SOLICITUD PERMISO PARA EXPERIMENTACION DE PLAGUICIDAS

PRODUCTO FORMULADO:

SONAVIO SC O BIFENOX 480 SC

INGREDIENTE ACTIVO:

BIFENOX

ADAMA ANDINA B.V. SUCURSAL COLOMBIA

AREA DE ASUNTOS REGULATORIOS

BOGOTÁ D.C.

2025

1. NOMBRE, DIRECCIÓN Y DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL SOLICITANTE 4

2. NOMBRE, DIRECCIÓN Y DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL FORMULADOR DEL PRODUCTO FORMULADO 4

3. NOMBRE, DIRECCIÓN Y DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE DEL INGREDIENTE ACTIVO 4

4. NOMBRE DEL PRODUCTO COMERCIAL 4

5. NOMBRE COMÚN DEL PLAGUICIDA 4

6. NOMBRE QUÍMICO (NOMENCLATURA IUPAC) 4

7. FORMULA ESTRUCTURAL 4

8. COMPOSICIÓN QUÍMICA: INGREDIENTES ACTIVOS Y ADITIVOS 5

9. CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS 5

9.1 INGREDIENTE ACTIVO 5

9.1.1 Estado físico 5

9.1.2 Color 5

9.1.3 Olor 5

9.1.4 Punto de fusión 6

9.1.5 Punto de ebullición 6

9.1.6 Densidad 6

9.1.7 Presión de vapor 6

9.1.8 Solubilidad en agua 6

9.1.9 Solubilidad en solventes orgánicos 6

9.1.10 Propiedades Explosivas 7

9.1.11 Propiedades Oxidantes 7

9.2 PRODUCTO FORMULADO 7

9.2.1 Estado físico 7

9.2.2 Color 7

9.2.3 Olor 8

9.2.4 Estabilidad en el almacenamiento 8

9.2.5 Densidad Relativa 8

9.2.6 Inflamabilidad 8

9.2.7 Valor pH 8

9.2.8 Explosividad 9

10. TIPO DE FORMULACIÓN 9

11. CANTIDAD DEL PRODUCTO A REQUERIRSE 9

12. PROTOCOLO DE ENSAYO DE EFICACIA, DE CONFORMIDAD CON LO DISPUESTO EN EL MANUAL TÉCNICO ANDINO 9

13. INDICACIONES SOBRE TOXICIDAD AGUDA ORAL, DERMAL E INHALATORIA, TOXICIDAD SUBCRÓNICA DE 90 DÍAS Y TOXICIDAD CRÓNICA Y PRUEBAS DE MUTAGÉNESIS, NEUROTOXICIDAD SI APLICA 9

13.1 TOXICIDAD AGUDA ORAL 9

13.2 Toxicidad aguda dermal 10
13.3 Toxicidad aguda inhalatoria 11
13.4 Irritación cutánea 11
13.5 Irritación ocular 12
13.6 Sensibilización dérmica 13
13.7 Toxicidad subcrónica de 90 días 14
13.7.1 Administración oral en roedores y no roedores 14
13.7.2 Otras rutas 18
13.8 Toxicidad crónica 19
13.8.1 Oral a largo plazo (2 años) 19
13.9 Pruebas de Mutagenesis 20
13.10 Neurotoxicidad 23

14. INFORMACIÓN SOBRE ECOTOXICIDAD DEL PRODUCTO, TOXICIDAD AGUDA EN AVES, ORGANISMOS ACUÁTICOS Y ABEJAS. 23

14.1 Toxicidad oral aguda en aves 23
14.2 Toxicidad agua en organismos acuáticos 24
14.2.1 Toxicidad aguda en peces 24
14.2.2 Toxicidad aguda en Daphnia magna 25
14.2.3 Efectos en el crecimiento de algas 25
14.3 Toxicidad aguda en abejas 26

15. INFORMACIÓN SOBRE ESTUDIOS BÁSICOS DE RESIDUALIDAD, DEGRADABILIDAD Y PERSISTENCIA. 27

15.1 Residualidad, degradabilidad y persistencia 27
15.2 Hidrolisis 28
15.3 Fotolisis 28

16. PRECAUCIONES DE USO. 28

17. ELEMENTOS DE PROTECCIÓN PARA EL MANEJO Y CONTROLES DE SALUD DE LOS APLICADORES. 29

18. TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN DE DESECHOS Y RESIDUOS. 32

19. FORMA DE ELIMINACIÓN DE LOS CULTIVOS TRATADOS. 35

20. RECOMENDACIONES PARA EL MÉDICO Y TRATAMIENTOS 35

21. INFORMACIÓN ADICIONAL. PRODUCTO FORMULADO 36

1. **Nombre, dirección y datos de identificación del solicitante**

   Adama Andina B.V. Sucursal Colombia
   Carrera 11 No 87ª – 51 Piso 4
   Bogotá, Colombia

2. **Nombre, dirección y datos de identificación del formulador del producto formulado**

   Adama Agan Ltd.
   PO Box 262,
   Ashdod, Israel

3. **Nombre, dirección y datos de identificación del fabricante del ingrediente activo**

   ADAMA Huifeng (Jiangsu) Ltd,
   Weier Road, South Area of Ocean Economic Development Zone
   Dafeng, Jiangsu 224145,
   P.R.China

4. **Nombre del producto comercial**

   SONAVIO SC.

5. **Nombre común del plaguicida**

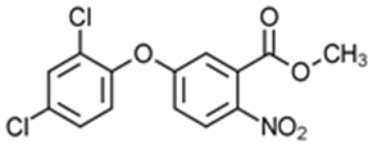
   BIFENOX

6. **Nombre químico (Nomenclatura IUPAC)**

   Methyl 5-(2,4-dichlorophenoxy)-2-nitrobenzoate.

7. **Formula estructural**

   $C_{14}H_9Cl_2NO_5$.



8. Composición Química: ingredientes activos y aditivos

Ingrediente activo	Contenido típico	
	g/L	(% p/p)
Bifenox tech	480 g/L (Min 456 Max 504)	41.0 (Min 39 Max 43)

La descripción y contenido de los aditivos se clasifican como información confidencial de la compañía, en caso de requerir dicha información, por favor comunicarse con el área de Asuntos Regulatorios a los correos electrónicos ivan.garay@adama.com y/o andres.gonzalez@adama.com.

9. Características fisicoquímicas

9.1 Ingrediente Activo

9.1.1 Estado físico

Solido.

Ref. Ristorcelli, D., Bates, M. (2000) Bifenox: Physical Characteristics. Report No. 447998, 1905/1-D2141.

9.1.2 Color

Amarillo pálido.

Ref. Ristorcelli, D., Bates, M. (2000) Bifenox: Physical Characteristics. Report No. 447998, 1905/1-D2141.

9.1.3 Olor

Olor no característico.

Ref. Ristorcelli, D., Bates, M. (2000) Bifenox: Physical Characteristics. Report No. 447998, 1905/1-D2141.

9.1.4 Punto de fusión

86.0°C – 87.7°C (> 99.9% pureza).

Ref. Ristorcelli, D., Bates, M. (2000) Bifenox: Physical Characteristics. Report No. 447998, 1905/1-D2141.

9.1.5 Punto de ebullición

El punto de ebullición no es determinable, ya que Bifenox se descompone a partir de los 398,6 °C.

Ref. Ristorcelli, D., Bates, M. (2000) Bifenox: Physical Characteristics. Report No. 447998, 1905/1-D2141.

9.1.6 Densidad

No aplica (material técnico solido).

9.1.7 Presión de vapor

4.74 × 10-8 Pa a 20°C (> 99.9% pureza).

Ref. Bates, M. (2001) Bifenox: Vapour Pressure. Report No. 1905/4, 1905/4-D2141.

9.1.8 Solubilidad en agua

< 0.1 mg/L (pH 4 - 9) (20°C, > 99.9% pureza)

Ref. Bates, M. (2001) Bifenox: Water and Solvent Solubility. Report No. 448792, 1905/3-D2141.

9.1.9 Solubilidad en solventes orgánicos

Solubilidades a 20°C (> 99.9% pureza)

Acetona: 580 ± 14 g/L

Acetonitrilo: 330 ± 5.8 g/L
Diclorometano: > 1000 g/L
Acetato de etilo: 440 ± 29 g/L
n- Heptano: 3.1 ± 0.28 g/L
Metanol: 23 ± 1.0 g/L
n-Octanol: 10 ± 0.33 g/L
Tolueno: 320 ± 49 g/L

Ref. Bates, M. (2001) Bifenox: Water and Solvent Solubility. Report No. 448792, 1905/3-D2141.

9.1.10 Propiedades Explosivas

No explosivo.

Ref. Francois, J.M. (1998) Determination of the explosion properties, ability for self-heating and oxidizing properties of technical Bifenox. Report No. 98-226-SEC, 98-133.

9.1.11 Propiedades Oxidantes

No oxidante.

Ref. Francois, J.M. (1998) Determination of the explosion properties, ability for self-heating and oxidizing properties of technical Bifenox. Report No. 98-226-SEC, 98-133.

9.2 Producto Formulado

9.2.1 Estado físico

Liquido.

Ref. Halbwachs, P. (2023). Physicochemical tests and chemical stability after a storage procedure for 36 months at 20°C+- 2°C on AG-B2-480 SC (FOX), unpublished report.

9.2.2 Color

Beige Blanco opaco.

Ref. Halbwachs, P. (2023). Physicochemical tests and chemical stability after a storage procedure for 36 months at 20°C+- 2°C on AG-B2-480 SC (FOX), unpublished report.

9.2.3 Olor

Olor característico.

Ref. Halbwachs, P. (2023). Physicochemical tests and chemical stability after a storage procedure for 36 months at 20°C+- 2°C on AG-B2-480 SC (FOX), unpublished report.

9.2.4 Estabilidad en el almacenamiento

No se observaron cambios significativos tras el almacenamiento del producto sometido a prueba durante 36 meses a temperatura ambiente en cuanto a apariencia, contenido del ingrediente activo, pH, fluidez, capacidad de suspensión, espontaneidad de dispersión y en la prueba de tamiz húmedo.

Ref. Halbwachs, P. (2023). Physicochemical tests and chemical stability after a storage procedure for 36 months at 20°C+- 2°C on AG-B2-480 SC (FOX), unpublished report.

9.2.5 Densidad Relativa

1.177 g/ml ± 0.001 a 20 °C.

Ref. Halbwachs, P. (2023). Physicochemical tests and chemical stability after a storage procedure for 36 months at 20°C+- 2°C on AG-B2-480 SC (FOX), unpublished report.

9.2.6 Inflamabilidad

No es relevante, ya que el preparado es un líquido a base de agua que no contiene líquidos inflamables.

Ref. Fillion (1996). Determination of the flash point, the auto-flammability and the explosion properties of exp03681c, unpublished report.

9.2.7 Valor pH

6.96 (para una dilución acuosa al 1%).

Ref. Halbwachs, P. (2023). Physicochemical tests and chemical stability after a storage procedure for 36 months at 20°C+- 2°C on AG-B2-480 SC (FOX), unpublished report.

9.2.8 Explosividad

No es relevante, ya que el preparado es un líquido a base de agua que no contiene líquidos explosivos. La temperatura de autoignición del artículo sometido a ensayo es de 440 °C.

Ref. Fillion (1996). Determination of the flash point, the auto-flammability and the explosion properties of exp03681c, unpublished report.

10. Tipo de formulación

Suspensión Concentrada (SC).

11. Cantidad del producto a requerirse

10 litros.

12. Protocolo de ensayo de eficacia, de conformidad con lo dispuesto en el Manual Técnico Andino

Ver anexo 2, se muestra el protocolo del ensayo de eficacia a presentar una vez se obtenga el aprobado del permiso para experimentación de plaguicidas del Ministerio de Salud y el concepto de insumos para experimentación aprobado por el Instituto Colombiano Agropecuario.

13. Indicaciones sobre toxicidad aguda oral, dermal e inhalatoria, toxicidad subcrónica de 90 días y toxicidad crónica y pruebas de mutagénesis, neurotoxicidad si aplica

13.1 Toxicidad aguda oral

Se administró Bifenox (pureza del 97 %) por vía oral mediante sonda gástrica a ratas *Sprague-Dawley* cinco machos y cinco hembras, a una dosis de 5000 mg/kg de peso corporal. Se registraron los signos de toxicidad y el peso corporal hasta 14 días después de la administración.

Se realizaron exámenes patológicos macroscópicos a todos los animales principales del estudio.

Como resultado no se registró ninguna mortalidad durante el estudio. La mayoría de los animales mostraron el aumento de peso corporal esperado a lo largo del estudio. Los signos clínicos incluyeron manchas fecales, heces blandas e hipoactividad (1-2 animales) 24 horas después de la administración. Dos días después de la administración oral, algunos animales mostraron alopecia en el abdomen, el pecho y/o las patas traseras. En algunos casos se observó una reducción del consumo de alimentos. En la necropsia, algunos animales mostraron focos rojos y decoloración de los pulmones.

En conclusión, la dosis letal media aguda por vía oral (LD50) de Bifenox en ratas fue superior a 5000 mg/kg de peso corporal.

Ref. Auletta, C.S. (1985). Acute oral toxicity study on rats. Bio/dynamics, Inc. 5799-85. Guidelines EPA 81-1 870.1100.

13.2 Toxicidad aguda dermal

Se aplicó una dosis única de Bifenox (pureza del 97 %) en la piel abdominal recortada de conejos macho y hembra (5 animales por sexo), a una dosis de 2000 mg/kg de peso corporal. El material de ensayo se humedeció con solución salina al 0,9 % y el lugar de aplicación se cubrió con una gasa y una funda de plástico impermeable. Transcurridas 24 horas, se retiraron la gasa y la funda de plástico y se lavó la zona de aplicación con agua. Se observó a todos los animales durante al menos 14 días después del tratamiento para detectar signos clínicos y se les practicó la necropsia al final del periodo de observación.

No se produjeron muertes. La mayoría de los animales no presentaron signos significativos, aunque se observó un único caso de secreción ocular, así como observaciones ocasionales de secreción nasal y disminución del consumo de alimentos. No se observaron anomalías en la mayoría de los animales durante la necropsia.

En conclusión, la dosis letal media aguda por vía dérmica (LD50) de Bifenox en conejos fue superior a 2000 mg/kg de peso corporal.

Ref. Auletta, C.S. (1985). Acute dermal toxicity study on rabbits. Bio/dynamics, Inc. 5800-85. Guidelines EPA 81-2 870.1200.

13.3 Toxicidad aguda inhalatoria

Se administró Bifenox técnico (pureza del 97 %) en una única exposición de cuatro horas a cinco ratas *Sprague-Dawley* por sexo y dosis. La concentración atmosférica del polvo fue de 0,91 mg/l, que era la concentración de exposición máxima alcanzable con un MMAD (*Mass Median Aerodynamic Diameter* en ingles) de 2,7 µm y un SGD (*Standard Geomatric Deviation* en ingles) de 1,6.

No se observó mortalidad durante la realización del estudio. Durante la exposición se observaron signos clínicos, como actividad y material blanco en el pelaje. Tras su retirada de la cámara y durante el periodo de observación de dos horas posterior a la exposición, los animales de ensayo mostraron un aumento de la respuesta secretora, estertores húmedos, manchas anogenitales amarillas/marrones y heces blandas. Durante los primeros días de la semana 1 del ensayo, las ratas mostraron manchas anogenitales amarillas y un ligero aumento de las respuestas secretoras. No se observaron cambios significativos en el aumento de peso corporal. Durante la necropsia, no se observaron hallazgos relacionados con el compuesto.

En conclusión, la CL50 por inhalación aguda (4 horas) para ratas expuestas al Bifenox fue superior a 0,91 mg/l.

Ref. Terrill, J.B. (1985). An acute inhalation toxicity study of Bifenox (technical) in rats. Bio/dynamics, Inc. 85-7809. Guidelines EPA 81-3, EC Directive 92/69/EEC, 93/21/EEC B.2 and OECD 403.

13.4 Irritación cutánea

Se aplicó Bifenox (pureza del 97 %) en una dosis dérmica única de 0,5 g a tres conejos blancos de Nueva Zelanda por cada sexo. Al día siguiente de la aplicación, se recortó el pelo de la espalda. La sustancia de ensayo se humedeció con solución salina al 0,9 %, se aplicó y se cubrió con una gasa y esparadrapo durante 4 horas. Tras retirar el parche, se lavó el residuo de la sustancia de ensayo. La zona no tratada sirvió como control. La zona se examinó 1, 24, 48 y 72 horas después de retirar el parche y se puntuó según Draize (1959).

El Bifenox no resultó irritante para la piel de los conejos. La única irritación observada fue un eritema muy leve en un animal a las 0,5 h.

Basándose en las puntuaciones medias de irritación cutánea entre 24 y 72 horas después de la retirada de la sustancia de ensayo, el Bifenox no requiere clasificación ni etiquetado.

Ref. Auletta, C.S. (1985). Primary dermal irritation study in rabbits. Bio/dynamics, Inc. 5801-85. Guidelines EPA 81-5 870.2500.

13.5 Irritación ocular

Se administró una dosis única de 29,7 mg (equivalente a 0,1 ml) de Bifenox (pureza del 97 %) en el párpado inferior elevado del ojo derecho de cinco conejos blancos de Nueva Zelanda machos y cuatro hembras. Veinte segundos después de administrar la sustancia de prueba, se lavaron ambos ojos de tres conejos durante un minuto con agua tibia. Aproximadamente 24 horas después, se enjuagaron los ojos tratados de los seis animales restantes para eliminar cualquier residuo de la sustancia de ensayo. Se observó a los animales dos veces al día para detectar signos de toxicidad clínica o problemas de salud. Se observaron los ojos tratados de los conejos y se puntuó la irritación ocular aproximadamente 1, 24, 48 y 72 horas y 7 días después de la instilación de la sustancia de ensayo. Se evaluó la lesión corneal utilizando colorante de fluoresceína en todos los conejos en el intervalo de observación de 24 horas y en cada observación posterior hasta que no se observó retención de colorante durante dos observaciones. La irritación se clasificó y puntuó según la técnica de Draize.

Se observó una ligera irritación conjuntival (enrojecimiento, quemosis, secreción) y cambios iridiados en todos los ojos tratados al cabo de una hora. No se observó opacidad corneal ni ulceración. Los nueve animales estuvieron libres de irritación ocular entre 24 horas y 7 días después de la instilación del artículo de prueba. Se obtuvieron resultados comparables para los ojos lavados y sin lavar.

En conclusión, la instilación de Bifenox técnico en los ojos de conejos blancos de Nueva Zelanda produjo una irritación ocular leve y reversible. Según las puntuaciones medias de irritación ocular entre 24 y 72 horas después de la retirada de la sustancia de ensayo, Bifenox no requiere clasificación ni etiquetado.

Ref. Auletta, C.S. (1985). Eye irritation study in Rabbits - EPA. Bio/dynamics, Inc. 5802-85. Guidelines EPA 81-4 870.2400.

13.6 Sensibilización dérmica

La sensibilización dérmica del Bifenox (lote n.º 0546/7, pureza del 98,2 %) se evaluó mediante la prueba de maximización de Magnusson y Kligman en 15 cobayas *Dunkin-Hartley* hembras (10 animales de prueba y 5 de control). Las concentraciones utilizadas se determinaron a partir de una serie de «pruebas de observación» para determinar las concentraciones máximas no irritantes para la vía de aplicación intradérmica y tópica. Para la fase de inducción intradérmica, se realizó una serie de tres inyecciones (0,1 ml) a cada lado de la línea media de una zona afeitada de la piel en la región del hombro:

I. 0,1 ml de adyuvante completo de Freund (FCA) más solución salina (NaCl al 0,9 %) en una proporción de 1:1.
II. 0,1 ml de Bifenox (p/v) en aceite de sésamo (5 %).
III. 0,1 ml de Bifenox (p/v) en aceite de sésamo (5 %) y FCA.

Se aplicó un 5 % de Bifenox (p/p) en aceite de sésamo por inducción intracutánea. Los animales recibieron dos inyecciones en la región del hombro el día 0. El día 6, dado que la sustancia de prueba era irritante para la piel de los animales de ensayo, no fue necesario inducir la irritación con laurilsulfato de sodio en vaselina. Después de siete días, los animales fueron expuestos de nuevo, utilizando la técnica de parche (inducción). La provocación se realizó dos semanas después de la inducción tópica. Se esquilaron los flancos de los animales de ensayo y se aplicó el material de ensayo sobre papel de filtro para una exposición de 24 horas. 24 horas después de retirar el papel de filtro, se registraron las reacciones cutáneas, seguidas de otra observación tras 48 horas. Los resultados de la reacción cutánea de la primera fase se evaluaron a las 25 y 48 horas, y los de la segunda fase, a las 49 y 72 horas tras el inicio de la exposición. Los animales de control fueron tratados de la misma manera, excepto que se excluyó el Bifenox de las fases de inducción. El grupo de control positivo fue tratado con benzocaína al 2 % p/v en un estudio realizado anteriormente.

Las inyecciones intracutáneas de 0,1 ml de una mezcla al 5 % de Bifenox en aceite de sésamo provocaron eritema discreto o irregular en todos los animales tratados tras 25 y 48 horas. La aplicación tópica de 2 ml de una mezcla al 30 % de Bifenox en aceite de sésamo provocó eritema discreto o irregular o eritema moderado y confluente en todos los animales tratados tras 49 y 72 horas. No se observaron irritaciones cutáneas tras la exposición a la mezcla al 5 % de Bifenox en aceite de sésamo. En ningún momento se observaron reacciones adversas en las

zonas de control del vehículo en los animales de ensayo ni en ninguna zona de los animales de control.

En conclusión, en las condiciones de la prueba de Magnusson Kligman, Bifenox no mostró propiedades sensibilizantes para la piel en cobayas y se consideró no sensibilizante.

Ref. Leuschner, J. (2001). Examination of Bifenox in the skin sensitisation test in guinea pigs according to Magnusson and Kligman (maximization test). Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG, 14261/01. OECD 406, EC B.06 Dir. 67/548/EEC V

13.7 Toxicidad subcrónica de 90 días

13.7.1 Administración oral en roedores y no roedores

Ratas

20 ratas *Charles River* por sexo por cada dosis recibieron Bifenox (pureza desconocida) en la dieta. Las dosis fueron de 0, 300, 900 y 2500 mg/kg de peso corporal/día. Se analizó la dieta para comprobar la homogeneidad de la distribución y la estabilidad. Las muestras de la dieta contenían entre el 84 % y el 111 % de la concentración objetivo y alcanzaron entre el 96 % y el 105 % del nivel deseado.

Tras 13 semanas de exposición alimentaria, se observó mortalidad en un total de 11 animales del grupo con la dosis más alta (2500 mg/kg de peso corporal), en 2 animales del grupo de 900 mg/kg de peso corporal/día, 1 del grupo con la dosis más baja y 1 animal del grupo de control (0 mg/kg de peso corporal/día) no sobrevivió.
Los signos clínicos que se produjeron con la dosis más alta fueron signos poco frecuentes, como emaciación, orina de color marrón rojizo, material rojo en la orina, piel pálida y frialdad no agónica al tacto. Otros signos observados en 3 a 6 ratas tratadas fueron lagrimeo excesivo, áreas con costras en el cuerpo y masas subcutáneas en el cuello. Antes de la muerte o del sacrificio in extremis, los animales mostraron dificultad para respirar, material negro alrededor de la nariz y los ojos y frialdad al tacto.

El peso corporal disminuyó estadísticamente a 900 y 2500 mg/kg de peso corporal/día en la semana 1. El consumo de alimentos disminuyó a 900 y 2500 mg/kg de peso corporal/día y fue paralelo a

los cambios en el peso corporal medio. Se observaron algunos cambios leves en la hematología a 900 y 2500 mg/kg de peso corporal/día. Se observó un recuento de reticulocitos ligeramente superior con la dosis máxima, lo que podría indicar una compensación parcial de los parámetros hematológicos ligeramente disminuidos observados.

Se observaron cambios en la química clínica en forma de aumento de la fosfatasa alcalina sérica en ratas macho y hembra con dosis de 900 y 2500 mg/kg de peso corporal/día. El colesterol aumentó en las hembras con la dosis máxima y las proteínas totales y la globulina disminuyeron en las ratas macho solo con las dos dosis máximas. Algunos de estos parámetros podrían sugerir toxicidad hepática. La creatinina aumentó en las ratas macho.

El análisis de orina mostró una ligera reducción de la gravedad específica en las ratas hembra que recibieron la dosis máxima. Se observaron niveles elevados de urobilinógeno, que variaban de leves en las ratas con la dosis baja, de leves a moderados en las ratas con la dosis intermedia y de leves a marcados en las ratas con la dosis máxima. El urobilinógeno se forma en el intestino delgado y el colon. Por lo tanto, se excreta una cantidad muy pequeña en la orina, que aumenta cuando se forma más urobilinógeno o cuando el hígado está enfermo y no puede reexcretarlo.

El análisis del peso de los órganos mostró una disminución significativa del peso de los ovarios en las hembras que recibieron las diferentes dosis. Los ovarios no presentaban cambios detectables al microscopio y no se observó ninguna relación dosis-respuesta. Se observaron aumentos estadísticamente significativos del peso relativo del hígado en ratas macho y hembra a dosis de 900 y 2500 mg/kg de peso corporal/día. El peso relativo de los testículos aumentó con las dos dosis más altas. La mayoría de los cambios se consideraron debidos a la reducción del peso corporal y no se asociaron con hallazgos histopatológicos. La observación macroscópica no indicó ningún efecto relacionado con el artículo de prueba.

La evaluación microscópica mostró pielonefritis en varios animales del grupo de dosis alta. Los riñones presentaban una infección supurativa y esta patología se diagnosticó como la causa de la muerte en 8 de los animales tratados, que murieron durante el estudio. La pielonefritis es un hallazgo poco frecuente en las ratas

de control. No hubo indicios de patología renal en los datos de química clínica o análisis de orina. La pielonefritis y/o los cálculos renales o urinarios observados en las ratas tratadas provocarían signos ante mortem significativos de emaciación, orina coloreada y material rojo en la orina. Los exámenes macroscópicos y microscópicos permiten especular que el artículo de prueba pudo haberse precipitado en el riñón o la vejiga urinaria, causando una obstrucción del flujo renal, lo que posteriormente provocó una infección. Se consideró equívoca la importancia del único caso en una hembra de 300 mg/kg de peso corporal/día.

En conclusión, en este estudio, se consideró que la dosis alta y la dosis media eran tóxicas, ya que provocaban la muerte, pérdida de peso corporal y lesiones renales. Se observó una leve hematotoxicidad con la dosis máxima. Se determinó que el NOAEL era de 300 mg/kg de peso corporal/día, sin tener en cuenta la pielonefritis única observada con esta dosis en ratas hembra.

Ref. Blair, M. (1982). 13-Week dietary toxicity study in rats MCTR-299-79. International Research and Development Corporation, 440132. OECD Guideline No. 408

Perros

Seis perros Beagle/sexo/dosis recibieron una cápsula de gelatina de Bifenox (lote n.º 353-12-1, pureza: 98 %) a 20, 145 o 1000 mg/kg de peso corporal/día durante 52 semanas de administración. Después de 26 semanas, se sacrificaron 2 perros machos y 2 hembras de cada grupo de dosis. Para el análisis estadístico se aplicó la prueba de Bartlett para comprobar la heterogeneidad de la varianza entre los tratamientos. Si se detectaba una heterogeneidad significativa, se realizaba un análisis de varianza. Si no se encontraba una transformación satisfactoria, se utilizaba el análisis de rangos de Kruskal-Wallis. El análisis de varianza fue seguido de la prueba «t» de Student y la prueba de Williams para determinar la respuesta relacionada con la dosis. Los análisis de Kruskal-Wallis fueron seguidos por los equivalentes no paramétricos de la prueba t y la prueba de Williams. El peso de los órganos se analizó mediante análisis de varianza o covarianza.

En este estudio, no se alcanzó la máxima dosis tolerada. La administración oral de Bifenox durante 52 semanas a una dosis de 1000 mg/kg de peso corporal/día no provocó signos relacionados

con el tratamiento y ningún animal murió. El peso corporal, el aumento de peso corporal y el consumo de alimentos no se vieron afectados por el tratamiento. Los exámenes oftalmoscópicos y los análisis de orina no revelaron cambios atribuibles al tratamiento. Los frotis de médula ósea resultaron normales.

La hematología muestra solo una ligera reducción de los parámetros de los glóbulos rojos durante la semana 26 en los perros machos que recibieron 1000 mg/kg de peso corporal/día.
La química clínica durante las semanas 13, 26 y 52 reveló valores medios de calcio sérico para los perros machos con la dosis máxima que eran inferiores a los valores de control. No se observó un patrón similar en las perras y la importancia toxicológica de este hallazgo es incierta. Durante la semana 52, con la dosis máxima, los perros machos tenían niveles de GPT y OCT más altos que los del grupo de control. La ornitina carbamoiltransferasa sérica (SOCT) es un marcador diagnóstico de trastornos hepáticos debido a su localización en las mitocondrias periportales. No se registraron hallazgos similares en las hembras.

El análisis del peso de los órganos mostró una alteración en el peso de los riñones de los perros que recibieron 1000 mg/kg de peso corporal/día en la semana 26. Después de 52 semanas, el peso relativo del hígado y los riñones fue significativamente mayor con la dosis máxima en perros machos y hembras. El peso de los ovarios aumentó.
El examen histopatológico en la semana 26 reveló focos de túbulos basófilos corticales en los riñones de los perros que recibieron 145 mg/kg de peso corporal/día y 1000 mg/kg de peso corporal/día. Estos cambios se consideraron fortuitos. En la semana 52, no se observaron hallazgos histológicos anormales, excepto una fibrosis hepática en una perra que recibió la dosis máxima. Se observaron cambios compatibles con el estro, el metestro y el anestro en el útero, los ovarios y la vagina de algunas perras, que no se consideraron relacionados con el compuesto.

En conclusión, el NOAEL se fijó en 145 mg/kg de peso corporal/día debido al aumento de los valores de OCT y GPT tras 52 semanas de exposición observado con 1000 mg/kg de peso corporal/día. Se observó una ligera toxicidad sanguínea en el sacrificio provisional con la dosis máxima. No se tuvo en cuenta el aumento del peso de los ovarios: este efecto no se asoció con hallazgos histopatológicos anormales.

Ref. Harling, R.J., Barker, M.H., Heywood, R., Buist, D.P., Street, A.E., Harling, S., Majeed, S.K., Gopinath, Ch. (1986). Bifenox oral toxicity study in beagle dogs (repeated daily dosage for 52 weeks). RNP 218/85998 OECD Guideline No. 409 and EC Directive 87/302-part B.

13.7.2 Otras rutas

5 ratas *Sprague-Dawley* por cada sexo y por cada dosis fueron expuestas a Bifenox (pureza 98,2 %) suspendido en aceite de cacahuete por vía tópica durante 6 horas al día, todos los días, durante 28 días, sobre la piel dorsal afeitada, en dosis de 15, 150 y 1000 mg/kg de peso corporal/día, hasta el 10 % de la superficie corporal total. Tras 6 horas de exposición, se lavó la piel. Debido a un error técnico el día 2, los animales 28, 29 y 30 no fueron descontaminados y, en consecuencia, estuvieron expuestos durante 24 horas. A estos animales no se les administró la dosis el día 3 tras dicha exposición. El lugar de aplicación se mantuvo semiocluido.

Análisis estadísticos: Se analizaron los parámetros hematológicos, la química sanguínea y el peso de los órganos mediante un análisis de varianza unidireccional que incorporaba la prueba de Levene para la homogeneidad de la varianza. Se realizaron comparaciones por pares utilizando la prueba de Dunnett. Para los métodos no paramétricos, se utilizaron el ANOVA de Kruskal Wallis y la prueba U de Mann-Whitney.

No se produjeron muertes. No se detectaron signos clínicos observables de toxicidad. No se observaron reacciones dérmicas que pudieran atribuirse a la irritabilidad del material de ensayo. Con la dosis máxima, durante la semana 4, se observó una ligera disminución del aumento de peso corporal en los animales machos y hembras (m: 27 %; f: 22 %); el consumo de alimentos se redujo ligeramente en los machos (14 %). Estos efectos no alcanzaron significación estadística. No se observaron cambios relacionados con el tratamiento en los parámetros hematológicos y bioquímicos sanguíneos. Se observó un aumento estadísticamente significativo del peso relativo del hígado (13 %) a 1000 mg/kg de peso corporal/día en los machos. Los resultados de la necropsia no mostraron ninguna anomalía. Se observó una necrosis hepatocitaria focal mínima en un macho con la dosis máxima.

En conclusión, teniendo en cuenta la necrosis hepática focal mínima observada en un macho y la disminución del peso corporal a 1000 mg/kg de peso corporal/día, el NOAEL = 150 mg/kg de peso corporal/día.

Ref. Jones, L.J., Mullee, D., Brooks, P.N. (2002). Bifenox: Twenty-eight day repeated dose dermal toxicity study in the rat. Safepharm Laboratories Limited, 644/061. EC Directive 92/69/EC and OECD 410

13.8 Toxicidad crónica

13.8.1 Oral a largo plazo (2 años)

Con el fin de identificar los parámetros adversos tras la exposición crónica a la sustancia activa Bifenox en los órganos diana o las relaciones dosis-respuesta, se reevaluaron los estudios a largo plazo realizados en ratas o ratones. Dichos estudios ya se habían presentado en el contexto de la inclusión de la sustancia activa Bifenox en el anexo I *Council Directive 91/414/EEC*.

La exposición a largo plazo en ratas o ratones no reveló efectos significativos relacionados con la sustancia hasta los niveles máximos de dosis de 252 mg/kg de peso corporal/día para las ratas. Para los ratones, el NOAEL se fijó en 30 mg/kg de peso corporal/día, basándose en pequeños efectos sobre los parámetros hematológicos.

Los criterios de valoración se debatieron en la conclusión de la revisión por pares del Bifenox realizada por la EFSA y se corrigieron según los resultados del estudio original. Los efectos observados en ratas a 252 mg/kg de peso corporal/día se consideraron irrelevantes. Inicialmente, el NOAEL se fijó en 59 mg/kg de peso corporal/día, basándose en la reducción del aumento de peso corporal en el 6 % de las ratas macho y hembra. Sin embargo, este efecto no fue estadísticamente significativo.

- **Efecto objetivo/crítico:** Reducción de plaquetas y reticulocitos en el sacrificio terminal (ratones). Reducción del aumento de peso corporal y disminución del consumo de alimentos (ratas).
- **NOAEL relevante más bajo**:30 mg/kg pc/día, ratones de 2 años, 252 mg/kg pc/día, ratas de 2 años

- **Carcinogenicidad:** No es carcinógeno en ratas ni ratones hasta la dosis más alta probada. El Bifenox no es carcinógeno. Esta conclusión se basa en la ausencia de actividad

Los resultados de los estudios de toxicidad a largo plazo se resumen en la siguiente tabla:

Tipo de Prueba	Niveles de Dosis	Resultados	NOAEL	Ref.
Toxicidad oral / carcinogenicidad, 104 semanas, rata	500, 1580, 5000 ppm Corresponden a: - Machos: 18.9, 59, 188 mg/kg bw/d - Hembras: 24.6, 77, 252 mg/kg bw/d	Sin efectos adversos significativos. No es cancerígeno.	252 mg/kg bw/day	Ruckman S.A. et al., 1987
Carcinogenicidad, 24 meses, ratones	500, 200, 1000 ppm Corresponden a: - Machos: 7, 30, 147 mg/kg bw/d - Hembras: 9, 35, 179 mg/kg bw/d	Efectos leves en los parámetros hematológicos con la dosis más alta. No es carcinógeno.	30 mg/kg bw/day	Manus, 1982

Ref. Ruckman, S.A., Chambers, P.R., Haywood, R., Gopinath, Ch., Anderson, A., Crook, D. (1987). Bifenox potential tumorigenic and toxic effects in prolonged dietary administration to rats. OECD 453 (1981), EC Directive 87/302 Annex V B.33.

Ref. Manus, A.G. (1982). 24-Month Carcinogenicity study in mice Bifenox (MCTR-1-79). not fully conform to EEC 87/302 Annex V B.32 or OECD guideline 451 (1981).

13.9 Pruebas de Mutagenesis

Se presenta el estudio que determino el potencial del Bifenox técnico para inducir mutaciones genéticas en bacterias mediante un ensayo de mutación inversa con S. typhimurium y E. coli.

Según el método de incorporación directa en placa o el método de preincubación, las bacterias se exponen al elemento en estudio con y sin activación metabólica y se siembran en un medio selectivo. Tras un periodo de incubación adecuado, se pueden contar las colonias revertidas.

Se prueban al menos seis concentraciones diferentes del elemento de prueba con intervalos de aproximadamente medio log (es decir, √10) entre los puntos de prueba para una prueba inicial. Puede ser adecuado un espaciado más estrecho entre los niveles de dosis cuando se investiga la respuesta a la dosis. Para los compuestos de prueba solubles y no tóxicos, la concentración máxima de prueba es de 5 mg/placa o 5 µL/placa. Para validar la prueba, se prueban mutágenos de referencia en paralelo al elemento de prueba.

No se observaron efectos tóxicos del elemento de ensayo en ninguna de las cinco cepas de ensayo utilizadas hasta el grupo de dosis más alta evaluado con y sin activación metabólica en los experimentos I y II, excepto en la cepa de ensayo TA 100 en el experimento II (sin activación metabólica), en la que se observaron efectos tóxicos a una concentración de 1000 µg/placa y superiores. La reducción del número de reverbantes hasta un factor de mutación de 0,4 observada en el experimento II en la cepa de ensayo TA 1535 a una concentración de 100 µg/placa (sin activación metabólica) se consideró biológicamente irrelevante debido a la falta de una relación dosis-respuesta.

No se observaron aumentos biológicamente relevantes en el número de colonias revertantes de ninguna de las cinco cepas de ensayo tras el tratamiento con Bifenox técnico a ningún nivel de concentración, ni en presencia ni en ausencia de activación metabólica en los experimentos I y II. En la cepa de ensayo E. coli WP2 uvrA en el experimento I se observó un factor de mutación de 2,0 a una concentración de 316 µg/placa (sin activación metabólica). Sin embargo, el número correspondiente de colonias revertantes se encontraba dentro del rango de los datos históricos del control negativo, no se observó ninguna relación dosis-respuesta y el efecto no pudo reproducirse en el experimento II. Por lo tanto, se consideró que el efecto no era biológicamente relevante.

Los mutágenos de referencia indujeron un aumento claro de las colonias revertantes, lo que indica la validez del experimento.

En conclusión, se puede afirmar que durante la prueba de mutagenicidad descrita y en las condiciones experimentales descritas, el Bifenox técnico no provocó mutaciones genéticas por cambios en los pares de bases o desplazamientos del marco de lectura en el genoma de las cepas utilizadas en la prueba. Por lo tanto, se considera que el Bifenox técnico no es mutagénico en este ensayo de mutación inversa bacteriana.

Ref. Schereib, G. (2015). Reverse Mutation Assay using Bacteria (Salmonella typhimurium and Escherichia coli) with Bifenox technical. OECD 471, EC 440/2008 B. 13/14, EPA, OPPTS 870.5100, 712-C-98-247

Por otra parte, se presenta un ensayo in vitro con el objetivo de determinar el potencial del Bifenox técnico para inducir mutaciones genéticas en células V79 de hámster chino mediante un ensayo in vitro del HPRT-Locus.

En el experimento sin y con activación metabólica se cumplieron todos los criterios de validez. Los valores mutantes de los controles negativos se encuentran dentro del rango de datos históricos de la instalación de ensayo y las eficiencias de clonación de los controles negativos y de disolvente son > 50 %. Los controles positivos, DMBA y EMS, mostraron aumentos estadísticamente significativos en la frecuencia de mutantes, lo que demuestra tanto la sensibilidad como la validez de los sistemas de ensayo.

Un análisis estadístico mostró que algunas de las frecuencias mutantes aumentaron significativamente con respecto a las de los controles con disolvente. Estas frecuencias se encuentran fuera del rango de datos históricos de la instalación de ensayo (9-36 mutantes por 106 células). Teniendo en cuenta que la frecuencia de mutantes de la concentración más baja probada (0,25 µg/mL) fue de 45,7 mutantes por 106 células y, por lo tanto, se encuentra en el mismo rango que las frecuencias de mutantes de las concentraciones más altas probadas (10, 25 y 100 µg/mL) con 44,9 y 44,3 y 47,1 mutantes por 106 células, respectivamente, este ligero aumento de la frecuencia de mutantes y la significación estadística se considera que no es biológicamente relevante. Además, no se observó una relación dosis-respuesta.

La frecuencia mutante más alta se observó a una concentración de 50 µg/mL (38,92 mutantes por 106 células) con una supervivencia relativa del 98 %. Las frecuencias mutantes inducidas por el elemento de prueba no mostraron un aumento biológicamente relevante. Ninguna de las

frecuencias mutantes observadas presentó un aumento estadísticamente significativo con respecto a las de los controles con disolvente.

No se observó citotoxicidad en el experimento con activación metabólica, solo la dosis más alta en el experimento sin activación metabólica mostró una reducción de la supervivencia relativa y se consideró irrelevante.

En conclusión, se puede afirmar que durante la prueba de mutagenicidad descrita y en las condiciones experimentales descritas, el Bifenox técnico no causó mutaciones genéticas en el genoma de las células V79 de hámster chino. Por lo tanto, se considera que el Bifenox técnico no es mutagénico en este ensayo del locus HPRT.

Ref. Wallner, B. (2016). In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (HPRT-Locus) in Chinese Hamster V79 Cells with Bifenox technical. OECD 476, (EC) No 440/2008 B 17, OPPTS 870.5300.

13.10 Neurotoxicidad

El Bifenox no pertenece a grupos químicos conocidos por inducir neurotoxicidad, no se plantearon preocupaciones en los demás estudios generales y, por lo tanto, no se requiere ningún estudio. Bieler (2015a) justificó la no presentación de un estudio de neurotoxicidad con la sustancia activa Bifenox.

Ref. Bieler, C. (2015). Bifenox - Waiver for experimental vertebrate studies to assess neurotoxicity.

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

14.1 Toxicidad oral aguda en aves

El objetivo era evaluar el efecto de la exposición oral aguda al Bifenox sobre la supervivencia, el peso y el consumo de alimento de la codorniz común. Grupos de cinco codornices bobwhite adultas macho y cinco hembra (de aproximadamente 12 meses de edad) recibieron una dosis oral única de Bifenox en aceite de maíz a un nivel de 0 (control), 500, 1000 o 2000 mg a.s./kg de peso corporal. Se observó a los animales durante 14 días después de la administración para detectar signos

clínicos, cambios en el peso corporal, consumo de alimentos y mortalidad. Los animales fueron sacrificados al finalizar el estudio y todos los animales del grupo de control y del grupo de 2000 mg a.s./kg fueron sometidos a una necropsia macroscópica.

No se produjo mortalidad en ningún grupo de tratamiento. No se observaron signos clínicos de intoxicación y el peso corporal y el consumo de alimento no se vieron afectados por el Bifenox. No se observaron cambios en el examen post mortem. La DL50 oral aguda del Bifenox en la codorniz común supera los 2000 mg/kg de peso corporal. El nivel sin efecto observado (NOEL) es de 2000 mg/kg de peso corporal. No es posible calcular los valores de DL, ya que no se observaron efectos letales en ninguna de las dosis, incluida la más alta.

Ref. Gillham, A.M. (1999). Bifenox: acute oral toxicity (LD50) to bobwhite quail. RNP 597/984140. US EPA FIFRA guideline 71-1

14.2 Toxicidad agua en organismos acuáticos

14.2.1 Toxicidad aguda en peces

Se investigó la toxicidad aguda del bifenox en truchas arcoíris en condiciones dinámicas durante 96 horas. Las truchas arcoíris se expusieron a concentraciones nominales de 0,10, 0,18, 0,32, 0,56 y 1,0 mg/l en un ensayo de flujo continuo. Se establecieron un control sin adición de ningún otro compuesto y un control con disolvente.

Se observó que la media global de las concentraciones de ensayo medidas a partir del análisis superaba el 80 % del valor nominal requerido y que la desviación no era superior al 20 %, por lo que se consideró justificable calcular los valores de CL50 únicamente en términos de concentraciones nominales.

No se produjeron muertes con concentraciones de ensayo de 0,32 mg/l e inferiores. En el grupo de 0,56 mg/l se observó una mortalidad del 20 % después de 96 horas. A 1,0 mg/l, la mortalidad fue del 100 % en las 48 horas de observación. Se registró un comportamiento anormal en la natación a 0,32 mg/l (96 h), a 0,56 mg/l (48 h a 96 h) y a 1,0 mg/l (6 h y 24 h). Se observó pérdida de equilibrio en los peces a 0,56 mg/l (48 h a 96 h) y a 1,0 mg/l (24 h).

La CL50 (96 h) del bifenox para la trucha arcoíris se determinó en 0,67 mg/l. No se produjeron muertes a concentraciones de ensayo de 0,32 mg/l e inferiores. El NOEC fue de 0,18 mg/l.

Ref. Handley, J.W., Wetton, P.M., Bartlett, A.J. (1993). The acute toxicity of Bifenox to rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). 282/388 OECD 203.

14.2.2 Toxicidad aguda en Daphnia magna

Se investigó la toxicidad aguda del Bifenox en Daphnia magna en condiciones dinámicas durante 48 horas. Las concentraciones nominales de ensayo del Bifenox, disuelto principalmente en acetona, fueron de 0,062, 0,12, 0,25, 0,50 y 1,0 mg/l. Se establecieron un control sin adición de ningún otro compuesto y un control con disolvente. Las concentraciones de bifenox en las soluciones de ensayo fueron, en promedio, de 0,018, 0,035, 0,074, 0,16 y 0,35 mg/l. Debido a la degradación del bifenox, la evaluación de los resultados se refiere a las concentraciones medias medidas.

La CE50 (48 h) del bifenox para Daphnia magna, basada en las concentraciones medidas, se calculó en > 0,66 mg/l, incluso superior al rango de concentraciones de ensayo y superando la solubilidad del bifenox. La CE 0h con respecto a la anomalía del comportamiento en este estudio fue de 0,018 mg/l.

Ref. Surprenant (1985). Acute toxicity of Bifenox to Daphnia magna under flow-through conditions. US-EPA, Methods for acute tests with fish, macroinvertebrates and amphibians (1975)

14.2.3 Efectos en el crecimiento de algas

La toxicidad del bifenox para el alga de agua dulce Scenedesmus subspicatus en condiciones estáticas se determinó durante un período de exposición de 72 horas y un período de recuperación posterior en medio no tratado de hasta 6 días. Se expusieron subcultivos de S. subspicatus con una densidad celular inicial de 2,0 a 2,1 × 104 células/ml a concentraciones nominales de 0,25, 1,0 y 1,5 µg a.s./L de bifenox disuelto en dimetilformamida (3 réplicas por concentración de ensayo). Se analizaron en paralelo un control sin adición de ningún compuesto (6 réplicas) y un control de disolvente (3 réplicas). Al inicio de la prueba, las concentraciones medidas de bifenox eran comparables a los valores nominales (93 a 104 %). Al finalizar la prueba, las concentraciones de bifenox se redujeron al

60, 84 y 93 % en comparación con los valores nominales. La exposición de Scenedesmus subspicatus al bifenox durante 72 horas dio lugar a una inhibición considerable del crecimiento a concentraciones entre 0,25 y 1,5 µg a.s./L. Durante el período de recuperación se demostró que esta inhibición es solo transitoria y reversible. Se observó una recuperación completa en un plazo de 3 a 6 días y en todas las concentraciones probadas.

Los valores EC10, EC20, EC50 y NOEC recalculados a partir de este estudio se resumen a continuación:

ErC10 = 0,240 µg de bifenox/L
ErC20 = 0,291 µg de bifenox/L
ErC50 = 0,420 µg de bifenox/L
NOEC < 0,250 µg de bifenox/L

En conclusión, la exposición de Scenedesmus subspicatus al bifenox durante 72 horas provocó una inhibición considerable del crecimiento a concentraciones comprendidas entre 0,25 y 1,5 µg a.s./L. Durante el período de recuperación se demostró que esta inhibición es solo transitoria y reversible. Se observó una recuperación completa en un plazo de 3 a 6 días y en todas las concentraciones probadas.

Ref. Odin-Feurtet, M. (1998). Technical Bifenox freshwater algal growth inhibition study and recovery phase (Scenedesmus subspicatus). SA 98087. OECD 201.

14.3 Toxicidad aguda en abejas

Se evaluó la toxicidad aguda del Bifenox para las abejas melíferas tras la exposición oral y por contacto. Para las pruebas de toxicidad oral, se proporcionó como alimento miel pura o miel tratada con bifenox o dimetoato (estándar tóxico). La cantidad de bifenox mezclada con la miel correspondía a 200 µg/abeja. Para la prueba de toxicidad por contacto, se trató a las abejas individualmente con bifenox disuelto en acetona a 200 µg a.s./abeja o con agua desionizada, acetona o dimetoato mediante aplicación tópica en el tórax.

Tras la exposición oral, no se observó mortalidad relacionada con la sustancia ni efectos subletales significativos tras la ingestión de bifenox. Tras la exposición por contacto, no se observó mortalidad ni

comportamientos anormales significativos en ningún grupo de tratamiento.

Por lo tanto, la DL50 para la exposición oral y por contacto es > 200 µg/abeja y la NOEC es 200 µg/abeja.

Ref. Engelhard, E.K. (1998). Bifenox: A laboratory oral and contact toxicity test with the honeybee, Apis mellifera. 603491, 98-063-1013. EPPO Guideline 170.

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

15.1 Residualidad, degradabilidad y persistencia

Se determinó el comportamiento de la residualidad del bifenox en cinco lugares de la UE (norte de Alemania, norte de Francia, sur de Francia, España y sur de Alemania) tras una aplicación de FOX (bifenox 480 g/l) sobre suelo desnudo. Las vidas medias de persistencia utilizando la cinética de mejor ajuste oscilaron entre 8,8 y 51 días para el bifenox y entre 60,8 y 110 días para el ácido bifenox.

Ref. Gezahegne, W. (2016). Field soil dissipation study with one autumn application of FOX (AG-B2-480 SC) a formulated product containing Bifenox on 3 sites in north Europe and 2 sites in south Europe in 2014-2015. S14-04459, R-90017806

El bifenox presente en el suelo se degrada principalmente mediante la desmetilación del grupo éster metílico, lo que da lugar a la formación de ácido bifenox. Se observó que el ácido bifenox alcanzaba su máximo nivel el día 14, con un 63,8 % de AR (marcador clorofenilo) y un 60,87 % de AR (marcador nitrofenilo), y disminuía hasta aproximadamente un 27 % de AR al final del estudio, formando residuos ligados y CO2. Como metabolitos menores, el aminobifenox y el ácido aminobifenox alcanzaron niveles máximos del 1,15 % AR (día 2) y del 0,84 % AR (día 90), respectivamente, sin diferencias notables entre las etiquetas.

El Bifenox se degradó con una vida media de primer orden de 37 días. Se determinó que el DT90 era de 123 días. Los valores DT50 y DT90 de primer orden para el metabolito principal, el ácido bifenox, fueron de 99 y 328 días, respectivamente.

Ref. Simmonds, M.B., Burr, C.M. (2000). Bifenox rate of aerobic degradation in three soil types at 20°C and in one soil type at 10°C. 15747, 202232.

Se investigó la adsorción/desorción del Bifenox en siete suelos mediante experimentos satisfactorios de adsorción por lotes. Los valores calculados de Kfoc de adsorción variaron entre 500 y 23 000 ml/g (media de 7143 ml/g) (1/n 0,77-1,1, media de 0,96). No se observó ninguna correlación entre la adsorción y el pH.

Ref. EFSA Scientific Report (2007). Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance Bifenox.

15.2 Hidrolisis

Se determinó la constante de velocidad de hidrólisis de primer orden correspondiente, equivalente a un DT50 de 265 días y 4 días a pH 7 y 9, respectivamente.

Ref. Crowe, A. (2000). [14C]-Bifenox: Hydrolysis under laboratory conditions at pH 4, 5, 7 and 9. RNP 636/002253, 202529. US EPA Guideline 161-1

15.3 Fotolisis

La constante de velocidad de fotólisis directa del Bifenox se determinó utilizando un modelo cinético de primer orden simple (SFO) (KinGUI versión 1.1). Los valores DT50 fueron 63,4, 80,3, 22,9 y 43,9 horas.

Ref. Crowe, A. (2000). Bifenox: Aqueous photolysis. RNP 635/003750, C010536

16. Precauciones de uso.

A continuación, se presentan las precauciones de uso a tener en cuenta con el uso de producto:

- No comer, beber ni fumar durante las operaciones de mezcla y aplicación.
- No aspirar las gotas de aspersión durante la aplicación
- Conservar el producto en el envase original, bien cerrado y etiquetado
- Realizar la aplicación siguiendo la dirección del viento en horas de baja insolación y viento.

- Utilizar ropa protectora, guantes, botas y máscara durante el manipuleo y aplicación y para re-ingresar al area tratada en las primeras 48 horas.
- Después de usar el producto báñese con abundante agua y jabón, cámbiese y lave la ropa contamianda.
- No almacenar ni transportar con productos alimenticios, medicinas, bebidas y/o forrajes.
- No contaminar lagos, ríos, estanques o arroyos con los desechos y envases vacíos.
- No contaminar las fuentes de agua con los restos de la aplicación y sobrantes.
- El aplicador deberá emplear todas las medidas para controlar la deriva
- En caso de derrame absorber el producto con arena u otro material inerte y depositarlo en el sitio destinado por las autoridades locales para este fin.

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

Teniendo en cuenta la capacitación brindada por el Instituto Nacional de la Salud-INS denominada “Evaluación de los Elementos de Protección Personal Propuestos en los Dosieres Técnicos V2” realizada en el 2023, se usó el aplicativo OPEX de la EFSA (https://r4eu.efsa.europa.eu/). Esta herramienta se desarrolló para proporcionar estimaciones de la exposición no alimentaria (para operadores, trabajadores, residentes y transeúntes) relacionada con el uso de productos fitosanitarios, lo que permite llegar a una conclusión sobre la evaluación del riesgo no alimentario de estos productos. Se ha desarrollado basándose en los siguientes documentos de orientación de la EFSA:

- EFSA (European Food Safety Authority), Buist H, Craig P, Dewhurst I, Hougaard Bennekou S, Kneuer C, Machera K, Pieper C, Court Marques D, Guillot G, Ruffo F and Chiusolo A, 2017. Guidance on dermal absorption. EFSA Journal 2017;15(6):4873, 60 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4873
- EFSA (European Food Safety Authority), Charistou A, Coja T, Craig P, Hamey P, Martin S, Sanvido O, Chiusolo A, Colas M and Istace F, 2022. Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment of plant protection products. EFSA Journal 2022;20(1):7032, 134 pp. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7032

Se realizo el ingreso de los datos toxicológicos relevantes del ingrediente activo, escenarios de aplicación como: dosis propuestas, cultivo y tipo de aplicación a partir del protocolo de eficacia propuesto.

Product

Product name : Sonavio

Formulation type : Soluble concentrates, emulsifiable concentrate, etc.

Water soluble bags : No

Product category : herbicide

Active Substances

Name of active substance	AOEL [mg/kg bw per day]	AAOEL [mg/kg bw]	Vapour pressure [Pa]	Oral absorption [%]	Inhalation absorption [%]	Molecular weight of the active substance [g/mol]	Experimental vapour concentration [mg/m³]	Concentration of active substance in product [g a.s./l or kg]	Dermal absorption [%]
Bifenox	0.125	0.125	0.001	100	100			480	4

Application Scenarios

Use	Crops	Max. application rate of the product [l or kg/ha]	Unit	Max. no. of applications	Interval between multiple applications [days]	Min. volume water [l/ha]	Max. volume water [l/ha]	Indoor/ outdoor	Application method	Type of cultivation	Application technique	Re-entry activity	Re-entry activity TSF	Buffer strip [m]	Drift reduction [%]
Use 1	Field crops	1.5	l/ha	1		140	200	Outdoor	Downward spraying	normal	Vehicle-mounted	Inspection, irrigation		10	0

Una vez se ingresen los datos, el aplicativo proporciona las estimaciones de los datos de exposición bajo la siguiente leyenda:

Legend

- Safe use with workwear
- Safe use with PPE/RPE
- No safe use
- No data to calculate the exposure for this scenario

A continuación, se presentan los datos obtenidos:

Short term (% AOEL) and Acute (% AAOEL) exposure

Mixing & Loading	Application	Short term	Acute
		Bifenox	Bifenox
		normal & Vehicle-mounted	normal & Vehicle-mounted
		128	746
		81.6	402
		5.3	54

Teniendo en cuenta lo anterior, se establece la necesidad de uso PPE (Elementos de Protección Personal) como como guantes, cascos y gafas protectoras, que se utilizan para prevenir lesiones causadas por peligros físicos y RPE (Elementos de Protección Respiratoria) como respiradores y máscaras que filtran partículas, gases y vapores nocivos.

Finalmente, desde ADAMA se propone que durante la aplicación o manipulación de SONAVIO SC o BIFENOX 480 SC se debe utilizar equipo de protección individual el cual está compuesto de los siguientes elementos:

Zona a proteger		**Equipo**	**característica técnica**
Ojos		Gafas de seguridad, espectáculos (goggles) ó mascara facial	Brindan protección lateral a los ojos. Adicionalmente los goggles tienen ventilación indirecta y se sellan firmemente a la cara
Sistema respiratorio		Respirador con cartucho para remover vapores orgánicos con un prefiltros para plaguicidas	Resistente a vapores orgánicos.
Piel	Manos	Guantes resistentes a químicos	Material: cualquiera de las siguientes opciones: Barrera laminada, nitrilo (caucho sintético)≥ 14 mils, neopreno (caucho sintético) ≥ 14 o Viton® ≥ 14 mils
	Cuerpo	Mono (coverall) + Polo de mangas y pantalón largos (durante la aplicación del producto)	Material del mono: tela tejida o plástico
		Delantal resistente a químicos (cuando se realice, limpieza del equipo, mezcla o se cargue el plaguicida)	Material: cualquiera de las siguientes opciones: Barrera laminada, nitrilo (caucho sintético)≥ 14 mils, neopreno (caucho sintético) ≥ 14 o Viton® ≥ 14 mils
	Pies	Medias + Zapatos, Botas o cobertores de zapatos resistentes a químicos	Material: cualquiera de las siguientes opciones: Barrera laminada, nitrilo

			(caucho sintético)≥ 14 mils, neopreno (caucho sintético) ≥ 14 o Viton® ≥ 14 mils

18. Tratamiento y disposición de desechos y residuos.

Los residuos generados por la aplicación se pueden dividir en dos: residuos líquidos del plaguicida y elementos personales contaminados, y envases vacíos del producto.

Respecto a los residuos líquidos de los plaguicidas se propone usar la disposición final por celda de seguridad a de proveedores autorizados con su respectiva licencia ambiental. Este proceso de celda de seguridad cuenta con 5 pretratamientos antes del macro encapsulamiento. Los pretratamientos se realizan en 5 piscinas con una capa impermeabilizante de geomembrana de 60 mills; protección de la geomembrana con geotextil 2400 NT paredes con malla electrosoldada y concreto reforzado de 3000 psi.

A continuación, se presenta una descripción breve de los 5 pretratamientos:

1. Solidificación. Se emplea generalmente para residuos de naturaleza líquida y semisólida con porcentaje de humedad superior al 50%, residuos líquidos y/o semisólidos con contenido de COV'S inferior a 10000 mg/L y a residuos líquidos y/o semisólidos de carácter inflamable. El material solidificante generalmente es el suelo de excavación propio de la zona, el cual contiene porcentajes de arcillas, limo y arena, este material debe ser previamente tamizado para mayor adsorción y absorción. De igual forma, se puede utilizar otro agente que proporcione cualidades de atrapamiento como es la cal, el cemento, entre otros.

2. Estabilización. Proceso que utiliza aditivos (reactivos) para reducir la naturaleza peligrosa de un residuo, transformando el residuo y sus constituyentes peligrosos en un bloque.

3. Neutralización. Se utiliza para modificar el pH del residuo dependiendo de su naturaleza y de los límites internos (7 und – 11 und de pH), Para ello se utiliza cal (óxido de calcio, lo más pura que se pueda obtener en el mercado, ya que disminuye volumen en celda) para aumentar el pH o ácido bórico para disminuir esta propiedad, en solución acuosa o no, de acuerdo con el tipo de residuo.

4. Precipitación/Sedimentación. Se utiliza para estabilizar residuos con metales pesados en forma de iones como un hidróxido metálico.

5. Reducción/Oxidación Química. La reducción es el proceso mediante el cual se reduce (detoxifica) el Cromo hexavalente (Cr VI) a Cromo trivalente (Cr III) utilizando agentes reductores (Patente Oxymate). El Cromo trivalente tiene una menor solubilidad y toxicidad que el cromo hexavalente. La Oxidación es el proceso de reacción química en el cual uno o más electrones son transferidos desde el compuesto que está siendo oxidado hasta el compuesto que produce la transferencia, conocido como agente oxidante.

Finalmente, se realiza el macroencapsulamiento, por el cual los constituyentes de los residuos peligrosos quedan atrapados físicamente en una matriz estructural de mayor tamaño. Se utiliza el cemento Pórtland como agente aglomerante, ya que es un material de fácil utilización, tiene un bajo costo, se pueden tratar con él efectivamente residuos con características ácidas dado su carácter alcalino y adicionalmente porque ofrece además de una encapsulación física, una fijación química mediante la inmovilización de iones metálicos de los residuos.

Ref. Corporación Autónoma Regional del Atlántico -CRA (2020). Resolución No. 182 por la cual se modifica la licencia ambiental a la sociedad empresa Tecnologías Ambientales De Colombia S.A E.S.P. TECNIAMSA.

Respecto a los envases posconsumo del producto, se debe realizar un procedimiento previo el cual se capacita a los agricultores y aplicadores para que durante la aplicación los envases vacíos deben ser totalmente escurridos en el momento de agotar su contenido (no después), para ello deberán mantenerse en posición de descarga no menos de 30 segundos. Hasta que se agote su contenido. Esto se videncia por un goteo espaciado. Para proceder al Triple Lavado, se deberá llenar el envase vacío con agua, aproximadamente con una cuarta parte de su volumen total (Primer paso), se ajustará el tapón y se agitará enérgicamente (Segundo paso). El agua proveniente de esta limpieza se agregará al tanque de la pulverizadora para ser utilizado en la tarea fitosanitaria prevista (Tercer paso). Esta operación deberá repetirse por lo menos dos veces más.

Después de la aplicación, una vez finalizada la tarea de aplicación en el campo, se inutilizarán los envases vacíos haciéndoles varias perforaciones en el fondo con un elemento punzante y se almacenarán en un depósito transitorio hasta su posterior eliminación. El depósito transitorio deberá estar ubicado en un sector aislado del campo, muy bien delimitado e identificado, cubierto, bien

ventilado y al resguardo de los factores climáticos. Solamente deberá tener acceso el personal capacitado, no pudiendo hacerlo niños ni animales domésticos. No almacenar los envases vacíos en pozos o basureros abiertos, ya que son una fuente potencial de contaminación ambiental y evitar que las personas estén en contacto con estos residuos.

Una vez realizado estos pasos previos, el operador logístico “Programa CampoLimpio”, realiza la recolección, transporte y disposición de envases (a través de terceros). La disposición final se puede clasificar en:

1. **Reciclaje/Transformación.** Es el proceso por el cual se elabora madera plástica para la creación de estibas, bancas, puntos ecológicos, entre otros. Este proceso contempla:

    - Proceso de aglutinado. Para este proceso se toma el plástico y es llevado a una picadora para disminuir su tamaño luego se pasa a la aglutinadora, donde por medio de un sistema mecánico; se genera intercambio de calor provocando la transformación del material y la evaporación de la humedad, queda como resultado material en forma de crispeta, los cuales son almacenados en costales de 40 kg para ser llevadas al proceso de elaboración de madera plástica.

    - Proceso de elaboración de madera plástica. Se alimenta la maquina extrusora con el material aglutinado y mediante calor se moldea el material, el cual es ingresado a la zona de enfriamiento en un tanque con agua de capacidad de 1000 lts, en el cual funciona un sistema de recirculación conformado por una abomba de pulgada que sube el agua a un tanque elevado de 100 lts, que cuenta con sistema de enfriamiento (nevera)

2. **Aprovechamiento energético.** El proceso consta de tres cámaras, la cámara de combustión, en donde ingresan los residuos, la segunda es la cámara de oxidación y la tercera es la cámara de postcombustión.

- Recepcion de la materia prima: Para dar inicio al proceso se dirige la materia prima preparada (Combustible Derivado de Residuo -CDR) proveniente del área de destrucción mecanica por medio de bandas hasta el sistema de alimentación del equipo.

- Combustión de materia prima: La materia prima (CDR), se trasporta por medio de una parrilla viajera a través de una cámara de combustión lo cual es precalentada por medio de dos (02) quemadores a combustible

líquido o gaseoso, hasta una temperatura de 850°C. En cuanto al sistema de termo destrucción llega a esta temperatura, se da el ingreso a los residuos, esto con el fin de que los residuos ingresen a una temperatura en la cual puedan reaccionar completamente con el aire de oxigenación y se minimice lo formación de monóxido de carbono (CO) en los gases de salida.

- Poscombustión: Esta mantendrá una temperatura constante de 1200 ºC por medio de dos quemadores que operan con combustible líquido y uno permanencia mínima de gases de 2,0 segundos. Los gases obtenidos de este proceso son conducidos a una caldera pirotubular donde se realiza el intercambio energético.

Ref. Establecimiento Publico Ambiental de Cartagena -EPA (2018). Resolución No. 191 por la cual se modifica la licencia ambiental a la sociedad empresa INDUSTRIAS AMBIENTAL S.A.S.

19. Forma de eliminación de los cultivos tratados.

No se han requerido medidas específicas. La aplicación del producto, siguiendo las recomendaciones e instrucciones dadas por el fabricante, asegura un nivel de residuos por debajo de los límites máximos permitidos. De ser solicitado por la autoridad correspondiente, se procederá con la metodología de celda de seguridad como método de eliminación o disposición final (indicaciones dispuestas en la sección 18 tratamiento y disposición de desechos y residuos).

20. Recomendaciones para el médico y tratamientos

En caso de ingestión	Llame inmediatamente a un centro de control de envenenamiento a un médico. No provoque el vómito a menos que se lo indique un centro de control de envenenamiento o un médico. No le dé ningún líquido a la persona. No le dé nada por la boca a una persona inconsciente.
En caso de contacto con la piel o con la ropa	Quítese la ropa contaminada. Enjuague la piel inmediatamente con abundante agua durante 15 a 20 minutos.

	Llame a un centro de control de envenenamiento o a un médico para obtener consejos sobre el tratamiento.
En los ojos	Mantenga el ojo abierto y enjuague lenta y suavemente con agua durante 15 a 20 minutos. Quítese los lentes de contacto, si los tiene, después de los primeros 5 minutos, luego continúe enjuagando los ojos. Llame a un centro de control de envenenamiento o a un médico para obtener consejos sobre el tratamiento.
Si se inhala	Mueva a la persona al aire libre. Si la persona no respira, llame al número d emergencias del país o a una ambulancia y luego administre respiración artificial, preferiblemente boca a boca si es posible. Llame a un centro de control de intoxicaciones a un médico para obtener más consejos sobre el tratamiento.

En caso de vómitos, diarrea y dolores de cabeza después de la exposición directa al producto como se indica arriba en “Tratamiento de primeros auxilios”, comuníquese con el médico inmediatamente y con el centro local de envenenamiento.

21. Información Adicional. Producto formulado

Toxicología Del Producto Formulado

A continuación, se presenta un resumen de los estudios toxicológicos del producto formulado los cuales serán presentados en la solicitud del Dictamen Técnico Toxicológico ante el Instituto Nacional de la Salud.

Estudio	Especies	Resultados	Referencias
Toxicidad Aguda Oral *Certificado GLP OECD 401 & EC B.1*	Rata	DL_{50} > 5004 mg/kg bw	Guillot, 1992
Acute percutaneous toxicity *Certificado GLP, OECD 402 & EC B.3*	Rata	DL_{50} >2004 mg/kg bw	Guillot, 1992

Acute inhalation toxicity *Certificado GLP, US EPA FIFRA §81-3 (1982), equivalente a OECD 403*	Rata	CL_{50} > 1.43 mg/l air	Terrill, 1985
Irritación cutánea *Certificado GLP, OECD 404 & EC B.4*	Conejo	No irritante	Guillot, 1992
Irritación ocular *Certificado GLP*, *OECD 405 & EC B.5*	Conejo	No irritante	Guillot, 1992
Sensibilización Dérmica *Certificado GLP*, *OECD 406 & EC B.6*	Cobayo	No sensibilizante	Chevalier, 2004

Ref. Guillot, (1992). Test to evaluate the acute toxicity following a single oral administration (LD 50) in the rat.

Ref. Guillot, (1992). Test to evaluate the acute toxicity following a single cutaneous application (LD 50) in the rat.

Ref. Terril, (1985) An acute inhalation toxicity study on modown 4f in the rat.

Ref. Guillot, (1992). Test to evaluate the acute primary cutaneous irritation and corrosivity, in the rabbit.

Ref. Guillot, (1992). Test to evaluate the acute ocular irritation and corrosivity, in the rabbit.

Ref. Chevalier, (2004). Examination of FOX, Bifenox formulation SC, in the skin sensitisation test in giunea pigs according to Magnusson and Kligman (maximisation test)