ph-U-14C-flutianil o MeOPh-U-14C-flutianil por sonda nasogástrica a ratas Han Wistar. En la fase 1, dos grupos de cuatro ratas intactas recibieron cada uno una única administración oral de CF3Ph-U-14C-flutianil o MeOPh-U-14C-flutianil a un nivel de dosis objetivo de 1 mg/kg de peso corporal. En la fase 2, dos grupos de cuatro ratas canuladas con vías biliares recibieron cada uno una administración oral única de CF3Ph-U-14C- flutianil o MeOPh-U-14C- flutianil a un nivel de dosis objetivo de 1 mg/kg de peso corporal.

Después de la administración oral de CF3Ph-U-14C-flutianil y MeOPh-U-14C-flutianil a ratas intactas, la mayor parte de la radiactividad administrada se recuperó en las heces con medias para las dos etiquetas de aproximadamente 94% y 98%, respectivamente. La excreción urinaria representó una media de aproximadamente 5% y 6%, respectivamente. En ratas canuladas con vías biliares, la mayor parte de la radiactividad administrada se recuperó en las heces, con una media de alrededor del 90% para CF3Ph-U-14C-flutianil y del 92% para MeOPh-U-14C-flutianil, mientras que la eliminación biliar representó medias de aproximadamente el 10% y el 5% respectivamente.

La excreción fue rápida y la mayor parte de la radiactividad administrada (91-98%) se recuperó en las primeras 24 h después de la dosis. La absorción de la radiactividad administrada fue baja, con medias de aproximadamente el 12% para el CF3Ph-U-14C-flutianil y el 8% para el MeOPh-U-14C-flutianil[1] (Wicksted, 2012).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

En un estudio de dosis repetidas, se administró flutianil (pureza: 99,38%) por sonda nasogástrica a grupos de ratas Wistar [Crl:WI(Han)] (cuatro por sexo y grupo). A las ratas se les administraron 14 administraciones orales repetidas diarias de flutianil sin marcar a razón de 10 mg/kg de peso corporal por día, seguidas de una única administración oral (sonda nasogástrica) en el día 15 de CF3Ph-U-14C-flutianil o MeOPh-U-14C-flutianil, también a 10 mg/kg de peso corporal). La orina y las heces se recogieron hasta 120 horas después de la última dosis. A continuación, se sacrificaron las ratas y se tomaron muestras o extirparon tejidos seleccionados. La concentración radiactiva en todas las muestras se determinó mediante conteo de centelleo líquido (LSC). Los metabolitos se cuantificaron por LC y se identificaron mediante comparación cromatográfica con patrones de referencia o con metabolitos identificados después de la administración de una dosis única.

No se registraron diferencias notables en el peso corporal en la necropsia, ni hubo informes de toxicidad manifiesta o efectos farmacológicos. Las recuperaciones de radiactividad fueron esencialmente cuantitativas tras la administración de cualquiera de las dos formas radiomarcadas de la sustancia problema. La radiactividad se eliminó principalmente en las heces (85-90% de la dosis administrada). La excreción renal fue una vía menor de eliminación,

representando menos del 11% de la dosis.

Los tejidos extirpados y los cadáveres residuales contenían cantidades mínimas de radiactividad. No hubo diferencias marcadas entre las formas radiomarcadas con respecto a las tasas o vías de eliminación de la radiactividad, y no hubo diferencias aparentes entre los sexos. En el momento de la terminación, excluyendo el tracto gastrointestinal, los únicos tejidos con mayor concentración de radiactividad que la sangre fueron el hígado, los pulmones, los riñones masculinos y la tiroides femenina. Los residuos radiactivos en la mayoría de los tejidos estaban por debajo del límite de cuantificación.

La comparación de los resultados de este estudio con los datos de un estudio que incluyó la administración oral única de cualquiera de las formas marcadas de flutianil mostró que la excreción urinaria fue comparable para la dosis oral única con respecto al CF3Ph-U-14C-flutianil, pero fue ligeramente menor para el MeOPh-U-14C-flutianil. La administración repetida no tuvo un efecto importante sobre la absorción, distribución o excreción de flutianil (Hardwick, 2009c).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Vía dérmica

En un estudio de absorción dérmica in vitro con muestras de piel humana (espesor dividido), se examinó una formulación concentrada emulsionable que contenía flutianil a 50 g/L y una dilución de 0,021 g/L. Un total de ocho muestras de membranas de piel humana obtenidas de cuatro donantes diferentes se dosificaron tópicamente. No se excluyó ninguna célula como valores atípicos (Toner, 2015).

Sobre la base de las directrices de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (EFSA, 2017), se calculó que la absorción dérmica era del 8,5% para el concentrado y del 23% para la dilución de 0,021 g/L.

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Biotransformación

En el estudio de Hardwick (2009a,) se agruparon muestras de orina y heces por sexo y grupo de dosis, tomando un porcentaje del peso de la muestra. Se analizó directamente la orina y la bilis. Las heces se extrajeron secuencialmente con acetato de etilo, acetonitrilo y ácido metanoico al 1% en acetonitrilo. El tratamiento con β-glucuronidasa y la hidrólisis ácida de algunas muestras agrupadas fueron procedimientos utilizados para determinar la presencia de conjugados. Las muestras se analizaron por cromatografía liquida con radiodetección y por LC-MS.

En orina, no se detectó flutianil parental en ninguno de los grupos dosificados, independientemente del estado de canulación o de la posición de la etiqueta. El metabolito principal (Met 6) en la orina de ratas a las que se les administró CF3Ph-U-14C-flutianil se

identificó como un conjugado mercapturado de una estructura de anillo trifluorometil trifluorometil hidroxilado; representó hasta el 5,5% de la dosis administrada. Se identificaron otros cinco metabolitos menores (Met 1-Met 5) que parecían haber sido el resultado de la escisión del compuesto original entre las estructuras de los anillos de metoxifenilo y fluorotolilo.

El componente principal en las heces fue el compuesto original (94-98% de la eliminación fecal) y dos metabolitos tentativos menores, OC 53429 y OC 53982, los resultados de la defluoración secuencial del compuesto original sin escisión de las dos estructuras anulares.

Los residuos en la bilis representaron entre el 6,5% y el 10,8% del total del radiomarcaje aplicado. Debido a la supresión de iones, no se pudieron identificar metabolitos en la bilis de los animales a los que se les administró una forma radiomarcada ni en la orina después de que las ratas hubieran recibido la dosis *de* MeOPh-U-14C-flutianil. Ninguno de los metabolitos en estas muestras se consideró significativo, representando menos del 2,5% de la dosis (Hardwick, 2009a).

En el estudio de Wicksted (2012; para el diseño del estudio, se agruparon muestras seleccionadas de orina y bilis, que contenían el 95% de la radiactividad recuperada, y se analizaron mediante LC-MS.

Se detectó flutianil inalterado en muestras de orina y bilis, lo que representó entre el 0,04 y el 0,45% de la dosis administrada. Los perfiles radioeléctricos de los animales a los que se les administró CF3Ph-U-14C-flutianil y MeOPh-U-14C-flutianil fueron cualitativamente diferentes.

El pico mayor (Met 11) en la orina de los animales a los que se les administró CF3Ph-U-14C-flutianil representó el 3,72% y el 0,78% de la DA en animales intactos y canulados por el conducto biliar, respectivamente. Met 11 parece ser un conjugado mercapturado de una estructura de anillo trifluorometil de metilsulfoxi hidroxilado y un isómero estructural de Met 6, propuesto en un estudio anterior sobre el metabolismo (Hardwick, 2009a). También se encontró Met 11 con un 0,24% en la bilis.

Se detectaron otros metabolitos urinarios (Met 7, Met 8, Met 10 y Met 12) tanto en animales intactos como en animales canulados por las vías biliares.

Estos metabolitos representaron el 0,23, 0,67, 0,27 y 0,13% de la dosis administrada en los animales intactos, en comparación con el 0,06, 0,18, 0,25 y 0,10% de la dosis administrada en los canulados de los conductos biliares. No se detectó flutianil (designado Met 15) en la orina de ratas intactas.

En la bilis, el metabolito mayoritario fue Met 8, presente en el 2,03% de la dosis administrada. El segundo metabolito más abundante fue Met 9, presente en el 1,21% de la dosis administrada. Otros cinco metabolitos fueron nombrados como Met 10, Met 11, Met 12, Met 13 y Met 14. Se estima que otros 27 picos no resueltos estaban presentes en la bilis, lo que representa en conjunto el 3,99% de la dosis administrada.

Los metabolitos urinarios significativos detectados en animales intactos y canulados de vías biliares fueron Met 1, Met 2, Met 3 y Met 7. En animales intactos estos metabolitos representaron 0,28, 0,20, 0,22 y 0,56% respectivamente de la dosis administrada. En los

animales canulados de vías biliares fueron 0,06, 0,06, 0,10 y 0,18% de dosis administrada.

El MeOPh-U-14C-flutianil urinario también fue significativo, con un 0,45% o 0,34% en animales intactos y canulados, respectivamente. Se detectó al 0,04% de la dosis administrada en la bilis. Otros metabolitos urinarios no identificados fueron Met 8, Met 9, Met 10, Met 12 y Met 14. En animales intactos estos metabolitos se detectaron en 0,27, 0,13, 0,15, 0,10 y 0,17% respectivamente de la dosis administrada.

En los animales con vías biliares canuladas los valores fueron 0,11, 0,08, 0,05, 0,03 y 0,05% respectivamente de la dosis administrada. Met 14 se identificó tentativamente como OC 56574.

A pesar de los extensos esfuerzos, la mayoría de los metabolitos menores permanecieron sin identificar; solo fue posible identificar el flutianil original y OC 56574 por cocromatografía con patrones auténticos. El metabolito más prominente, Met 11, fue el único metabolito para el que se logró con éxito un análisis de cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) y se propuso una estructura.

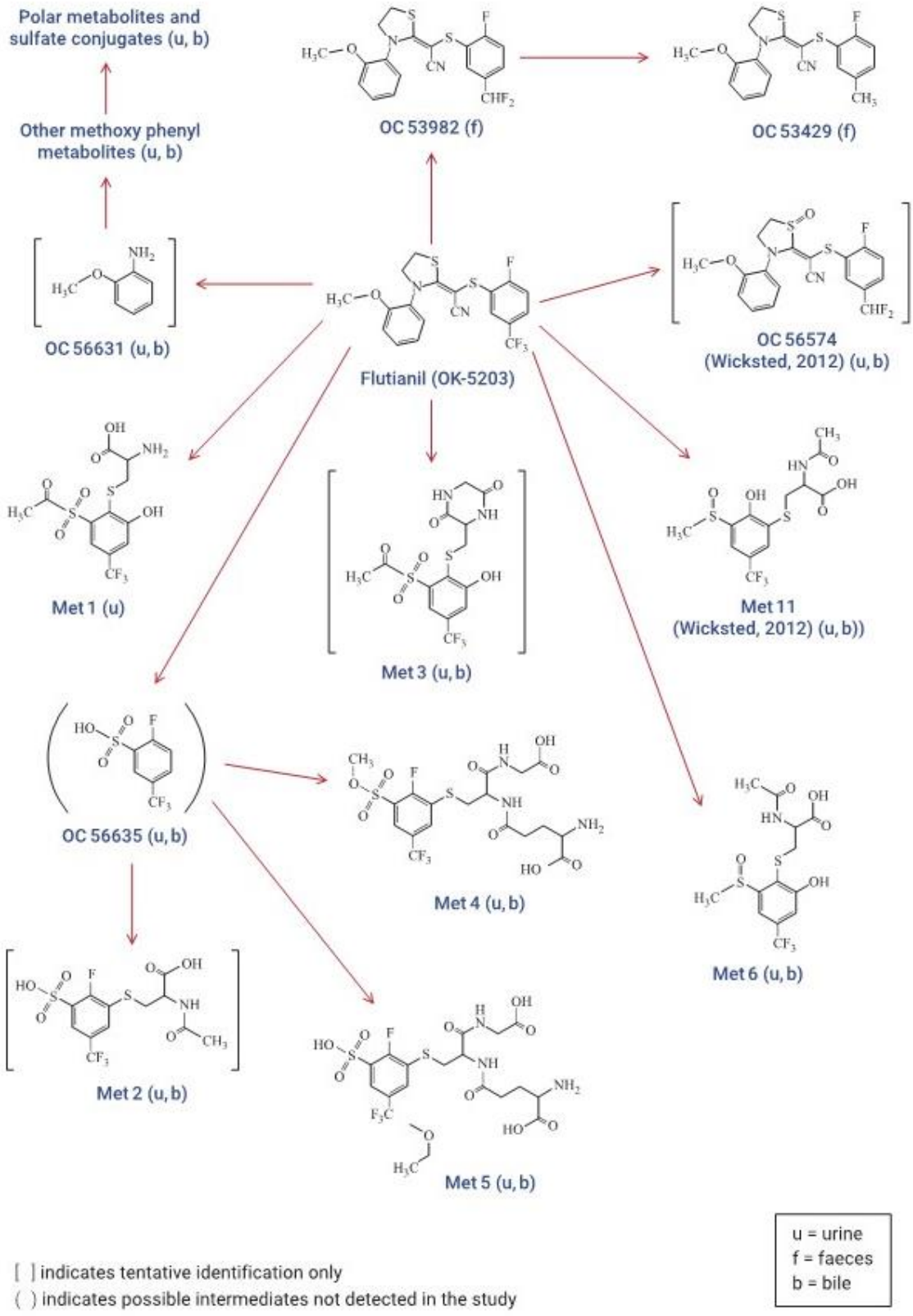
El número y la naturaleza de los metabolitos y la diferencia en los perfiles de radio de los animales a los que se les administró *flutianil marcado con* CF3Ph-U-14C y MeOPh-U-14C sugirieron que la escisión de la molécula era un proceso importante en el procesamiento metabólico del flutianil (Wicksted, 2012).

En el estudio de dosis repetidas realizado por Hardwick (2009c; para el diseño del estudio, el perfil de metabolitos de las heces fue esencialmente el mismo después de la administración de cualquiera de las formas marcadas de flutianil, con el componente principal mostrando propiedades cromatográficas similares a las del compuesto original y representando hasta el 81% de la dosis administrada. Sin embargo, hubo una diferencia en el perfil de metabolitos observada en la orina. Después de la administración de CF3Ph-U-14C-flutianil, hubo una región importante de interés que representó hasta el 11% de la dosis administrada y se identificó como Met 6. Después de la administración de MeOPh-U-14C-flutianil no hubo ninguna región importante, todas las regiones menores representaron menos del 2% de la dosis administrada cada una.

La comparación de los resultados de este estudio de dosis repetidas con los datos de una sola administración oral de CF3Ph-U-14C-flutianil o MeOPh-U-14C-flutianil mostró que la excreción urinaria fue ligeramente menor con dosis repetidas en comparación con una sola dosis oral, pero la administración repetida no tuvo un efecto importante sobre el metabolismo de flutianil (Hardwick, 2009c).

En la siguiente figura se presenta una ruta metabólica propuesta para el flutianil.

Vía propuesta para el metabolismo del flutianil, según lo proporcionado por el patrocinador



Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Estudios Multigeneracionales

Rata

En un estudio de toxicidad reproductiva de una generación, grupos de ocho ratas Wistar Hannover [BrlHan:WIST@Jcl (GALAS)] de cada sexo recibieron flutianil (pureza: 99,22%) en la dieta a concentraciones de 0, 20, 200, 2000 o 20000 ppm de forma continua durante un período de tres semanas antes del apareamiento, y hasta el destete de sus crías F1. Las dosis fueron iguales (en los animales parentales) a una ingesta media de 0, 1,1, 11,3, 111,2 y 1146 mg/kg de peso corporal por día en los machos, 0, 2,2, 21,1, 227 y 2271 mg/kg de peso corporal por día en las hembras. Este estudio se llevó a cabo para seleccionar los niveles de dosis de flutianil técnico antes de un estudio definitivo de toxicidad para la reproducción de dos generaciones en ratas.

En los animales parentales no hubo efectos sobre la mortalidad, los signos clínicos de toxicidad, el peso corporal, la ganancia de peso corporal o el consumo de alimento. No hubo cambios relacionados con el tratamiento en el rendimiento reproductivo, como la incidencia de hembras con ciclos estrales normales, el índice de apareamiento, el índice de fertilidad, el índice de gestación, la duración de la gestación o el número de sitios de implantación. La proporción de sexos de los cachorros en los grupos tratados no se vio afectada. No fue posible evaluar los parámetros espermatozoides o la reproducción de los machos, ya que los machos fueron tratados solo tres semanas antes del apareamiento.

En cuanto al peso de los órganos, se observó un aumento leve y no estadísticamente significativo en el peso absoluto y relativo del útero en las hembras parentales a las que se les administró una dosis de 2000 y 20000 ppm; Esto se atribuyó principalmente a dos hembras individuales en cada grupo con úteros más grandes. Hubo un aumento significativo en el peso relativo del hígado en las hembras a 2000 ppm (aumento del 13%) y 20000 ppm (aumento del 16%). El peso absoluto del hígado se incrementó en las hembras a 20000 ppm y 2000 ppm (18% y 12% más alto respectivamente en comparación con el control), pero no con significación estadística. No se investigaron ni la histopatología ni la química sanguínea para aclarar mejor los efectos sobre el peso hepático. Solo se observaron efectos leves sobre el peso hepático (<10%) en machos en todos los grupos de dosis. La tiroides estaba aumentada en una hembra en cada uno de los grupos de 2000 y 20000 ppm. En estos dos grupos de dosis, el peso absoluto y relativo de la tiroides se incrementó en más de un 20%. En los machos no se observó respuesta a la dosis para los efectos del tratamiento sobre el peso tiroideo.

No se observaron signos clínicos relacionados con el tratamiento ni mortalidad en la descendencia. No hubo efectos sobre el peso corporal ni sobre la patología macroscópica. En las hembras sometidas a dosis altas, el peso absoluto del útero fue un 30% superior al de los controles y el peso relativo un 27%.

Sobre la base de los efectos sobre el peso tiroideo, sin investigaciones histopatológicas o de química sanguínea, el NOAEL en las hembras parentales fue de 200 ppm (equivalente a 21,1 mg/kg de peso corporal por día). Los machos parentales no se vieron afectados por el tratamiento con flutianil. Dado que no se observaron efectos sobre el rendimiento reproductivo, el NOAEL reproductivo fue de 20000 ppm (equivalente a 1146 mg/kg de peso

corporal por día en machos, 2271 mg/kg de peso corporal por día en hembras) la dosis más alta probada. Sobre la base de los efectos sobre el peso del útero, sin investigaciones histopatológicas o de química sanguínea, el NOAEL para las hembras descendientes fue de 2000 ppm (equivalente a 227 mg/kg de peso corporal por día). Los machos descendientes no se vieron afectados por el tratamiento con flutianil (Shimizu, 2009a).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

En un estudio de reproducción de dos generaciones, flutianil (pureza: 99,22%) se administró a 24 ratas Wistar Hannover por sexo y por grupo en la dieta a concentraciones de 0, 200, 2000 o 20000 ppm durante un período de 10 semanas antes del apareamiento, y luego hasta el destete de sus crías. Las ingestas calculadas de flutianil para cada grupo se resumen en la siguiente Tabla:

Ingesta de sustancias problema (mg/kg de peso corporal y día) Estudio de toxicidad para la reproducción en ratas de dos generaciones

Sexo	**Dosis Período de tratamiento**	**Generación**	**200 ppm**	**2000 ppm**	**20000 ppm**
Machos	Período de preapareamiento (10 semanas)	F0	13.9	142	1468
		F1	15.2	155	1581
	Periodo de cría (7 semanas)	F0	9.3	93	984
		F1	9.3	91	963
Hembras	Período de preapareamiento (10 semanas)	F0	16.6	171	1754
		F1	17.1	176	1765
	Gestación + periodo de lactancia	F0	23.5	244	2414
		F1	22.9	231	2238

Durante el estudio no se registraron mortalidad ni signos clínicos relacionados con el tratamiento.

Los cambios en el peso corporal (+7%), las ganancias de peso corporal (+10%) y el consumo de alimentos (+15%) aumentaron con significación estadística en los machos de la generación F0 a 20000 ppm durante el estudio, pero los mismos parámetros no se vieron afectados en la generación F1. Los pesos corporales medios de las hembras F0 y F1 en todos los grupos tratados fueron comparables a los del grupo de control durante todo el período de estudio.

En los animales parentales F1 de todos los grupos tratados, la edad media y el peso corporal al finalizar la separación prepucial o la abertura vaginal fueron comparables a los del grupo de control. No se encontraron anomalías en la ciclicidad estral en ningún grupo de hembras F0 o F1. La duración media del ciclo estral estuvo entre 4,0 y 4,1 días en todos los grupos, incluido el control en las generaciones F0 y F1. Todos los animales se aparearon y el número de días hasta el apareamiento fue comparable entre los grupos de control y tratados en ambas generaciones. El índice de fertilidad fue comparable entre los animales de control y los

dosificados en la generación F0; en la generación F1 fue ligeramente inferior (87,5%) en el grupo de 20000 ppm, ya que solo 21 de los 24 animales estaban preñados. No se observaron efectos sobre el índice de gestación, la duración de la gestación o la proporción de sexos. El número de sitios de implantación a 20000 ppm en la generación F1 fue ligeramente menor (11) en comparación con los controles y el resto de los grupos tratados (12,6, 12,2, 12,6). Aunque la magnitud de esta disminución se considera marginal, está fuera del rango de control histórico. Los sitios de implantación en los datos de control histórico proporcionados a los animales de generación F1 en el laboratorio de conducción en el período de cinco años 2004-2008 (siete estudios) oscilaron entre 11,1 y 13,0 días (media de 11,9 días). No se determinó el número de cuerpos lúteos.

El número medio de crías F2 nacidas por el grupo de 20000 ppm (10,0) fue significativamente menor que el del grupo de control (11,8). La diferencia se atribuyó en parte al hecho de que un animal dio a luz solo dos crías, pero también fue consistente con el número ligeramente menor de sitios de implantación en los animales con esta dosis. No hubo indicios de aumento de las reabsorciones fetales y/o muertes.

No hubo cambios relacionados con la dosis o el tratamiento en la motilidad de los espermatozoides, la morfología de los espermatozoides, el recuento de espermatozoides del epidídimo o el recuento de cabezas de los espermatozoides.

El único hallazgo patológico macroscópico con tendencia a ser mayor en los machos tratados fue la dilatación pélvica renal en la generación F0 (F0: 0/24, 0/24, 0/23, 2/23; F1: 22/2, 24/3, 24/4, 21/3).

Para eliminar el efecto de los machos F0 en la dosis más alta que tienen un peso corporal más alto, se consideraron los pesos relativos de los órganos solo para los machos de la generación F0. Los machos F0 y F1 en el grupo de 20000 ppm mostraron aumentos estadísticamente significativos en los pesos relativos (alrededor del 15%) de su hígado y glándulas suprarrenales (alrededor del 10%). Las hembras F0 y F1 mostraron aumentos estadísticamente significativos en el peso absoluto (10% y 18% respectivamente) y relativo (15% y 11% respectivamente) del hígado. Un aumento estadísticamente significativo en el peso tiroideo (absoluto y relativo) solo se observó en las hembras F1 en el grupo de 20000 ppm (alrededor del 18%). Se observó un aumento estadísticamente significativo en el peso absoluto del riñón en los machos F0 (12%) a 20000 ppm, pero no en la generación F1, y no se observaron cambios significativos en el peso relativo del riñón (ca +5%) en los machos con esta dosis.

En los grupos parentales de 2000 y 20000 ppm, la incidencia de depósito de gotitas hialinas en las células tubulares proximales de los machos F0 y F1 fue mayor que en el grupo de control y el análisis de gradación de las lesiones renales reveló un aumento significativo en la gravedad de esta alteración. El depósito de gotitas hialinas de células tubulares proximales de grado 2 aumentó en una medida estadísticamente significativa en los machos de la generación F0 a 2000 y 20000 ppm, y en los machos de la generación F1 a 20000 ppm. Este hallazgo no se consideró relevante para los seres humanos. Los machos F0 y F1 en el grupo de 20000 ppm mostraron un aumento en la hipertrofia hepatocelular centrolobulillar. No hubo hallazgos histopatológicos relacionados con el tratamiento en las hembras.

Los pesos corporales medios de los machos y hembras F1 en el grupo de 2000 ppm, y de los machos en el grupo de 20000 ppm, superaron significativamente los de los grupos de control en el día 21 de lactancia. No se encontraron cambios significativos en el peso corporal en ninguno de los otros grupos de dosis, incluidos todos los cachorros machos y hembras de la

generación F2. No hubo cambios relacionados con el tratamiento en el peso medio absoluto y relativo de los órganos de los destetados F1 y F2 en ninguno de los grupos tratados. El aumento del peso uterino relativo y absoluto en los destetes F1 y F2 fue muy leve (como máximo +11% a 20000 ppm) y no fue estadísticamente significativo. Se observaron algunas diferencias significativas en las hembras destetadas F1, sin embargo, estas diferencias se consideraron incidentales ya que no hubo una relación clara dosis-respuesta.

El NOAEL parental fue de 2000 ppm (equivalente a 171 mg/kg de peso corporal por día en las hembras), basado en el aumento del peso tiroideo en las hembras a 20000 ppm.

El NOAEL para el rendimiento reproductivo fue de 2000 ppm (equivalente a 91 mg/kg de peso corporal por día en machos, 171 mg/kg de peso corporal por día en hembras) basado en un número ligeramente reducido de sitios de implantación y el número de crías nacidas por la generación parental F1 a 20000 ppm.

El NOAEL para la descendencia fue de 20000 ppm (equivalente a 963 mg/kg de peso corporal por día), la dosis más alta probada (Shimizu 2009b).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Toxicidad Para El Desarrollo

Rata

En un estudio de toxicidad para el desarrollo en el que se encontró el rango, se administró flutianil (pureza: 99,38%) formulado en carboximetilcelulosa (CMC) al 0,5% por vía oral por sonda nasogástrica a 32 ratas Wistar Hannover presuntamente preñadas asignadas aleatoriamente a cuatro grupos de dosis (ocho ratas por grupo) una vez al día, en los días de gestación 6 a 19 a dosis de 0, 100, 333 o 1000 mg/kg de peso corporal por día.

Se registraron las observaciones clínicas, el peso corporal y el consumo de alimentos. Todas las ratas fueron sacrificadas en el día de gestación 20 y examinadas para determinar el número y la distribución de los cuerpos lúteos, los sitios de implantación y el contenido uterino. Se realizó una necropsia macroscópica de las vísceras torácicas, abdominales y pélvicas. Se extirpó y pesó el útero grávido. Los fetos fueron pesados, sexados y examinados en busca de alteraciones externas macroscópicas.

Todas las ratas sobrevivieron al sacrificio programado. No hubo observaciones clínicas ni hallazgos histopatológicos que se consideraran relacionados con el tratamiento. El número de hembras preñadas para los grupos de 0, 100, 333 y 1000 mg/kg de peso corporal por día fue de 8, 6, 7 y 7, respectivamente. El peso corporal, la ganancia de peso corporal y los cambios absolutos y relativos en el consumo de alimento fueron generalmente comparables en todos los grupos de dosis. No hubo ningún efecto relacionado con el material de ensayo sobre el número de cuerpos lúteos, implantes, reabsorciones o fetos/camadas vivas, el peso uterino grávido o la morfología placentaria. No hubo efectos notables en las vísceras torácicas, abdominales o pélvicas.

Un total de 78, 61, 77 y 78 fetos vivos de los grupos de dosis de 0, 100, 333 y 1000 mg/kg de

peso corporal por día, respectivamente, fueron examinados externamente para detectar alteraciones fetales. No se observaron alteraciones externas graves. No hubo ningún efecto relacionado con la sustancia de prueba sobre el peso corporal fetal, la proporción de sexos o el porcentaje de fetos masculinos/camada.

El NOAEL para la toxicidad materna y embrionaria/fetal fue de 1000 mg/kg de peso corporal por día, la dosis más alta probada (York, 2006a).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

En un estudio de toxicidad para el desarrollo, el flutianil (pureza 99,38%) en CMC acuosa al 0,5% a 25 ratas hembra Wistar Hannover por grupo. La sustancia problema se administró por sonda nasogástrica una vez al día a ratas con días de gestación 6 a 19 de presunta gestación a dosis de 0 (vehículo), 100, 333 o 1000 mg/kg de peso corporal al día. Se observó la viabilidad de las ratas al menos dos veces al día y la apariencia general semanalmente. Las ratas también fueron examinadas en busca de observaciones clínicas, abortos, partos prematuros y muertes antes y 60 ± 10 minutos después de la administración de la dosis y en el momento del sacrificio. Los pesos corporales se registraron semanalmente durante el período de aclimatación, en días de gestación 0 y diariamente durante el período de dosificación, y en el momento del sacrificio. Los valores de consumo de alimentos se registraron en los días de gestación 0, 6, 9, 12, 15, 19 y 20.

Las ratas fueron sacrificadas en días de gestación 20 y se les practicó una cesárea. Se realizó una necropsia macroscópica de las vísceras torácicas, abdominales y pélvicas. Se registraron los pesos placentarios y los fetos se pesaron y examinaron las alteraciones externas macroscópicas y del sexo. Aproximadamente la mitad de los fetos de cada camada fueron examinados en busca de alteraciones en los tejidos blandos y retenidos para una posible evaluación futura del esqueleto. El resto de los fetos fueron examinados en busca de alteraciones esqueléticas.

Todas las ratas sobrevivieron hasta el sacrificio programado. El número de hembras preñadas para los grupos de 0, 100, 333 y 1000 mg/kg de peso corporal por día fue de 21 (84%), 22 (88%), 23 (92%) y 22 (88%), respectivamente. Las dosis de flutianil técnico de hasta 1000 mg/kg de peso corporal por día no afectaron las observaciones clínicas o de necropsia, el peso corporal o la ganancia de peso corporal, el consumo absoluto o relativo de alimento o cualquier parámetro evaluado en la cesárea. Aunque no fue estadísticamente significativo, hubo un ligero aumento en las reabsorciones tempranas a la dosis alta (23 frente a 10 en los controles). No hubo alteración evidente en la proporción de sexos. Los promedios de camada para los cuerpos lúteos, las implantaciones, el tamaño de las camadas, los fetos vivos, las reabsorciones tempranas y tardías, el peso corporal fetal, el peso de la placenta, el porcentaje de conceptos reabsorbidos y el porcentaje de fetos masculinos vivos fueron comparables entre los cuatro grupos de dosificación y no difirieron significativamente. El flutianil técnico no causó ningún efecto sobre el desarrollo macroscópico, de los tejidos blandos o del feto. Hubo una elevación marginal (no estadísticamente significativa) en las proporciones generales de camadas con osificación esternal retardada en los niveles de dosis media y alta (13,6% de las camadas afectadas a 333 mg/kg de peso corporal por día y 22,7% de las camadas (cinco fetos en cinco camadas) afectadas a 1000 mg/kg de peso corporal. La incidencia en los grupos control y de 100 mg/kg de peso corporal por día fue de un feto en

una camada. Sobre la base de un aumento marginal a 300 y 1000 mg/kg de peso corporal por día, no se consideró que la osificación esternal tardía estuviera relacionada con el tratamiento.

El NOAEL para la toxicidad materna y fetal fue de 1000 mg/kg de peso corporal por día, la dosis más alta probada (York, 2006b).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Conejo

En un estudio de toxicidad para el desarrollo que encontró el rango de dosis, flutianil (pureza: 99,22%) formulado en CMC al 0,5% se administró por vía oral por sonda nasogástrica a tres grupos de seis conejas blancas de Nueva Zelanda (NZW) hembras apareadas una vez al día desde días de gestación 6 hasta días de gestación 28. Los niveles de dosis fueron de 0, 100, 300 o 1000 mg/kg de peso corporal por día, administrados con un volumen de dosis de 5 mL/kg. Todos los animales fueron observados dos veces al día para determinar la mortalidad y la morbilidad. Las observaciones clínicas, el peso corporal y el consumo de alimentos se registraron a intervalos adecuados. En el día de gestación 29 se realizó una laparohisterectomía a cada hembra sobreviviente. Se examinaron los úteros, las placentas y los ovarios, y se registró el número de fetos, las reabsorciones tempranas y tardías, los implantes totales y los cuerpos lúteos. Se registraron los pesos uterinos grávidos, los pesos corporales netos y los cambios en el peso corporal neto. Los fetos fueron pesados y examinados en busca de malformaciones externas y variaciones en el desarrollo.

No se observaron muertes relacionadas con el tratamiento. Una hembra en cada uno de los grupos de 100 y 300 mg/kg de peso corporal fue sacrificada in extremis en los días de gestación 8 y 17 debido a una fractura de extremidad confirmada o sospechada. Todas las demás hembras fueron sacrificadas y examinadas en el día de gestación 29. No hubo hallazgos internos relacionados con el material de prueba en la necropsia.

El aumento de peso corporal materno fue variable en todos los grupos (incluido el grupo control) y no se observaron tendencias aparentes relacionadas con las sustancias de prueba. El consumo medio de alimentos a lo largo de la gestación, el peso corporal neto, los cambios en el peso corporal neto y el peso uterino grávido en todos los grupos tratados con material de prueba también fueron similares a los del grupo control.

La pérdida postimplantacional en el grupo de 1000 mg/kg de peso corporal por día fue del 12,4% por camada, superior a la del grupo control (5,0% por camada). Esto se había explicado como debido a que dos hembras tuvieron pérdidas post-implantación de tres fetos cada una. Sin embargo, no se observaron diferencias en el número total de fetos vivos por madre entre el grupo de dosis más alta (9,2 ± 1,60) y los controles (9,0 ± 1,90). Los parámetros de la cama en el grupo de dosis de 300 mg/kg de peso corporal por día fueron comparables a los de los controles. En el grupo de 100 mg/kg de peso corporal por día, el número de fetos viables fue menor que en el grupo control. Esto se explicó por las mayores pérdidas preimplantacionales que ocurrieron en dos hembras que tuvieron pérdidas preimplantacionales de cuatro y siete fetos, respectivamente. La pérdida postimplantacional a 100 mg/kg de peso corporal por día también fue mayor (25,6% por camada) que en el grupo control (5% por camada).

El peso fetal medio en el grupo de 1000 mg/kg de peso corporal por día fue similar al grupo control. Se observó un aumento estadísticamente significativo en el peso fetal medio en el grupo de 100 mg/kg de peso corporal por día, y es probable que sea el resultado del menor tamaño de la camada.

No se observaron malformaciones fetales externas relacionadas con el tratamiento ni variaciones del desarrollo en ningún feto.

Dado que no se observaron efectos en las madres, el NOAEL materno fue de 1000 mg/kg de peso corporal por día. Aunque se observaron pérdidas post-implantación ligeramente mayores en el grupo de 1000 mg/kg de peso corporal por día, el número medio de fetos viables en este grupo fue similar al del grupo control. Por lo tanto, el NOAEL fetal también fue de 1000 mg/kg de peso corporal por día, la dosis más alta probada (Knapp, 2007a).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

En un estudio de toxicidad para el desarrollo en conejos, se administró flutianil (pureza: 99,22%) en CMC acuosa al 0,5% a grupos de 25 conejas blancas de Nueva Zelanda hembras apareadas en el tiempo por sonda nasogástrica a niveles de dosis de 0, 100, 300 o 1000 mg/kg de peso corporal en los días de gestación 6 a 28. El peso corporal se registró el día 0, el día 4 y diariamente desde el día 6 hasta el 29. Todos los animales fueron observados dos veces al día para determinar la mortalidad y la morbilidad. Las observaciones clínicas, el peso corporal y el consumo de alimentos se registraron a intervalos adecuados. En el día de gestación 29 se realizó una laparohisterectomía a cada hembra sobreviviente. Se examinaron los úteros, las placentas y los ovarios, y se registró el número de fetos, las reabsorciones tempranas y tardías, los implantes totales y los cuerpos lúteos. Se registraron los pesos uterinos grávidos junto con los pesos corporales netos y se calcularon los cambios en el peso corporal neto. También se registraron los pesos de la placenta. Los fetos fueron pesados, sexados y examinados en busca de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas y variaciones en el desarrollo.

Una hembra en cada uno de los grupos de 100, 300 y 1000 mg/kg de peso corporal por día fue encontrada muerta durante los días de gestación 23-28. Las muertes en los grupos de 300 y 1000 mg/kg de peso corporal por día se atribuyeron a un error de intubación basado en los hallazgos macroscópicos (contenido de líquido rojo oscuro o rojo en la cavidad torácica y decoloración roja oscura de los pulmones). Una hembra adicional a 100 mg/kg de peso corporal por día fue sacrificada in extremis en el día de gestación 15 debido a estertores, orejas/ojos pálidos y material rojo en la base de la cola; No se evidenció ninguna relación con el artículo de prueba. También a 100 mg/kg de peso corporal por día, una hembra adicional abortó en el día de gestación 28, después de 10 días de bajo consumo de alimentos y disminución de la defecación.

No hubo hallazgos clínicos relacionados con el artículo de prueba en los exámenes diarios y no hubo hallazgos clínicos aproximadamente una hora después de la administración de la dosis.

Los pesos corporales medios de la madre, las ganancias de peso corporal, los pesos corporales netos, las ganancias netas de peso corporal y los pesos uterinos grávidos en los

grupos de 100, 300 y 1000 mg/kg de peso corporal por día fueron similares a los del grupo de control. No se observaron efectos relacionados con el artículo de prueba sobre el consumo medio de alimentos en estos grupos.

El crecimiento intrauterino y la supervivencia no se vieron afectados por la administración del artículo de prueba a dosis de 100, 300 y 1000 mg/kg de peso corporal por día. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el número total de malformaciones o el número de variaciones en los grupos tratados en comparación con el grupo de control.

La hidrocefalia (tres fetos en una camada) fue la única malformación observada en el grupo de 1000 mg/kg de peso corporal por día para la que fue necesaria una exploración adicional. No se registraron reabsorciones tempranas o tardías ni fetos muertos para esta madre. Sin embargo, los nueve fetos vivos se encontraban entre los fetos con el peso corporal más bajo del estudio. En los 39 estudios de datos de control histórico en conejos blancos de Nueva Zelanda apareados en el tiempo de la misma organización de investigación por contrato (pero en un sitio de prueba diferente) incluidos en el informe del estudio, la incidencia máxima de hidrocefalia fue de dos fetos en una camada (rango: 0-2 fetos por estudio), observada en un solo estudio; 32 estudios no presentaron ningún hallazgo de hidrocefalia. En total, la hidrocefalia se registró en solo siete de las 798 camadas y ocho de los 6881 fetos en este conjunto de datos de control histórico y se consideró un hallazgo muy raro. además, también se incluyeron en el informe del estudio los datos de 83 conjuntos de datos de control histórico en conejos blancos de Nueva Zelanda inseminados artificialmente (del mismo sitio de prueba que este estudio). En 12 estudios realizados en el período de cinco años (2002 a 2007) en la época de este estudio de flutianil, no se registró ningún caso de hidrocefalia. Sólo en un estudio de 1998 (nueve años antes de que se realizara el estudio de flutianil), se registraron tres fetos de una camada con hidrocefalia. Esto confirma que la condición es un hallazgo muy raro en conejos de Nueva Zelanda en este laboratorio de pruebas, independientemente de si fueron apareados en el tiempo o inseminados artificialmente.

Además de los datos de control histórico incluidos en el informe del estudio, se presentaron otras datos de control histórico del mismo laboratorio de 2005-2007, 2007-2009, 2010-2012 y 2011-2013 (todas las fechas de enero). Los mismos datos de control histórico se proporcionaron al Comité de Evaluación de Riesgos de la ECHA (Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas) durante la consulta pública sobre el procedimiento de clasificación y etiquetado de la UE para el flutianil en 2015 (ECHA, 2015). En los datos de control histórico de enero de 2005 a enero de 2007, se encontró hidrocefalia en ocho de las 922 camadas examinadas (0,87% de todas las camadas de control examinadas), y en 12 de 7621 fetos examinados (0,16% de todos los fetos de control examinados) con un solo hallazgo de cuatro fetos con hidrocefalia en una camada. En los datos de control histórico de Entre enero de 2007 y enero de 2009 se encontró hidrocefalia moderada o marcada solo en dos camadas de 936 camadas examinadas (0,21%), y en seis fetos de 7708 fetos examinados (0,078%), con un solo hallazgo de cinco fetos con hidrocefalia en una camada. En los datos de control histórico de enero de 2010 a enero de 2013 (en total 86 estudios) se observó hidrocefalia en tres camadas con un máximo de un feto por camada.

Dado que la camada es la unidad relevante y con 1000 mg/kg de peso corporal por día solo una camada se vio afectada, se consideró que 3 fetos con hidrocefalia en una madre no eran consecuencia del tratamiento con flutianil.

El NOAEL materno y fetal fue de 1000 mg/kg de peso corporal por día, la dosis más alta

probada (Knapp, 2007b).

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Neurotoxicidad

No se presentaron estudios de neurotoxicidad para flutianil, dado que no se observó evidencia de neurotoxicidad en los estudios de toxicidad crónica y subcrónica disponibles con ratones, ratas o perros. Además, se llevaron a cabo observaciones clínicas detalladas y de batería observacional funcional FOB, de acuerdo con las directrices, para todas las ratas macho y hembra en el estudio de alimentación subcrónica de 90 días y en el estudio de alimentación crónica. También se realizó un análisis de batería observacional funcional FOB en ratas en la prueba de toxicidad dérmica de 28 días. No hubo alteraciones relacionadas con el tratamiento en los signos clínicos ni en los parámetros medidos.

Ref: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Pesticide residues in food. Joint FAO/WHO meeting on pesticide residues. Evaluation Part II – Toxicological. Geneva; 2022

Valores de interés:

Parámetro	Valor	Estudio	Factor de seguridad
IDA	0.82 mg/kg de peso corporal/día	2 años, estudio en ratas	100
AOEL	0.05 mg/kg de peso corporal/día	Desarrollo en ratas	2000* (100+ 5%*)
ARfD	1 mg/kg de peso	Desarrollo en ratas	100

Ref: EFSA (European Food Safety Authority), Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance flutianil. EFSA Journal 2014

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

DL50 Codorniz (*Colinus virginianus*): >2250 mg i.a./kg de peso corporal
CL50 pato silvestre (*Anas platyrhynchos*): >5620 mg i.a./kg de alimento
NOAEL crónico Codorniz (*Colinus virginianus*): 186.2 mg i.a./kg de peso corporal/día
NOEC crónico Codorniz (*Colinus virginianus*): 2000 mg i.a./kg de alimento

CL50 Oncorhynchus mykiss - 96 horas: >0.901,2 mg/L
CL50 Cyprinus carpio - 96 horas: >0.872 mg/L
NOEC Pimephales promelas - 28 días: 0.0007812 mg/L

EC50 Daphnia magna - 48 horas: >12 mg/L
NOEC Daphnia magna - 21 días: 0.00697 mg/L

EyC50 Pseudokirchneriella subcapitata – 96 horas: >0.067 mg/L

ErC50 Pseudokirchneriella subcapitata – 96 horas: >0.0127 mg/L
EyC50 Pseudokirchneriella subcapitata – 96 horas: >0.0127 mg/L

DL50 oral abejas: >100 µg/abeja
DL50 contacto abejas: >100 µg/abeja

CL50 Eisenia fetida - 14 días: >500 mg i.a./kg de suelo seco
NOEC crónico Eisenia fetida – 8 semanas: 6.25 mg i.a./kg de suelo seco

Ref: EFSA (European Food Safety Authority), Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance flutianil. EFSA Journal 2014

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

Suelo:

DT50 aeróbica en suelos (peor escenario): 378 días – persistente
DT50 anaeróbica en suelos: >119 días – persistente
Kf suelo: 533.23 – 1093.00 mL/g – inmóvil
Kfoc suelo: 20631 – 79448 mL/g – inmóvil

Ref: EFSA (European Food Safety Authority), Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance flutianil. EFSA Journal 2014

Agua:

DT50 total sistema agua – sedimento: 504 a 2162 días – persistente
DT50 total fase agua: <1 a 19 días – no persistente
DT50 total fase sedimento: 1000 días – persistente
Hidrolisis: estable y persistente a pHs 4, 7 y 9 y 50°C, sin que se encontraran metabolitos mayores.
Fotolisis en agua: DT50: 1.1-1.2 días en agua natural – no persistente

Ref: EFSA (European Food Safety Authority), Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance flutianil. EFSA Journal 2014

Aire:

DT50 de degradación fotoquímica oxidativa en aire: 3.42 horas derivada del modelo de Atkinson (AOPWIN versión 1.92), con una concentración asumida de OH (12 horas) = 1.5 x 10^6 por cm^3
Volatilización: la volatilización es considerada improbable de que ocurra basado en las propiedades fisicoquímicas de Flutianil.

Ref: EFSA (European Food Safety Authority), Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance flutianil. EFSA Journal 2014

o. Precauciones de uso.

Manipulación:

- Leer la etiqueta antes de usar
- Evitar el contacto con la boca, piel y ojos
- No trabajar en la neblina del líquido o con viento
- Mientras se aplique, no comer, beber o fumar
- Los usuarios deben lavarse bien las manos y cara antes de comer, beber o fumar
- No contaminar aguas, comida o forrajes, durante el almacenamiento o desecho
- Durante la manipulación del producto usar ropa de protección, respirador, guantes y botas de goma

Almacenamiento:

- El producto debe ser almacenado en su envase original bien cerrado
- Mantener en lugar cerrado, fuera del alcance de niños y personal no autorizado
- No almacenar junto con alimentos, bebidas o forraje

Transporte:

- Debe realizarse cumpliendo la normativa local
- Transportar en forma cuidadosa, en envase cerrado, lejos de calor o llama
- No transportar junto con alimentos, agua o forraje

En caso de incendio:
Agentes de extinción: Chorro de agua pulverizada, CO_2, polvo extintor, espuma.
Procedimientos especiales para combatir el fuego: Combatir el foco del incendio, si no es peligroso intervenir. Evitar que corra el agua de extinción.
Equipos de protección personal para el combate del fuego: Usar protección respiratoria. En zonas bien ventiladas usar máscara completa con filtro combinado, p.e., ABEK-P2 (no protege del monóxido de carbono).
En espacios cerrados: usar equipo de respiración autónomo (SCBA). Usar traje de protección apropiado contra productos químicos

En caso de derrame:

- Alertar a la autoridad competente. Se debe usar para combatir el derrame máscara facial que evite la inhalación de polvos tóxicos, protección ocular, guantes resistentes a químicos, botas y overol.
- Tanto en el caso de incendios como derrames, se deberá aislar el sector afectado.
- No contaminar el agua, comida o alimentos durante el almacenamiento o el desecho.

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

Use ropa de protección adecuada: Mascara con filtro para partículas; Guantes de neopreno resistente a químicos; gafas protectoras o máscara; botas de resistencia química, Traje completo de Tyvek con capucha.

q. Tratamiento y disposición de desechos y residuos.

Los residuos del ensayo a realizar no serán destinados a uso. Se procederá su incineración. El tratamiento adecuado para la destrucción de la sustancia activa es la incineración de residuos peligrosos consistente en la destrucción térmica de materiales sólidos y líquidos a través de la utilización de un perfil de temperatura elevado de 1100-1200 °C, y un tiempo de residencia superior a 2 segundos tal que garantice que a dichas condiciones se destruyan totalmente los compuestos orgánicos presentes. Debe utilizarse el equipo de protección necesario para la operación.

r. Forma de eliminación de los cultivos tratados.

Los residuos del ensayo a realizar no serán destinados a uso. Se procederá su incineración.

s. Recomendaciones para el médico y tratamientos.

Si se sospecha el envenenamiento, contactar inmediatamente a un médico, en el hospital más cercano. Diga al médico con el que entró en contacto el nombre completo del producto, el tipo y la cantidad de exposición. Describa cualquier síntoma y siga el consejo dado.

Si cae en la piel o la ropa: Retire la ropa contaminada. Enjuague la piel inmediatamente con abundante agua por 15-20 minutos. Llame a un centro médico para que lo aconsejen sobre el tratamiento adicional.

Si ha sido ingerido: Llame a un centro médico inmediatamente para que lo aconsejen sobre el tratamiento adicional. Dele a la persona un vaso de agua si es capaz de tragar. No induzca vomitar a menos que se lo indique un doctor. No dé cualquier cosa por vía oral a una persona inconsciente.

Si salpica los ojos: Sostenga el ojo abierto y lávelo lenta y suavemente con agua por 15-20 minutos. Quite las lentes de contacto, si es el caso, después de los primeros 5 minutos, entonces continúe enjuagando los ojos. Llame a un centro médico para que lo aconsejen sobre el tratamiento adicional

Si ha sido inhalado: Saque a la persona al aire fresco. Si la persona no está respirando, llame a una ambulancia, entonces dele respiración artificial, preferiblemente boca-a-boca si es posible. Llame al centro médico para que lo aconsejen sobre el tratamiento adicional. Tenga el envase o la etiqueta del producto con usted al llamar al centro médico o yendo al mismo

Este producto no tiene antídoto específico, tratarse sintomáticamente de acuerdo con la reacción del paciente.