MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Radicado No.: 202642400809402

Destinatario: GRUPO GESTOR DE CANALES
Remitente: Adriana Arango Lee
Fecha: 03-marzo-2026 04:19:22
Folios: 1 Anexos: 4
Consulte su trámite en:
https://controldoc.minsalud.gov.co/ControlDocPQR/Consulta
COD Verificación: 3BAZH

DERECHO DE PETICIÓN

3 de Marzo de 2026

Señores
MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
Bogotá, D.C.

ASUNTO: Solicitud Permiso de experimentación de PQUA - Vayego Care

Estamos enviando la información correspondiente para la solicitud Permiso de experimentación de PQUA - Vayego Care

Cordialmente,

Adriana Arango Lee
No. Documento: 32288229
No. Contacto: 3162331987
No. Contacto Aux: 3162331987
Dirección: Ak 45 123-60 Torre Sapiencia Piso 6
Correo: adriana.arango@bayer.com

País: COLOMBIA
Departamento: BOGOTÁ D.C.
Ciudad: BOGOTA D.C.

Docusign Envelope ID: 05FB5545-40BE-42DC-8293-0D4DD45007F0

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL	PROCESO	GESTIÓN DE LAS INTERVENCIONES INDIVIDUALES Y COLECTIVAS PARA LA PROMOCIÓN DE LA SALUD Y PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD	Código	GIPF01
	FORMATO	Solicitud de permiso para experimentación de plaguicidas	Versión	01

Con base legal en el artículo 11 de la Decisión 804 de 2015 de la Norma Andina para el Registro y Control de Plaguicidas Químicos de Uso Agrícola.

CAMPO PARA RADICACIÓN DE LA SOLICITUD POR PARTE DEL MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

DATOS DEL SOLICITANTE					
Nombre o Razón Social	BAYER S. A				
C.C. ☐ C.E ☐ NIT ☐	No.	860001942-8			
Dirección de notificación	AK 45 123-60 PISO 5	Departamento	Cundinamarca	Ciudad	Bogotá
Correo electrónico	notificacioneslegales@bayer.com / Bayer_RegulatorioCrop_Col@bayer.com	Teléfono	3162331987	Fax	

DATOS DEL PRODUCTO PLAGUICIDA	
Nombre	VAYEGO ® CARE
Presentación	Litros

	INFORMACIÓN REQUERIDA	LISTA DE VERIFICACIÓN			
		PARA EL SOLICITANTE		PARA EL MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL	
1	Nombre, dirección e identidad del solicitante del permiso	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
2	Nombre, dirección y datos de identificación del fabricante, formulador o importador.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
3	Nombre del producto, si lo hubiera.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
4	Nombre común del plaguicida.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
5	Nombre químico.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
6	Formula estructural.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
7	Composición química: ingredientes activos y aditivos (descripción y contenido).	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
8	Características físicas y químicas.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
9	Tipo de formulación.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
10	Cantidad de producto requerido o a importarse.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
11	Protocolo de ensayo de eficacia, de conformidad con lo dispuesto en el Manual Técnico.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
12	Indicaciones sobre toxicidad aguda oral, dermal e inhalatoria, toxicidad subcrónica de 90 días y toxicidad crónica y pruebas de mutagénesis, mínimo 2, Neurotixicidad cuando fuere aplicable.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
13	Información sobre ecotoxicidad del producto, toxicidad aguda en aves, organismos acuáticos y abejas.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
14	Información sobre estudios básicos de residualidad, degradabilidad y persistencia.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
15	Precauciones de uso.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
16	Elementos de protección para el manejo y controles de salud de los aplicadores.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
17	Tratamiento y disposición de desechos y residuos.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
18	Forma de eliminación de los cultivos tratados.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐
19	Recomendaciones para el médico y tratamientos.	Si x	No ☐	Si ☐	No ☐

Docusign Envelope ID: 05FB5545-40BE-42DC-8293-0D4DD45007F0

OBSERVACIONES DE VALIDACIÓN DE LA SUBDIRECCIÓN DE SALUD AMBIENTAL:

NOMBRE DE SERVIDOR PUBLICO DEL MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL QUE VERIFICÓ Y VALIDÓ LA INFORMACIÓN	CARGO	FIRMA

NOMBRE Y FIRMA DEL SOLICITANTE

Nombre: Carlos Patiño Echeverri
C.C No: 79.945.824

Firma: DocuSigned by: D215F7B6C1CD401...

Fecha de solicitud	03	03	2026	Numero de folios anexados	202

Título del Documento

PERMISO DE EXPERIMENTACION DEL PRODUCTO VAYEGO ®CARE SC 360. INGREDIENTE ACTIVO TETRANILIPROLE + SPIROTETRAMAT SC 120+ 240

País

COLOMBIA

Molécula(s)/Contenido

Ingrediente activo

TETRANILIPROLE + SPIROTETRAMAT SC 120+ 240

Requerimientos

Decisión 436 de 1998 - Art. 14°

Comunidad Andina de Naciones (COLOMBIA)

Fecha de presentación

Marzo de 2026

Autor(es)/Entidad legal

Asuntos Regulatorios Bayer S.A.

BAYER S.A.
Ak 45 123- 60. Edificio Sapiencia- Piso 6
Bogotá-Colombia

Declaración de Propiedad

Este documento, los datos contenidos en él y derechos de copia aquí indicados son de propiedad de Bayer S.A. (división Bayer CropScience). Ninguna parte de este documento o de cualquier información contenida aquí puede ser dada a conocer a ninguna tercera parte sin la autorización previa por escrito de Bayer S.A.

Declaración de Confidencialidad

Este documento es confidencial. Ninguna parte de este documento o de cualquier información contenida aquí puede ser dada a conocer a ninguna tercera parte sin la autorización previa por escrito de Bayer S.A.

INFORMACIÓN REQUERIDA DE ACUERDO AL ARTÍCULO 14° DE LA DECISIÓN ANDINA 436 (1998)

A. NOMBRE, DIRECCIÓN E IDENTIDAD DEL SOLICITANTE

Bayer S.A
AK 45 # 123-60 Torre Sapiencia Piso 6
Teléfono celular: 3162331987
Persona contacto: Adriana Arango Lee
Correo electrónico: Adriana.arango@bayer.com

B. NOMBRE, DIRECCIÓN Y DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL FABRICANTE, FORMULADOR O IMPORTADOR

Bayer S.A
AK 45 # 123-60 Torre Sapiencia Piso 6
Teléfono celular: 3162331987
Persona contacto: Adriana Arango Lee
Correo electrónico: Adriana.arango@bayer.com

C. NOMBRE DEL PRODUCTO (SI LO HUBIERA)

Vayego ®Care

D. NOMBRE COMÚN DEL PLAGUICIDA.

Spiroetramat + Tetraniliprole

E. NOMBRE QUÍMICO:

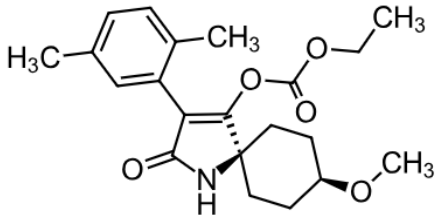
Spirotetramat:
cis-4-(ethoxycarbonyloxy)-8-methoxy-3-(2,5-xylyl)-1-azaspiro[4.5]dec-3-en-2-one

Tetraniliprole

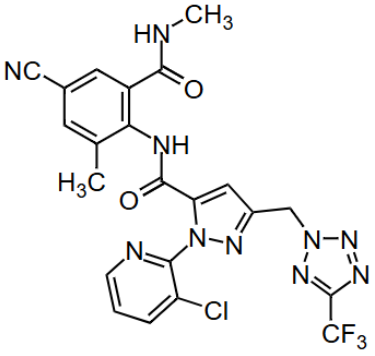
1-(3-chloro-2-pyridyl)-4’-cyano-2’-methyl-6’-(methylcarbamoyl)-3-([5-(trifluoromethyl)-2H-tetrazol-2-yl]methyl)-1H-pyrazole-5-carboxanilide

F. FÓRMULA ESTRUCTURAL:

Spirotetramat



Tetraniliprole



G. COMPOSICIÓN QUÍMICA:

Ingrediente Activo

Spirotetramat ..... 240 g/L

Tetraniliprole ..... 120 g/L

Ingrediente aditivo ..... csp 1 litro

Certificado analítico de composición, puede ser presentado para revisión por parte de la autoridad por considerar nuestra compañía que esta información es un secreto industrial y tiene carácter **"CONFIDENCIAL"**

H. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL PRODUCTO FORMULADO

Aspecto:

Estado físico
Liquido
M-678742-02-1

Color
Blanco
M-678742-02-1

Olor
Sin olor
M-678742-02-1

Estabilidad en el almacenamiento (respecto de su composición y a las propiedades físicas relaci...
En general, se encontró que la formulación spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240 + 120 g/L) era estable durante el período de prueba de 14 días a 54 °C en HDPE utilizado como material de embalaje.
M-678742-02-1

Densidad relativa
aprox. 1,11 g/cm³ (20 °C)

Inflamabilidad
>98ºC

pH
4,0 - 4,5 (100 %) (23 °C)

Explosividad

No explosivo
M-676849-01-1

Propiedades físicas del producto formulado, relacionadas con su uso

Humedad y humectabilidad (para los polvos dispersables)

No aplica

Persistencia de espuma (para los formulados que se aplican en el agua)

Persistent foaming CIPAC MT 47.3	0.2 % w/w in CIPAC standard water D	
foam after 10 s	43 mL	42 mL
foam after 1 min	7 mL	4 mL
foam after 3 min	5 mL	0 mL
foam after 12 min	1 mL	0 mL

Suspensibilidad para los polvos dispersables y los concentrados en suspensión

No aplica

Análisis granulométricos en húmedo/tenor de polvo (para los polvos dispersables y los concentr...

No aplica

Análisis granulométricos en seco (para gránulos y polvos)

No aplica

Estabilidad de la emulsión (para los concentrados emulsionables)

No aplica

Corrosividad

Incompatibilidad conocida con otros productos (Ej.: fitosanitarios y fertilizantes)

Ninguna conocida. Preparado y/o aplicado de acuerdo con las instrucciones Vayego ® Care es compatible con la mayoría de los productos de uso agrícola y no existen restricciones en su uso conocidas hasta la fecha. Las mezclas con medios extremadamente ácidos o alcalinos deben evitarse. Se recomienda antes de

efectuar las mezclas, hacer pruebas de compatibilidad con el agroquímico con el que se desea mezclar

Densidad a 20°C en g/ml (para formulaciones líquidas)

aprox. 1,11 g/cm³ (20 °C)

Punto de inflamación (aceites y soluciones)

423 °C

M-676849-01-1

Viscosidad (para suspensiones y emulsiones)

Viscosity CIPAC MT 192 OECD 114 OCSPP 830.7100	at 20 °C	
dynamic viscosity		
shear rate 20 1/s	$310 \cdot 10^{-3}$ Pa·s	not required
shear rate 100 1/s	$107 \cdot 10^{-3}$ Pa·s	not required
kinematic viscosity		
shear rate 20 1/s	$276 \cdot 10^{-6}$ m²/s	not required
shear rate 100 1/s	$95 \cdot 10^{-6}$ m²/s	not required

M-678742-02-1

Indice de sulfonación (aceites)

No aplica

Dispersión (para gránulos dispersables)

No aplica

Desprendimiento de gas (solo para gránulos generadores de gas u otros productos similares)

No aplica

Soltura o fluidez para polvos secos

No aplica

Indice de yodo e índice de saponificación (para aceites vegetales)

No aplica

I. TIPO DE FORMULACIÓN
Suspensión Concentrada (SC)

J. CANTIDAD 5 PRODUCTO REQUERIDO O A IMPORTARSE
5 litros

K. PROTOCOLO DE ENSAYO DE EFICACIA, DE CONFORMIDAD CON LO DISPUESTO EN EL MANUAL TÉCNICO

Protocolo para experimentación SIN FINES DE REGISTRO, del insecticida Vayego Care para el control de trips en el cultivo de rosa (*Rosa* sp.*)*

L. INDICACIONES SOBRE LA TOXICIDAD AGUDA, TOXICIDAD SUBCRÓNICA DE 90 DÍAS Y TOXICIDAD CRÓNICA, Y PRUEBAS DE MUTAGÉNESIS (MINIMO 2); NEUROTOXICIDAD (CUANDO FUERE APLICABLE).

1. PRODUCTO FORMULADO VAYEGO® CARE TETRANILIPROLE + SPIROTETRAMAT

1.1 Toxicidad Oral:

Título:
Spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L): Acute Oral Toxicity Study in Rats (Up and Down procedure**)**

Objetivo:
El propósito del estudio fue evaluar la toxicidad aguda oral del ítem de prueba SPT+TTP SC 360 (240+120 g/L) cuando se administró en una sola dosis a ratas con una o más dosis definidas, seguida de un periodo de observación de 14 días, en ratas Crl:WI.

Metodología
El estudio se realizó siguiendo las siguientes directrices:
OECD Guideline Reference 425 (2008): Acute Oral Toxicity - Up-and-Down Procedure

United States Environmental Protection Agency, Health Effects Test Guidelines, OPPTS 870.1100 Acute Oral Toxicity EPA 712-C-02-190, December 2002
Commission Regulation (EC) No 440/2008 of 30 May 2008, B.1.tris
Se realizó un estudio agudo de toxicidad oral (procedimiento de subida y bajada) con 5 hembras (ratas Wistar Crl:WI). Los animales fueron tratados con una sola dosis oral (gavage) de SPT+TTP SC 360 (240+120 g/L), seguida de un periodo de observación de 14 días. Según la información disponible sobre toxicidad, la dosis inicial para el primer animal tratado fue especificada por el director del Estudio en un acuerdo con el Patrocinador como 2000 mg/kg de peso corporal (peso corporal en peso corporal). Se calcularon dosis adicionales según la Guía de Prueba 425 de la OCDE. Los animales se ayunaron durante la noche antes del tratamiento y la comida se devolvió 3 horas después de la dosis.
Todos los animales fueron observados individualmente tras la dosis una vez durante los primeros 30 minutos, y luego a las 1, 2, 3, 4 y 6 horas después del tratamiento, y una vez al día durante 14 días posteriores. El peso corporal se midió el Día 1 (antes de retirar la comida), el Día 0 (antes de la administración), semanalmente después y en la necropsia (Día 14). Todos los animales fueron examinados macroscópicamente al final del periodo de observación

Dosis

2000 mg/kg

Resultados

Mortalidad
No se produjo mortalidad a la dosis de 2000 mg/kg peso corporal.
Observaciones clínicas
Con la dosis de 2000 mg/kg de peso sin peso, todos los animales estuvieron sin síntomas durante el periodo de observación de 14 días.
Peso corporal
No hubo efectos relacionados con los ítems de prueba sobre el peso corporal o el aumento de peso. Los pesos corporales estaban dentro del rango comúnmente registrado para esta cepa y edad.
Necropsia
No hubo evidencia de hallazgos macroscópicos en ratas durante la necropsia a un nivel de dosis de 2000 mg/kg de peso corporal

Conclusiones

La dosis letal mediana oral aguda (DL50) de spirotramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L) se encontró superior a 2000 mg/kg de peso en ratas Wistar Crl:WI.

El resultado del estudio desencadena la siguiente clasificación/etiquetado:
- Reglamento (CE) nº 1272/2008 (CLP): ninguno
- GHS (rev. 8) 2019: Categoría 5 o No clasificado

Bibliografía:

Spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L): Acute Oral Toxicity Study in Rats (Up and Down procedure). Orosz, I., M.Sc.2020-Bayer AG. M-679142-01-1

1.2 Toxicidad Dérmica:

Título:

Spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L): Acute Dermal Toxicity Study in Rats

Objetivo:

El propósito del estudio fue evaluar la toxicidad dérmica aguda del ítem de prueba SPT+TTP SC 360 (240+120 g/L) cuando se administró a ratas hembra Crl:WI mediante una única aplicación dérmica semioclusiva de 24 horas, seguida de un período de observación de 14 días. Este estudio fue diseñado para proporcionar una base racional para la evaluación de peligros, la clasificación y el etiquetado del producto**.**

Metodología

Se realizaron observaciones clínicas en todos los animales a los 30 minut**os, 1, 2 y** 5 horas después de la dosificación y diariamente durante 14 días a partir de entonces. El peso corporal se midió antes de la dosificación en el día 0 y en los días 7 y 14 (antes de la necropsia). Las ratas fueron sacrificadas y sometidas a un examen macroscópico general en la necropsia al final del período de observación de 2 semanas (día 14).Dosis

Resultados

Mortalidad

No se produjo mortalidad después de la exposición dérmica de 24 horas a SPT+TTP SC 360 (240+120 g/L) en ratas Wistar Crl:WI hembra.

Signos clínicos sistémicos

No se observaron signos clínicos en ningún animal durante el período de observación de 14 días. Signos dérmicos locales No se observaron signos dérmicos locales en el área tratada durante el período de observación de 14 días.

Peso corporal

No hubo cambios relacionados con el artículo de prueba en los pesos corporales.
Los pesos corporales de los animales estaban dentro del rango comúnmente registrado para esta cepa y edad.
Necropsia
No hubo evidencia de ninguna observación macroscópica en la necropsia después del tratamiento a un nivel de dosis de 2000 mg/kg de peso corporal

Conclusiones:
La dosis letal media (DL50) de espirotetramat + tetraniliprol SC 360 (240 + 120 g/L) tras una única administración dérmica fue superior a 2000 mg/kg de peso corporal en ratas Wistar hembra Crl:WI. El resultado del estudio motiva la siguiente clasificación/etiquetado: - Reglamento (CE) n.º 1272/2008 (CLP): ninguno - SGA (rev. 8) 2019: sin clasificar
Bibliografía:
Spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L): Acute Dermal Toxicity Study in Rats. Orosz, I., M.Sc.2020.Bayer AG. M-681690-01-1

1.3 Toxicidad Inhalatoria:

Título:

Spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L): Acute Inhalation Toxicity Study (Nose-only) in the Rat

Objetivo:
El propósito del estudio fue evaluar la toxicidad inhalatoria aguda del ítem de prueba SPT+TTP SC 360 (240+120 g/L)
Metodología
Crl:WI Las ratas Wistar fueron expuestas a una atmósfera de prueba de SPT+TTP SC 360 (240+120 g/L) a la máxima concentración alcanzable. El artículo de prueba se utilizó como formulación acuosa al 70% p/p y se administró como un aerosol líquido. El estudio se realizó en dos pasos. Primero se realizó una exposición de avistamiento; la máxima concentración alcanzable (2,57 mg/L) se probó en animales individuales de ambos sexos (Grupo 0.1). Con base en los resultados a esta concentración, el Estudio Principal se realizó a la máxima concentración alcanzable (3,36 mg/L). Se utilizaron cinco ratas macho y cinco hembras en el Grupo Principal (Grupo 1). En ambas fases del estudio, los animales fueron expuestos a la atmósfera

de prueba durante 4 horas utilizando un sistema de exposición solo por la nariz. La concentración de aerosol se midió gravimétricamente 17 veces durante cada exposición de 4 horas en ambas partes del estudio y la distribución del tamaño de partícula del aerosol de prueba se determinó 3 veces. El día de exposición se designó como el Día 0, seguido de un período de observación de 14 días. Se realizaron observaciones clínicas en todos los animales durante la exposición a intervalos de una hora, tras la retirada de la sujeción, aproximadamente 1 hora después de la exposición y diariamente durante los 14 días posteriores. Se midió el peso corporal los días 0 (antes de la exposición), 1, 3, 7 y 14. Se realizó una necropsia macroscópica a todos los animales el día 14. Ningún grupo control estuvo expuesto en este estudio.

Dosis

(3,36 mg/L).

Resultados

La calidad de la atmósfera de prueba cumplió plenamente con los criterios documentados en las directrices respectivas: OCDE 403, EPA OPPTS 870.1300 y el Reglamento (CE) n.º 440/2008 del Consejo. Las concentraciones atmosféricas medias alcanzadas en el estudio fueron de 2,57 y 3,36 mg/L en el Grupo 0.1 y el Grupo 1, respectivamente. Los diámetros aerodinámicos medios másicos (MMAD) fueron de 3,96 y 3,70 µm, con desviaciones estándar geométricas (GSD) de 2,19 y 1,85 en el Grupo 0.1 y el Grupo 1, respectivamente. Resumen de los parámetros de la atmósfera de prueba**.**

Group Number	Target Concentration (mg/L)	Mean Achieved Concentration (mg/L)	Standard Deviation of Achieved Concentration (mg/L)	MMAD (µm) / GSD
Sighting Exposure				
0.1	Maximum attainable	2.57	0.14	3.96 / 2.19
Main Study				
1	Maximum attainable	3.36	0.10	3.70 / 1.85

Mortalidad

No se produjo mortalidad durante el estudio.

Observaciones clínicas

Exposición a la observación (Grupo 0,1)

En el animal macho, se registraron respiraciones dificultosas (leve), respiración ruidosa (leve), falta de acicalado, manchas de pelaje por el objeto de prueba (en la nariz) y pelaje húmedo (en todo el cuerpo) desde el día 0 hasta el día 1. Este animal estuvo sin síntomas desde el segundo día.

En la hembra, se registraron respiraciones dificultosas (leve), manchas de pelaje con el objeto de prueba (en la nariz) y pelaje húmedo (en la cabeza) en el día 0. Este animal estuvo sin síntomas desde el primer día.
Grupo Principal (Grupo 1)
En los machos, se registraron respiración dificultosa (leve), respiración ruidosa (leve), falta de acicalado, manchas de pelaje por el objeto de prueba (en la nariz), pelaje húmedo (en todo el cuerpo) y manchas rojizo-marrones (en la nariz y la cabeza) desde el día 0 hasta el día 5. Todos los animales machos no presentaban síntomas desde el día 6.
En las hembras, se registraron respiración dificultosa (leve), falta de acicalado, manchas de pelaje por el objeto de prueba (en la nariz), pelaje húmedo (en todo el cuerpo) y manchas rojiza-marrón (en la nariz y la cabeza) desde el día 0 hasta el día 1. Todas las hembras no presentaron síntomas desde el segundo día.
Se consideraron que la tinción rojiza-marrón (como cromocriorrea), la mancha del pelo por el objeto de prueba y el pelaje húmedo en los animales estaban relacionados con los procedimientos de sujeción y exposición o con molestias de los animales, pero no eran toxicológicamente significativas.
Resumen de la toxicidad por inhalación aguda

Group Number	Mean Achieved Concentration (mg/L)	Toxicological Result*	Onset and Duration of Toxicological Clinical Signs (Day)	Occurrence of Mortality (Day)
Sighting Exposure				
0.1	2.57	0/ 2/ 2	0 - 1	-
Main Study				
1	3.36	0/ 10/ 10	0 - 5	-

* 1st = number of dead animals, 2nd = number of animals with signs, 3rd = number of animals exposed

Peso corporal
Exposición a la observación (grupo 0.1)
En el animal macho, se registró una ligera pérdida de peso corporal los días 0 a 1. El aumento de peso corporal fue normal entre los días 1 y 14.
En la hembra, no se observó ninguna pérdida de peso corporal entre los días 0 y 14 relacionada con el objeto del ensayo.
Grupo principal (Grupo 1)
En los machos, se registraron ligeras pérdidas de peso corporal entre los días 0 y 1. Las ganancias de peso corporal fueron normales entre los días 1 y 14.
En las hembras, se registraron ligeras pérdidas de peso corporal entre los días 0 y 1. Las ganancias de peso corporal fueron normales entre los días 1 y 14.
Necropsia

En el momento de la necropsia en ningún animal del grupo 0.1 se observó ningún cambio importante relacionado con el objeto de ensayo.
En el momento de la necropsia no se observó ningún cambio importante relacionado con el producto de ensayo en ningún animal del grupo 1.

Conclusiones:

Bajo las condiciones experimentales de este estudio, no se produjo mortalidad en el Grupo 1 (Estudio Principal) cuando se expuso a una concentración de prueba en la atmósfera de 3,36 mg/L como máxima concentración alcanzable durante 4 horas.
Por lo tanto, se consideró que la concentración letal mediana por inhalación aguda (LC50) de Spirotetramat + tetraniliprol SC 360 (240+120 g/L) en ratas Crl:WI machos y hembras estaba por encima de 3,36 mg/L.

Bibliografía:

Spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L): Acute Inhalation Toxicity Study (Nose-only) in the Rat. Appl Á., M.Sc.2020. Bayer AG.M-681692-01-1

Irritación cutánea:

Titulo

Spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L): Acute Skin Irritation Study in Rabbits

Objetivo:

Evaluar El potencial de irritación cutánea primaria de SPT+TTP SC 360 (240+120 g/L)

Metodología

El potencial de irritación cutánea primaria de SPT+TTP SC 360 (240+120 g/L) se investigó de acuerdo con la directriz de prueba n.º 404 de la OCDE. Los animales fueron tratados mediante aplicación semioclusiva tópica de 0,5 mL del artículo de prueba en el área dorsal afeitada intacta del tronco de tres conejos blancos de Nueva Zelanda machos adultos jóvenes. La duración del tratamiento fue de 4 horas. Inicialmente, se trató a un solo animal. Como no se observó ningún efecto irritante significativo ni corrosión 1 hora después del tratamiento, la prueba se completó utilizando los 2 animales restantes.

Resultados

La superficie de la piel tratada se examinó justo después de la retirada del parche (primer animal) y a 1 (±5 min) hora, 24 (±30 min), 48 (±1 h) y 72 (±1 h) horas después de la retirada del parche de todos los animales. No se observaron signos locales en la retirada del parche ni en la observación a 1, 24, 48 o 72 horas después de la retirada del parche en ningún animal. No se observaron signos clínicos de toxicidad sistémica en los animales durante el estudio ni se produjo mortalidad. El peso corporal de todos los conejos se consideró dentro del rango normal de variabilidad. Los resultados se presentaron e interpretaron de acuerdo con (I) el Reglamento (CE) n.º 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE, y se modifica el Reglamento (CE) n.º 1907/2006, y (II) el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos de las Naciones Unidas, como se indica a continuación: Además, los resultados se presentaron e interpretaron según el sistema de clasificación basado en el esquema ideado por Draize (1959): Además, los resultados se presentaron e interpretaron según el sistema de clasificación basado en el esquema ideado por Draize (1959): Además, los resultados se presentaron e interpretaron según el sistema de clasificación basado en el esquema ideado por Draize (1959): Además, los resultados se presentaron e interpretaron según el sistema de clasificación basado en el esquema ideado por Draize (1959):

Summary of Irritant Effects on the Skin (Exposure: 4 Hours)

Animal No.	Observation (after patch removal)	Evaluation interval 24h	48h	72h	Mean scores	Response	Reversible (days)
1299	Erythema (redness) / eschar formation	0	0	0	0.00	--	na
	Oedema formation	0	0	0	0.00	--	na
1297	Erythema (redness) / eschar formation	0	0	0	0.00	--	na
	Oedema formation	0	0	0	0.00	--	na
1303	Erythema (redness) / eschar formation	0	0	0	0.00	--	na
	Oedema formation	0	0	0	0.00	--	na

scores in the range of 0 to 4
na = not applicable

Response:	-- = negative for mean scores	<1.5	(GHS)
		<2.3	(Regulation (EC) No 1272/2008)
	(+) = mild irritant for mean scores	≥1.5 - <2.3	(GHS category 3)
	+ = irritant for mean scores	≥2.3	(Regulation (EC) No 1272/2008 and GHS category 2)

Además, los resultados se presentaron e interpretaron según el sistema de clasificación basado en el esquema ideado por Draize (1959):

Dosis

Skin Irritation Scores-Mean Values after 24, 48 and 72 Hours

Animal Number	Sex	Erythema	N	Oedema	N	Primary Skin Irritation Index
1299	male	0.00	3	0.00	3	0.00
1297	male	0.00	3	0.00	3	
1303	male	0.00	3	0.00	3	
Mean score		0.00		0.00		

N= number of available data points.

Conclusiones:

El producto de prueba, SPT+TTP SC 360 (240+120 g/L), no es irritante para la piel de los conejos según el sistema de clasificación Draize. El resultado del estudio da lugar a la siguiente clasificación/etiquetado: - Reglamento (CE) n.º 1272/2008 (CLP): ninguno - SGA (rev. 8) 2019: ninguno Charles River

Bibliografía:

Spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L): Acute Skin Irritation Study in Rabbits. Orosz, I., M.Sc. Bayer AG. 2020. M-684581-01-1

Irritación ocular:

Titulo

Spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L): Acute Eye Irritation Study in Rabbits.

Objetivo:

Evaluar la irritación ocular aguda con el producto de prueba espirotetramat + tetraniliprol SC 360 (240 + 120 g/L) en conejos machos blancos de Nueva Zelanda.

Metodología

Los efectos de irritación del producto de prueba se evaluaron de acuerdo con el método Draize (OCDE n.º 405, 2017). Los conejos fueron tratados con un analgésico y un anestésico de acuerdo con la directriz regulatoria. Se utilizaron tres animales en este estudio. El producto de prueba se colocó en el saco conjuntival del ojo izquierdo de cada animal. El ojo derecho sin tratar sirvió como control. El producto de prueba se administró como una instilación de 0,1 mL como dosis única. Los ojos se examinaron a las 1 (±5 min), 24 (±30 min), 48 (±1 h) y 72 (±1 h) horas después de la aplicación en tres animales. La tinción con fluoresceína se realizó aproximadamente 24

horas antes de la administración y 24 (±30 min), 48 (±1 h) y 72 (±1 h) horas después de la aplicación en tres animales.

Resultados

conjuntival (puntaje 1). No se observó ningún elemento de prueba restante en el saco ocular en la observación de 1 hora en ningún animal. A las 24 y 48 horas después de la aplicación en los 3 animales, no se observaron signos clínicos ni efectos conjuntivales o corneales. A las 72 horas después de la aplicación en los 3 animales, no se observaron signos clínicos ni efectos conjuntivales o corneales; por lo tanto, los animales fueron sacrificados después de la observación de 72 horas. La tinción con fluoresceína fue negativa en todos los puntos de observación. Durante el estudio, el ojo de control de cada animal estuvo asintomático. No se observaron signos clínicos de toxicidad sistémica. El estado general y el comportamiento de los animales fueron normales durante todo el período experimental. No se observaron cambios adversos en el peso corporal durante el período experimental.No se observó reacción inicial al dolor/reacción al dolor (IPR/PR) en ningún animal durante el tratamiento ni en ningún punto de observación. 1 hora después de la aplicación en los 3 animales, se observó enrojecimiento

Las puntuaciones medias individuales de los animales (considerando las lecturas a las 24 (±30 min), 48 (±1 h) y 72 (±1 h) horas después del tratamiento) fueron las siguientes:

Animal	Effects	24 h	48 h	72 h	Mean scores	Response	Reversible (days)
1295	Corneal opacity	0	0	0	0.00	--	na
	Iritis	0	0	0	0.00	--	na
	Redness conjunctivae	0	0	0	0.00	--	1*
	Chemosis conjunctivae	0	0	0	0.00	--	na
	Discharge	0	0	0	0.00	--	na
	Fluorescein response	Neg	Neg	Neg	na	na	na
1302	Corneal opacity	0	0	0	0.00	--	na
	Iritis	0	0	0	0.00	--	na
	Redness conjunctivae	0	0	0	0.00	--	1*
	Chemosis conjunctivae	0	0	0	0.00	--	na
	Discharge	0	0	0	0.00	--	na
	Fluorescein response	Neg	Neg	Neg	na	na	na
1313	Corneal opacity	0	0	0	0.00	--	na
	Iritis	0	0	0	0.00	--	na
	Redness conjunctivae	0	0	0	0.00	--	1*
	Chemosis conjunctivae	0	0	0	0.00	--	na
	Discharge	0	0	0	0.00	--	na
	Fluorescein response	Neg	Neg	Neg	na	na	na

Response for mean scores:	Corneal opacity	Iritis	Conjunctival redness	Conjunctival oedema	
-- = negative	<1	<1	<2	<2	(Regulation (EC) No. 1272/2008 and GHS)
(+) = mild irritant	≥1 - <3	≥1 - <2	≥2	≥2	(GHS category 2B (effects reversible within 7 days))
+ = irritant	≥1 - <3	≥1 - <2	≥2	≥2	(Regulation (EC) No. 1272/2008 (GHS) category 2)
++ = irreversible effects/ serious damage	≥3	≥1.5			(Regulation (EC) No. 1272/2008 and GHS category 1)

na : not applicable; Neg : negative response; Pos: positive response, *: in respect of the result 1 hour post application
h : hour(s)

Dosis

0,1 mL como dosis única.

Conclusiones:
La mucosa ocular causó efectos conjuntivales al cabo de una hora, que fueron totalmente reversibles en 24 horas. No se observaron efectos corneales en el estudio. El resultado del estudio da lugar a la siguiente clasificación/etiquetado: - Reglamento (CE) n.º 1272/2008 (CLP): Ninguno - SGA (rev. 8) 2019: Ninguno Charles River

Bibliografía:
Spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L): Acute Eye Irritation Study in Rabbits. Orosz I., M.Sc. Bayer AG. M-680311-01-1

1.4 Sensibilización:

Titulo
Spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L): Local Lymph Node Assay in the Mouse

Objetivo:
El propósito de este estudio fue determinar el potencial de sensibilización cutánea del elemento de prueba después de la exposición dérmica en el ensayo de ganglio linfático local.

Metodología y resultaodados
El estudio se llevó a cabo con animales vertebrados, ya que no se dispone de ninguna alternativa reguladora completa in vitro. Se utilizó el número mínimo de animales, que corresponde a las directrices reglamentarias que se siguen.
A petición del promotor y siguiendo las recomendaciones de la directriz de la OCDE [1], el producto de ensayo no estaba diluido o se había formulado en Pluronic® PE9200 (1% de Pluronic) acuoso al 1%. Debido a las características físicas del producto de prueba, la concentración máxima alcanzable fue del 100% (sin diluir).
La prueba preliminar de irritación/toxicidad se realizó en ratones CBA/CaCrL con dos dosis (2 animales/dosis): el 100% (sin diluir) y el 50% (p/v) en Pluronic al 1%. Basándose en las observaciones registradas en el ensayo preliminar, se seleccionó el 100% (sin diluir) como la dosis máxima para el ensayo principal.
En el ensayo principal, veinticinco ratones hembra CBA/CaCrL se distribuyeron en cinco grupos de cinco animales cada uno:

- tres grupos recibieron la formulación adecuada de SPT+TTP SC 360 (240+120 G/L) en concentraciones del 100% (sin diluir), del 50, 25% (p/v) en Pluronic al 1%,
- el grupo de control negativo recibió el vehículo (1% de Pluronic),
- el grupo de control positivo recibió formaldehído (FA) al 15% (p/v) (disuelto en Pluronic al 1%).

Las soluciones utilizadas en el ensayo se aplicaron en la superficie dorsal de las orejas de los animales de experimentación (25 µl/oreja) durante tres días consecutivos (días 1, 2 y 3). Los días 4, 5 y 6 no se administró ningún tratamiento. La proliferación celular en los ganglios linfáticos locales se midió mediante la incorporación de metiltimidina tritiada (3hTDR) y los valores obtenidos se utilizaron para calcular los índices de estimulación (SI).

En el segundo ensayo principal no se observó mortalidad ni signos de toxicidad sistémica. El sexto día se observó alopecia alrededor de las orejas en todos los animales del grupo de dosis del 100% (sin diluir). El residuo del producto analizado estuvo presente en las orejas de los animales tratados con el 100% (sin diluir) y el 50% (p/v) desde el día 1 hasta el día 3.

No se observó ninguna pérdida significativa de peso corporal relacionada con el producto de ensayo (≥ 5%) en relación con los cambios en el peso corporal medio. Se observó una marcada pérdida de peso corporal (reducción de > 5% del peso corporal) en 1 de cada 5 animales del grupo de dosis del 50% (p/v). Este cambio se consideró incidental y no se consideró un efecto relacionado con el producto de ensayo, al no existir una relación entre las dosis.

Los valores del índice de estimulación observados en el segundo ensayo fueron de 1,2, 1,8 y 0,8 a concentraciones del 100% (sin diluir), del 50 y del 25% (p/v), respectivamente.

Se observó una respuesta linfoproliferativa significativa (índice de estimulación de 9,2) en el compuesto químico de control positivo (formaldehído) disuelto en Pluronic al 1%, resultado que confirmó la validez del ensayo. Río Charles

Conclusiones:

En conclusión, en las condiciones del presente ensayo, se demostró que SPT+TTP SC 360 (240+120 G/L) no tiene potencial de sensibilización (no es sensibilizante) en el ensayo de ganglio linfático local. Se aplica la siguiente clasificación/etiquetado: Reglamento (CE) n.º 1272/2008 (CLP) / SGA (rev. 8) 2019: ninguno**.**

Bibliografía:

Spirotetramat + tetraniliprole SC 360 (240+120 g/L): Local Lymph Node Assay in the Mouse. Varga-Kanizsai B., M.Sc. Bayer AG. 2020. M-683425-01-1

2. INGREDIENTE ACTIVO GRADO TECNICO TETRANILIPROLE

Toxicología Aguda:

Toxicidad Oral:
M-462506-01-2. BCS-CL73507: Estudio de toxicidad oral en ratas. Matting, E. Bayer Crop Science AG.

Normas

US EPA Health Effects Test Guidelines, OCSPP 870.1100 (1998)

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test no 423 (2001)

Commission Regulation (EC) No. 440/2008 del 30 de mayo de 2008, B.1.TRIS

ID del proyecto de laboratorio: 13/040-001P

Resumen

Se realizó un único tratamiento oral por sonda para cada animal después de una noche de ayuno. El alimento estuvo disponible nuevamente 3 horas después del tratamiento. La sustancia se administró formulada en polietilenglicol 400 en un volumen de dosis de 10 ml/kg pc. Se realizaron observaciones clínicas a los 30 minutos, 1, 2, 3, 4 y 6 horas después de la dosis y diariamente durante 14 días a partir de entonces. El peso corporal se midió en los Días -1, 0 y 7 y antes de la necropsia. En todos los animales se realizó una necropsia con examen macroscópico. Inicialmente, se trataron tres hembras (Grupo 1) en un nivel de dosis de 2000 mg/kg pc. Como no se observó mortalidad, un grupo confirmatorio (Grupo 2) fue tratado con el mismo nivel de dosis. No se observó mortalidad en el grupo confirmatorio, por lo tanto, no se requirieron pruebas adicionales, de acuerdo con OECD 423 y la Commission Regulation (EC) NO 440/2008 del 30 de mayo de 2008, B.1.Tris.

Objetivos, normas

El objetivo del estudio fue evaluar la toxicidad de BCS-CL73507 grado técnico cuando se administra como dosis oral única por sonda a ratas, seguida de un período de observación de 14 días.

Las normas utilizadas se describieron anteriormente.

Material y métodos

Substancia: Descripción: BCS-CL73507. Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Rata

Cepa: CRL:(WI)

Cantidad de animales: 6 animales, 3 hembras/grupo (nulíparas y no preñadas)

Edad: animales adultos jóvenes sanos, de 9-10 semanas de edad

Dosis: 2000 mg/kg pc

Vía: oral (sonda)

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descritas anteriormente.

Resultados

BCS-CL73507 grado técnico no produjo mortalidad en un nivel de dosis de 2000 mg/kg pc. El tratamiento con BCS-CL73507 grado técnico no produjo ningún signo clínico durante los 14 días del período de observación. El peso corporal y el aumento de peso corporal de los animales tratados con BCS-CL73507 de grado técnico no revelaron indicios de un efecto relacionado con el tratamiento. No se registraron evidencias de observaciones macroscópicas en un nivel de dosis de 2000 mg/kg pc.

Conclusión

En las condiciones de este estudio, el valor de la DL50 oral aguda de la sustancia BCS-CL73507 grado técnico fue superior a 2000 mg/kg pc en hembras de ratas CRL:(WI). BCS-CL73507 de grado técnico no es tóxico después de la administración oral aguda en un nivel de dosis de 2000 mg/kg pc. De acuerdo con el GHS (rev.4) 2011, pertenece a la categoría 5/ no clasificado.

Report: A.4.1.1 / 01; Campos, S.; 2016; M-584333-01
Title: Summary for LatAm submissions: BCS-CL73507: Estudio de toxicidad oral en ratas
Report No: M-584333-01-2
Document No(s): M-584333-01-2
Guidelines: **none;**
GLP/GEP: **n.a.**

Dermica

Report: A.4.1.2 / 01; Campos, S.; 2017; M-584342-01
Title: Summary for LatAm submissions: BCS-CL73507: Estudio de toxicidad dérmica aguda en ratas
Report No: M-584342-01-2
Document No(s): M-584342-01-2
Guidelines: **none;**
GLP/GEP: **n.a.**

M-462507-01-2.BCS-CL73507: Estudio de toxicidad dérmica aguda en ratas. Matting, E.Patrocinador: Bayer CropScience AG.

Normas

US EPA Health Effects Test Guidelines, OCSPP 870.1200

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Test no 402 (1987)

EC 440/2008 (2008)

ID del proyecto de laboratorio: 13/040-002P

Resumen

La sustancia se aplicó en la dermis de diez ratas (5 machos y 5 hembras) CRL:(WI) provistas por el Patrocinador. Se realizó una prueba límite a 2000 mg/kg de peso corporal en ambos sexos. Se realizaron observaciones clínicas en todos los animales 1 hora y 5 horas después de la dosis y diariamente durante 14 días a partir de entonces. El peso corporal se midió antes de la dosis en el Día 0 y en los Días 7 y 14. Se realizó la eutanasia de los animales y

llevó a cabo un examen macroscópico al final del período de observación de 2 semanas (Día 14).

Objetivos, normas

El propósito del estudio fue evaluar la toxicidad dérmica aguda de la formulación BCS-CL73507 grado técnico cuando se administró a ratas mediante una única aplicación dérmica semioclusiva, seguida de un período de observación de 14 días.

Las normas utilizadas son las descriptas anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS-CL73507

Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Rata

Cepa: CRL:(WI)

Cantidad de animales: 5 animales/sexo

Edad: animales adultos jóvenes

Dosis: 2000 mg/kg pc

Vía: dérmica

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descriptas anteriormente.

Resultados

No se produjo mortalidad. No se observaron signos clínicos después del tratamiento con la substancia durante los 14 días del período de observación. No se observaron signos dérmicos locales después del tratamiento con la substancia durante los 14 días del período de observación. No se produjeron efectos relacionados con el tratamiento sobre el peso corporal o el aumento

de peso corporal durante el período de observación. En la necropsia, no se registraron evidencias de observaciones en un nivel de dosis de 2000 mg/kg pc.

Conclusión

La mediana de la dosis letal de BCS-CL73507 grado técnico después de una única administración dérmica fue mayor que 2000 mg/kg pc en ratas CRL:(WI) machos y hembras.

BCS-CL73507 de grado técnico no es tóxico después de la administración dérmica aguda. De acuerdo con el GHS (rev. 4) 2011, pertenece a la Categoría 5/No clasificado.

Inhalatoria

M-461520-01-2. BCS-CL73507: Estudio de toxicidad inhalatoria aguda (nariz solamente) en la rata con BCS-CL73507 grado técnico. Nagy, K. Bayer CropScience AG.2013

Normas

US EPA Health Effects Test Guidelines, OCSPP 870.1300 (1998)

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test no 403 (2009)

EC 440/2008, B.2 (2008)

ID del proyecto de laboratorio: 13/040-004P

Resumen

Se realizó una única exposición de observación antes del estudio principal con 1 macho y 1 hembra a una concentración objetivo de 5 mg/l. La sustancia fue molida antes de utilizarla. En el estudio principal se expusieron 5 animales/sexo durante 4 horas utilizando un sistema de exposición nasal exclusiva a 5,01 mg/l, seguido de un período de observación de 14 días. El día de la exposición se designó como Día 0. Las concentraciones en el aerosol se midieron gravimétricamente. Se determinó regularmente la distribución del

tamaño de las partículas del aerosol de prueba durante el período de exposición. Las observaciones clínicas y los pesos corporales se registraron durante todo el estudio y al final del período programado los animales fueron sacrificados y se realizó un examen macroscópico. No se utilizó un grupo control en este estudio. La calidad de la atmósfera de prueba cumplió plenamente con los criterios documentados en las normas respectivas: OECD 403, EPA OPPTS 870.1300 y Council Regulation (EC) No 440/2008.

Objetivos, normas

Este estudio se llevó a cabo para evaluar la toxicidad inhalatoria aguda del BCS-CL73507 grado técnico después de una exposición de 4 horas a la concentración media alcanzada de 5,01 mg/l a 5 ratas machos y 5 hembras.

Las normas utilizadas se describieron anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS-CL73507

Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Rata

Cepa: CRL:(WI)

Cantidad de animales: 12 animales; 6 machos y 6 hembras

Edad: animales adultos jóvenes, de 9-11 semanas de edad

Dosis: Grupo 0,1: concentración 4,3 mg/l (exposición de observación)

Grupo 1: concentración 5,01 mg/l (estudio principal)

Vía: inhalatoria

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descritas anteriormente.

Resultados

Exposición de observación - Grupo 0,1: La concentración atmosférica media alcanzada fue 4,83 mg/l. El MMAD (Diámetro Aerodinámico Medio de la Masa) fue 3,72 µm ± 2,47 (GSD [Desviación Estándar Geométrica]).

Estudio principal - Grupo 1: La concentración atmosférica media alcanzada fue 5,01 mg/l. El MMAD (Diámetro Aerodinámico Medio de la Masa) fue 3,64 µm ± 2,40 (GSD [Desviación Estándar Geométrica]).

Durante el transcurso del estudio se produjo una muerte en el Grupo 1.

Frecuentemente se registró pelaje húmedo y tinción del pelaje en el día de la exposición y varios días después de ella. Estas observaciones se consideraron relacionadas con la restricción y los procedimientos para la exposición y no se consideraron relacionadas con la substancia.

En los animales expuestos se registró respiración levemente laboriosa en el día de la exposición y un día después de la misma. Un macho (1532) fue hallado muerto poco tiempo después de la exposición en el Grupo 1. Además, se registraron estornudos, respiración ruidosa, disminución de la actividad y postura encorvada en los animales varios días después de la exposición; sin embargo, todos los signos clínicos cesaron y no se observaron signos clínicos a partir del Día 3, excepto en una hembra, en la que se registró pérdida de pelaje alrededor de los ojos hasta el Día 11.

Después de la exposición se observó descenso del peso corporal en la mayoría de los animales, que se debió al procedimiento de restricción durante la exposición. Se observó ganancia normal de peso corporal en todos los animales desde el Día 1 del período de observación.

La media del peso corporal y el aumento de peso corporal de los animales al finalizar el estudio se encontraban dentro del rango normal, en comparación con animales no tratados de la misma edad y cepa.

En los animales sobrevivientes no se observaron cambios macroscópicos durante la Exposición de observación (4,83 mg/l) o el Estudio principal (5,01 mg/l), sin embargo, se halló una coloración roja oscura en los pulmones no colapsados durante el examen macroscópico del animal muerto perteneciente al Grupo 1.

Conclusión

En las condiciones experimentales de este estudio se produjo una muerte en un grupo de 10 ratas expuestas a la concentración media alcanzada de 5,01 mg/l durante 4 horas. Por lo tanto, se considera que la mediana de la concentración letal aguda por inhalación de BCS-CL73507 grado técnico en ratas de la cepa CRL:(WI) Wistar es mayor de 5,01 mg/L. De acuerdo con el GHS (rev.4) 2011, no ha sido clasificado.

Report:	A.4.1.3 / 01; Campos, S.; 2017; M-584347-01
Title:	Summary for LatAm submissions: BCS-CL73507: Estudio de toxicidad inhalatoria aguda (nariz solamente) en la rata con BCS-CL73507 grado técnico
Report No:	M-584347-01-2
Document No(s):	M-584347-01-2
Guidelines:	**none;**
GLP/GEP:	**n.a.**

Irritación cutánea y ocular

Irritación cutánea

B M-462513-01-2. CS-CL73507: Estudio de irritación cutánea aguda en conejos. Matting, E. Bayer CropScience AG.2013

Normas

US EPA Health Effects Test Guidelines, OCSPP 870.2500 (1998)

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test no 404 (2002)

Commission Regulation (EC) No 440/2008, B.4 (L 142, 30 de mayo de 2008)

ID del proyecto de laboratorio: 13/040-006N

Resumen

Los animales fueron tratados con una aplicación tópica semioclusiva de 0,5 g de la substancia en el flanco intacto rasurado de 3 conejos Blancos de Nueva

Zelanda adultos jóvenes. La duración del tratamiento fue de 4 horas. La superficie cutánea tratada se examinó 1 hora y 24, 48 y 72 horas después de la remoción del parche.

Objetivos, normas

El propósito de este estudio de irritación cutánea primaria fue evaluar el posible potencial de irritación de una única dosis de BCS-CL73507 grado técnico en el Conejo Blanco de Nueva Zelanda.

Las normas utilizadas se describieron anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS-CL73507

Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Conejo

Cepa: Blanco de Nueva Zelanda, albino

Cantidad de animales: 3 machos

Edad: 13-14 semanas

Dosis: 0,5 g

Vía: dérmica

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descritas anteriormente.

Resultados

Se observó eritema muy leve (puntaje 1) en todos los animales 1 hora después de la remoción del parche y eritema muy leve (puntaje 1) en 2 conejos 24 horas después de la remoción del parche.

En los intervalos de observación, 48 y 72 horas después de la remoción del parche, no se observaron signos locales en la piel de los animales tratados. Debido a que no se observaron signos locales, el estudio se dio por finalizado después de la observación de 72 horas. No se observaron signos clínicos de toxicidad sistémica en los animales durante el estudio y no se produjo mortalidad. Los pesos corporales de todos los Conejos se mantuvieron dentro del rango de variabilidad normal. Los puntajes individuales se presentan en la siguiente tabla:

Animal N°	Observación	Intervalo de evaluación 24h	48h	72h	Puntajes medios	Respuesta	Días reversibles
1195	Eritema (enrojecimiento)/ formación de escaras	1	0	0	0,33	neg	2
	Formación de edema	0	0	0	0,0	neg	na
294	Eritema (enrojecimiento)/ formación de escaras	0	0	0	0,0	neg	1
	Formación de edema	0	0	0	0,0	neg	na
254	Eritema (enrojecimiento)/ formación de escaras	1	0	0	0,33	neg	2
	Formación de edema	0	0	0	0,0	neg	na

na: no aplicable

Respuesta: neg: negativa para los puntajes medios

<1,5 (GHS)
<2 (Directiva 2001/59/EC)
<2,3 (Regulation (EC) N° 1272/2008)

Además, los resultados se presentaron e interpretaron de acuerdo con el sistema de clasificación basado en el esquema diseñado por Draize (1959):

Animal N°	Sexo	Eritema	N	Edema	N	Índice de irritación cutánea primaria
01195	macho	0,33	3	0,00	3	0,22
00294	macho	0,00	3	0,00	3	
00254	macho	0,00	3	0,00	3	
Puntaje medio		0,22		0,00		
N = cantidad de puntos de datos disponibles.						

Conclusión

La aplicación de BCS-CL73507 grado técnico es un irritante cutáneo leve, de acuerdo con el sistema de clasificación de Draize. El eritema muy leve observado en los tres animales fue reversible dentro de las 48 horas posteriores al tratamiento. De acuerdo con el GHS (rev.4) 2011, no se requiere clasificación.

Report:	A.4.1.1.1 / 01; Matting, E.; 2013; M-462513-01
Title:	BCS-CL73507 technical - Acute skin irritation study in rabbits
Report No:	13/040-006N
Document No(s):	M-462513-01-2
Guidelines:	**OECD GUIDELINES FOR TESTING OF CHEMICALS 404 (24th April 2002) OECD: Paris, Commission Regulation (EC) No 440/2008, B.4 (L 142, 30 May 2008); OPPTS 870.2500 (EPA 712-C-98-196) August 1998; Not specified**
GLP/GEP:	**Yes**

Irritación ocular

M-462510-01-2.BCS-CE85201: Estudio de irritación ocular aguda en conejos. Matting, E. Bayer CropScience AG. Matting, E.2013

Normas

US EPA Health Effects Test Guidelines, OCSPP 870.2400

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test no 405

EC No 440/2008, B.5 (2008)

ID del proyecto de laboratorio: 13/040-005N

Resumen

Los conejos fueron tratados con analgésicos y anestésicos de acuerdo con la norma regulatoria. Se utilizaron tres animales para realizar la clasificación. La substancia se colocó en el saco conjuntival del ojo izquierdo de cada animal. El ojo derecho no tratado sirvió como control. Se administraron 0,1 g de la substancia como única dosis. Los ojos se examinaron a las 1, 24, 48, 72 horas, 1 y 2 semanas después de la aplicación. Se realizó tinción con fluoresceína 24 horas antes de la administración y a las 24, 48, 72 horas, 1 y 2 semanas después de la aplicación. No se observó una Reacción Inicial Dolorosa (IPR/PR).

Objetivos, normas

El objetivo del estudio fue determinar el potencial de irritación ocular aguda de la substancia BCS-CL73507 grado técnico en el Conejo Blanco de Nueva Zelanda. Los

efectos irritantes de la substancia se evaluaron de acuerdo con el método de Draize (OECD No.: 405, 2012).

Las normas utilizadas se describieron anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS-CL73507

Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Conejo

Cepa: Blanco de Nueva Zelanda, albino

Cantidad de animales: 3 machos

Edad: animales adultos, 10-11 semanas de edad

Dosis: 0,1 g

Vía: ocular

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descritas anteriormente.

Resultados

Observación clínica del primer animal (Nº 01268): Una hora después del tratamiento se observaron enrojecimiento conjuntival (puntaje 2), quemosis (puntaje 2) y secreción (puntaje 2). Veinticuatro horas después del tratamiento se observaron enrojecimiento conjuntival (puntaje 1) y quemosis (puntaje 1). A las 48 horas del tratamiento se observó enrojecimiento conjuntival (puntaje 1).

Observación clínica del segundo animal (Nº 01226): Una hora después del tratamiento se observaron enrojecimiento conjuntival (puntaje 2), quemosis (puntaje 1) y secreción (puntaje 2). Veinticuatro horas después del tratamiento se observó enrojecimiento conjuntival (puntaje 1).

Observación clínica del tercer animal (Nº 01272): Una hora después del tratamiento se observaron enrojecimiento conjuntival (puntaje 2), quemosis (puntaje 2) y secreción (puntaje 2). Veinticuatro horas después del tratamiento se observó enrojecimiento conjuntival (puntaje 1).

Debido a que no se observaron signos clínicos, el estudio se dio por finalizado 72 horas después del tratamiento del tercer animal.

La tinción con fluoresceína fue negativa en todos los animales durante el período de observación.

Durante el estudio, el ojo de control de cada animal se mantuvo asintomático.

No se observó una Reacción Dolorosa Inicial (IPR/PR).

El estado general y el comportamiento de los animales fueron normales durante todo el período de estudio.

No se observaron cambios notables del peso corporal durante el período de estudio.

Los puntajes medios de los animales individuales (considerando las lecturas a las 24, 48 y 72 horas después del tratamiento) fueron los siguientes:

Animal	Efectos	24h	48h	72h	Puntajes medios	Respuesta	Reversible (días)
01268	Opacidad corneal	0	0	0	0,00	--	na
	Iritis	0	0	0	0,00	--	na
	Enrojecimiento conjuntival	1	1	0	0,67	--	3
	Quemosis conjuntival	1	0	0	0,33	--	2
	Secreción	0	0	0	0,00	--	1*
01226	Opacidad corneal	0	0	0	0,00	--	na
	Iritis	0	0	0	0,00	--	na
	Enrojecimiento conjuntival	1	0	0	0,33	--	2
	Quemosis conjuntival	0	0	0	0,00	--	1*
	Secreción	0	0	0	0,00	--	1*
01272	Opacidad corneal	0	0	0	0,00	--	na
	Iritis	0	0	0	0,00	--	na
	Enrojecimiento conjuntival	1	0	0	0,33	--	2
	Quemosis conjuntival	0	0	0	0,00	--	1*
	Secreción	0	0	0	0,00	--	1*

Respuesta para puntajes medios — na: no aplicable

-- = negativa
(+) = irritante leve
\+ = irritante
++ = efectos irreversibles/daño serio

Conclusión

La substancia BCS-CL73507 de grado técnico, aplicada a la mucosa ocular de los Conejos, causó efectos irritantes conjuntivales a la hora que se redujeron a las 48 horas posteriores a la aplicación. Los efectos fueron completamente reversibles dentro de las 72 horas. En el estudio no se observaron efectos sobre la córnea. De acuerdo con el GHS (rev. 4) 2011, no se requiere clasificación.

Report: A.4.1.1.2 / 01; Matting, E.; 2013; M-462510-01
Title: BCS-CL73507 technical - Acute eye irritation study in rabbits
Report No: 13/040-005N
Document No(s): M-462510-01-2
Guidelines: **OECD Test Guideline 405 (02nd October 2012); EPA OPPTS 870.2400 (1998); EC No 440/2008, B.5 (2008); Not specified**
GLP/GEP: **Yes**

Sensibilización

M-462501-01-2 . BCS-CL73507: Ensayo de ganglios linfáticos locales en el ratón. Hargitai, J. Bayer CropScience AG.2013

Normas

US EPA OCSPP Guideline No. 870.2600

Commission Regulation (EC) No 440/2008 of 30 de mayo de 2008, B.42., "Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay" (Official Journal L142, 31/05/2008)

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test no 429 (2010)

ID del proyecto de laboratorio: 13/040-037E

Resumen

Se realizó la Prueba Preliminar de Irritación/Toxicidad en ratones CBA/J Rj utilizando dos dosis (concentraciones de la substancia de 50 % (p/v) y 25 % (p/v)) en DMSO. La aplicabilidad y biocompatibilidad de la substancia en las orejas de los animales a su concentración máxima de 50 % (p/v) fue aceptable.

En el ensayo principal, veinte hembras de ratones CBA/J Rj fueron asignadas a cinco grupos de cuatro animales cada uno. Tres grupos recibieron la formulación adecuada de BCS CL73507 grado técnico en concentraciones de 50, 25 y 10 % (p/v) en DMSO. El grupo control negativo recibió DMSO. El grupo de control positivo recibió α-hexilcinamaldehído (HCA) al 25% (p/v) en DMSO. Las soluciones de la sustancia se aplicaron en la superficie dorsal de ambas orejas de los animales de experimentación (25 µl/oreja) durante tres días consecutivos (Días 1, 2 y 3). No se administró tratamiento en los Días 4, 5 y 6. En el Día 6, se midió la proliferación celular en los ganglios linfáticos locales mediante la incorporación de metil timidina tritiada (3HTdR) y los valores obtenidos se utilizaron para calcular los índices de estimulación (SI).

Objetivos, normas

El objetivo de este estudio fue determinar el potencial de sensibilización cutánea de BCS CL73507 grado técnico después de la exposición dérmica.

Las normas utilizadas se describieron anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS-CL73507

Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Ratones

Cepa: CBA/J Rj

Cantidad de animales: 4 hembras/grupo (nulíparas y no preñadas)

Edad: 10-11 semanas de edad

Concentración: 50, 25 y 10% (prueba principal)

Vía: dérmica

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descritas anteriormente.

Resultados

Durante el estudio no se observó mortalidad o toxicidad sistémica. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento sobre los pesos corporales de los animales en cualquiera de los grupos tratados. No se observaron indicios de irritación en el sitio de aplicación. Se observó alopecia en el grupo de dosis al 50% (p/v) en los Días 2-6 y en el grupo de dosis al 25% (p/v) en los Días 3-6. Se observe precipitación de la substancia en las orejas de los animales en todos los grupos tratados en los Días 1-6. Se observaron orejas rígidas en el grupo de dosis al 50% (p/v) en los Días 2-6.

Los valores observados del índice de estimulación fueron 5,6, 3,4 y 1,6 en concentraciones de 50, 25 y 10 % (p/v), respectivamente. Sobre la base de estos datos, el valor calculado de EC3 es 21,7%.

Se utilizó α-hexilcinamaldehído (25 % (p/v) disuelto en DMSO) como control positivo para demostrar el desarrollo adecuado del ensayo [1]. Se observó una

respuesta linfoproliferativa significativa (valor del índice de estimulación de 13,2) para la sustancia química del control positivo y este resultado confirmó la validez del ensayo.

Conclusión

En conclusión, en las condiciones del presente análisis, el BCS CL73507 grado técnico demostró tener un potencial de sensibilización (sensibilizante) en el Ensayo Local de Ganglios Linfáticos. De acuerdo con GHS (rev.4) 2011, es un sensibilizante cutáneo de categoría 1, subcategoría 1B.

Report:	A.4.1.5 / 01; Campos, S.; 2016; M-584404-01
Title:	Summary for LatAm submissions: BCS-CL73507: Ensayo de ganglios linfáticos locales en el ratón
Report No:	M-584404-01-2
Document No(s):	M-584404-01-2
Guidelines:	**none;**
GLP/GEP:	**n.a.**

BCS-CL73507 (anteriormente BCS-CO80363): Estudio de toxicidad de 90 días en la rata mediante administración en la dieta.
M-443358-02-3

Patrocinador: Bayer CropScience AG.
Substancia: BCS-CL73507

ESTUDIO
Laboratorio ejecutor: Bayer S.A.S
Fecha de finalización del estudio: 12-Diciembre-2012
Informe enmendado el: 30-Agosto-2016
Cantidad de páginas: 953
Autores: Odin, M.
Normas
OECD guideline 408 (Septiembre, 1998)
US EPA OCSPP Guideline number 870.3100
MAFF en Japón 12 Nousan nº 8147 (Noviembre, 2000)
ECC Directive 2001/59/EC, Method B.26 (Agosto, 2001)

ID del proyecto de laboratorio: SA 10437

RESUMEN

BCS-CL73507 (anteriormente BCS-CO80363) (número de lote: NLL 8217-48-2, sólido blanquecino, pureza 92,6% p/p), un insecticida de la familia de las antranilamidas, se administró en forma continua en la dieta a grupos de ratas Wistar (10/sexo/grupo) en concentraciones de 900, 3000 y 10000 ppm (aproximadamente equivalentes a 55, 178 y 608 mg/kg de peso corporal/día en los machos y a 66, 213 y 723 mg/kg de peso corporal/día en las hembras) durante al menos 90 días. Un grupo constituido de manera similar recibió dieta no tratada y actuó como control. Además, se agregaron 10 animales/sexo a los grupos de control y dosis elevada para evaluar la reversibilidad de cualquier efecto observado en el nivel de dosis elevada. Los animales fueron alimentados con la dieta de control o de prueba durante al menos 90 días y se mantuvieron con la dieta de control durante un mes después de la finalización del período de exposición de 3 meses. En todos los animales se realizaron observaciones para identificar signos clínicos diariamente y el peso corporal se midió una vez por semana. El consumo se midió dos veces por semana durante las primeras 6 semanas de tratamiento y semanalmente a partir de entonces. Se realizó un examen físico detallado una vez durante la fase de aclimatación y semanalmente durante el período de estudio. En todos los animales sobrevivientes se realizó una evaluación de la neurotoxicidad (actividad locomotriz exploratoria, observaciones a campo abierto, reactividad sensitiva y fuerza de prensión) durante las Semanas 11 y 12 del estudio. Se realizaron exámenes oftalmológicos en todos los animales durante la fase de aclimatación y en todos los animales de los grupos de control y de dosis elevada durante la Semana 12. Se recogieron muestras de orina de todos los animales sobrevivientes durante la noche en la semana previa a la necropsia programada. Durante la semana 12, se obtuvo una muestra de sangre de los primeros cinco animales adecuados de cada grupo para un análisis compuesto. Antes de la necropsia programada se obtuvo una muestra de sangre del plexo venoso retro-orbitario de cada animal sobreviviente para determinaciones hematológicas y de bioquímica clínica. Se realizó la necropsia de todos los animales, se pesaron órganos seleccionados y se obtuvo un conjunto de muestras de tejidos, que se fijaron y examinaron microscópicamente.

Debido a la ausencia de hallazgos en los exámenes neurológicos y oftalmológicos durante la fase de tratamiento, estos parámetros no fueron evaluados durante la fase de recuperación.

Objetivos, normas

Los objetivos de este estudio fueron determinar la toxicidad potencial de BCS-CL73507 en ratas Wistar después de la administración continua en la dieta durante al menos 90 días, para evaluar la reversibilidad de cualquier efecto observado con el

nivel de dosis máxima después de un período de recuperación de un mes con la dieta no tratada y brindar información para la selección de niveles de dosis para estudios de toxicidad futuros en esta especie.

Las normas utilizadas son las descriptas anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS- CL73507 (anteriormente BCS-CO80363)
Lote/Número de lote: NLL 8217-48-2

Sistema de prueba

Especie: Rata
Cepa: Wistar Rj:WI (IOPS HAN)
Cantidad de animales: 10 animales/sexo/grupo
Edad: 6-7 semanas de edad

Doses: 0, 900, 3000 y 10000 ppm (aproximadamente equivalentes a 55, 178 y 608 mg/kg de peso corporal en los machos y 66, 213 y 723 mg/kg de peso corporal/día en las hembras)

Vía: oral (dieta)

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descriptas anteriormente.

Resultados

No se observaron efectos relacionados con el tratamiento para ninguno de los parámetros evaluados, hasta 10000 ppm inclusive (equivalente a un promedio de 608 mg/kg de peso corporal/día y 723 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras), el mayor nivel de dosis evaluado. Los valores de la concentración media de BCS-CL73507 en plasma se encontraban en el rango de 0,266 a 0,406 mg/ml en los machos y de 0,875 a 0,915 mg/ml en las hembras.

Conclusión

En conclusión, un nivel de dosis de 10000 ppm BCS-CL73507 (equivalente a 608 y 723 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras, respectivamente) se considera un Nivel de Efecto Adverso No Observado (NOAEL) en ratas Wistar machos y hembras, después de 90 días de tratamiento mediante administración en la dieta.

Report:	A.4.2 / 01; Odin, M.; 2016; M-443358-02; Amended: 2016-08-30
Title:	BCS-CL73507 (formerly BCS-CO80363) - 90-day toxicity study in the rat by dietary administration - Report amended no. 1 of final report
Report No:	SA 10437
Document No(s):	M-443358-02-3
Guidelines:	**OECD guideline 408 (September, 1998); EEC Directive 2001/59/EC, Method B.26 (August, 2001); US EPA OCSPP Guideline number No 870.3100; MAFF in Japan Notification 12 Nousan No 8147 (November, 2000); Not specified**
GLP/GEP:	**Yes**

2.2.- Oral acumulativa

M-408743-01-3.BCS-CL73507 (anteriormente BCS-CO80363): Estudio exploratorio de toxicidad de 28 días en la rata mediante administración en la dieta. Lasserre, D. Lasserre, D. 2011

.

Normas

US EPA OCSPP Guideline No. 870.SUPP

ID del proyecto de laboratorio: SA 10263

Resumen

BCS-CO80363 (número de lote NLL 8217-6-2: un polvo blanco, 96,0% de pureza p/p), un insecticida de la familia de las antranilamidas, se administró en forma continua en la dieta a grupos de ratas Wistar (5/sexo/grupo) durante al menos 28 días en concentraciones de 500, 2000 y 8000 ppm, correspondientes a 38, 148 y 599 mg/kg/día en machos y 43, 171 y 700 mg/kg/día en hembras, respectivamente. Un grupo constituido de manera similar recibió dieta no tratada y actuó como control. En todos los animales se realizaron observaciones para mortalidad y signos clínicos diariamente, el peso corporal y el consumo de alimentos se midieron semanalmente. Durante todo el estudio se realizó un examen físico detallado una vez por semana. Antes de la necropsia programada se extrajo una muestra de sangre del plexo venoso retroorbitario de cada animal sobreviviente para determinaciones hematológicas y de bioquímica clínica. Se realizó la necropsia de todos los animales, se pesaron órganos seleccionados y se obtuvo una gama de

tejidos, que fueron fijados y examinados microscópicamente. Las porciones restantes de hígado se homogeneizaron para realizar preparados microsómicos para determinar el perfil de isoenzimas del citocromo P450 y UDPGT.

Objetivos, normas

Los objetivos de este estudio fueron determinar el potencial de toxicidad sistémica de BCS-CO80363 en ratas Wistar después de la administración continua en la dieta durante al menos 28 días, para brindar información para la selección de niveles de dosis para estudios de toxicidad futuros en esta especie y evaluar los cambios hepáticos morfológicos y bioquímicos potenciales causados por la administración de BCS-CO80363 durante un período de 28 días. Se evaluaron las isoenzimas de citocromo P-450 y UDPGT hepáticas, así como la histopatología del hígado.

Este fue un estudio preliminar y no fue diseñado para cumplir con los requerimientos regulatorios.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS-CO80363

Lote/Número de lote: NLL 8217-6-2

Sistema de prueba

Especie: Rata

Cepa: Wistar Rj:WI (IOPS HAN)

Cantidad de animales: 5 animales/sexo/grupo

Edad: Animales adultos jóvenes, 6-7 semanas de edad

Dosis: 500, 2000 y 8000 ppm (correspondientes a 38, 148 and 599 mg/kg pc/día en machos y 43, 171 y 700 mg/kg pc/día en hembras, respectivamente)

Vía: oral (dieta)

Diseño del estudio: Este fue un estudio preliminar y no fue diseñado para cumplir con los requerimientos regulatorios. Se administraron dietas de control o de prueba

durante al menos 28 días. Se controlaron todos los animales para determinar los moribundos y fallecidos dos veces por día (una vez por día en los fines de semana o en los feriados). Se realizaron observaciones clínicas al menos una vez por día. Los exámenes físicos detallados se llevaron a cabo al menos una vez por semana durante el período de tratamiento. El peso corporal y la ingesta alimentaria se midieron semanalmente. Se obtuvieron muestras de sangre al final del estudio para estudios de bioquímica clínica. Se realizó la necropsia en todos los animales, se pesaron órganos seleccionados y una gama de órganos se fijaron y examinaron microscópicamente. Además, al final del tratamiento se evaluaron las isoenzimas de P-450 y UDPGT.

Resultados

BCS-CO80363 hasta 8000 ppm no indujo mortalidad ni signos clínicos. No se observaron efectos significativos sobre el peso corporal o los cambios en el peso corporal ni sobre el consumo de alimentos en ningún nivel de dosis en ambos sexos. Los parámetros hematológicos y bioquímicos no fueron afectados. No se observaron cambios relacionados con el tratamiento en los pesos de los órganos o los exámenes histopatológicos en ningún nivel de dosis. El citocromo P-450 total y las actividades relacionadas y la actividad de UDPG no fueron afectados por el BCS-CO80363 administrado en dosis de hasta 8000 ppm.

Conclusión

El Nivel de Efecto No Observado (NOEL) obtenido en este estudio fue de 8000 ppm equivalente a 599 y 700 mg/kg/día en machos y hembras, respectivamente.

M-443358-02-3.BCS-CL73507 (anteriormente BCS-CO80363): Estudio de toxicidad de 90 días en la rata mediante administración en la dieta. Odin, M.

Substancia: BCS-CL73507

Normas

OECD guideline 408 (Septiembre, 1998)

US EPA OCSPP Guideline number 870.3100

MAFF en Japón 12 Nousan nº 8147 (Noviembre, 2000)

ECC Directive 2001/59/EC, Method B.26 (Agosto, 2001)

ID del proyecto de laboratorio: SA 10437

Resumen

BCS-CL73507 (anteriormente BCS-CO80363) (número de lote: NLL 8217-48-2, sólido blanquecino, pureza 92,6% p/p), un insecticida de la familia de las antranilamidas, se administró en forma continua en la dieta a grupos de ratas Wistar (10/sexo/grupo) en concentraciones de 900, 3000 y 10000 ppm (aproximadamente equivalentes a 55, 178 y 608 mg/kg de peso corporal/día en los machos y a 66, 213 y 723 mg/kg de peso corporal/día en las hembras) durante al menos 90 días. Un grupo constituido de manera similar recibió dieta no tratada y actuó como control. Además, se agregaron 10 animales/sexo a los grupos de control y dosis elevada para evaluar la reversibilidad de cualquier efecto observado en el nivel de dosis elevada. Los animales fueron alimentados con la dieta de control o de prueba durante al menos 90 días y se mantuvieron con la dieta de control durante un mes después de la finalización del período de exposición de 3 meses. En todos los animales se realizaron observaciones para identificar signos clínicos diariamente y el peso corporal se midió una vez por semana. El consumo se midió dos veces por semana durante las primeras 6 semanas de tratamiento y semanalmente a partir de entonces. Se realizó un examen físico detallado una vez durante la fase de aclimatación y semanalmente durante el período de estudio. En todos los animales sobrevivientes se realizó una evaluación de la neurotoxicidad (actividad locomotriz exploratoria, observaciones a campo abierto, reactividad sensitiva y fuerza de prensión) durante las Semanas 11 y 12 del estudio. Se realizaron exámenes oftalmológicos en todos los animales durante la fase de aclimatación y en todos los animales de los grupos de control y de dosis elevada durante la Semana 12. Se recogieron muestras de orina de todos los animales sobrevivientes durante la noche en la semana previa a la necropsia programada. Durante la semana 12, se obtuvo una muestra de sangre de los primeros cinco animales adecuados de cada grupo para un análisis compuesto. Antes de la necropsia programada se obtuvo una muestra de sangre del plexo venoso retro-orbitario de cada animal sobreviviente para determinaciones hematológicas y de bioquímica clínica. Se realizó la necropsia de todos los animales, se pesaron órganos seleccionados y se obtuvo un conjunto de muestras de tejidos, que se fijaron y examinaron microscópicamente.

Debido a la ausencia de hallazgos en los exámenes neurológicos y oftalmológicos durante la fase de tratamiento, estos parámetros no fueron evaluados durante la fase de recuperación.

Objetivos, normas

Los objetivos de este estudio fueron determinar la toxicidad potencial de BCS-CL73507 en ratas Wistar después de la administración continua en la dieta durante al menos 90 días, para evaluar la reversibilidad de cualquier efecto observado con el nivel de dosis máxima después de un período de recuperación de un mes con la dieta no tratada y brindar información para la selección de niveles de dosis para estudios de toxicidad futuros en esta especie.

Las normas utilizadas son las descriptas anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS- CL73507 (anteriormente BCS-CO80363)

Lote/Número de lote: NLL 8217-48-2

Sistema de prueba

Especie: Rata

Cepa: Wistar Rj:WI (IOPS HAN)

Cantidad de animales: 10 animales/sexo/grupo

Edad: 6-7 semanas de edad

Doses: 0, 900, 3000 y 10000 ppm (aproximadamente equivalentes a 55, 178 y 608 mg/kg de peso corporal en los machos y 66, 213 y 723 mg/kg de peso corporal/día en las hembras)

Vía: oral (dieta)

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descriptas anteriormente.

Resultados

No se observaron efectos relacionados con el tratamiento para ninguno de los parámetros evaluados, hasta 10000 ppm inclusive (equivalente a un promedio de 608 mg/kg de peso corporal/día y 723 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras), el mayor nivel de dosis evaluado. Los valores de la concentración media de BCS-CL73507 en plasma se encontraban en el rango de 0,266 a 0,406 mg/ml en los machos y de 0,875 a 0,915 mg/ml en las hembras.

Conclusión

En conclusión, un nivel de dosis de 10000 ppm BCS-CL73507 (equivalente a 608 y 723 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras, respectivamente) se considera un Nivel de Efecto Adverso No Observado (NOAEL) en ratas Wistar machos y hembras, después de 90 días de tratamiento mediante administración en la dieta.

Report:	A.4.2.1 / 01; Lasserre, D.; 2011; M-408743-01
Title:	BCS-CO80363 - Exploratory 28-day toxicity study in the rat by dietary administration
Report No:	SA 10263
Document No(s):	M-408743-01-3
Guidelines:	**US EPA OCSPP Guideline No. 870.SUPP; not applicable**
GLP/GEP:	**No**

M-473874-01-3. BCS-CL73507: Ensayo de micronúcleos en células de médula ósea de ratón. Dony, E.2013.Substancia: BCS-CL73507

ID del proyecto de laboratorio: 1576300

Resumen

La substancia fue suspendida en aceite de maíz, que también se utilizó como vehículo control. El volumen administrado por vía oral fue de 10 ml/kg p.c. El volumen del control positivo administrado fue de 10 ml/kg p.c. A las 24 h y 48 h después de una única administración de la substancia se recogieron células de la médula ósea para análisis de micronúcleos. Se evaluaron doce animales (6 machos, 6 hembras) por grupo de prueba para determinar la presencia de los micronúcleos. Se calificaron para micronúcleos 2000 eritrocitos policromáticos (EPC) por animal.

Se determinó la relación entre eritrocitos normocromáticos y policromáticos en la misma muestra para investigar un efecto citotóxico debido al tratamiento con la substancia y se informó como la cantidad de EPC por 2000 eritrocitos. Se investigó la dosis máxima recomendada por las normas de 2000 mg/kg p.c. en intervalos de 24 y 48 h, respectivamente, sobre la base de la información de seguridad previa al experimento suministrada por el patrocinador (DL50 oral: >2000 mg/kg p.c.). Se aplicó un factor de corrección de 1,12 basado en los datos de pureza de la substancia suministrados por el patrocinador.

Objetivos, normas

El estudio se llevó a cabo para investigar el potencial del BCS-CL73507 Grado Técnico para inducir micronúcleos en eritrocitos policromáticos (EPC) en la médula ósea del ratón.

Las normas utilizadas se describieron anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS-CL73507

Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Ratón

Cepa: NMRI

Cantidad de animales: Previo a la prueba: 2 animales/sexo Estudio principal: 6 animales/sexo/grupo

Edad: 8-10 semanas de edad

Dosis: 2000 mg/kg pc

Obtención de muestras: 24 y 48 horas

Vía: oral

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descriptas anteriormente.

Resultados

Después del tratamiento con la substancia, la cantidad de EPC no disminuyó substancialmente en comparación con el valor medio de EPC del control con vehículo, lo que indica que el BCS-CL73507 Grado Técnico no tuvo efectos citotóxicos en la médula ósea. En comparación con los controles correspondientes con vehículo, no se observó un aumento biológicamente relevante o estadísticamente significativo de la frecuencia de micronúcleos detectados en ningún intervalo posterior a la administración de la substancia y en cualquiera de los sexos utilizados. Se utilizó como control positivo una dosis de 40 mg/kg p.c. de ciclofosfamida administrada por vía oral, la que demostró un aumento substancial de la frecuencia de micronúcleos.

Conclusión

Es posible afirmar que, en las condiciones experimentales informadas, la substancia BCS-CL73507 Grado Técnico no indujo la formación de micronúcleos, según se determinó con la prueba de micronúcleos en células de la médula ósea de ratones. Por lo tanto, en este ensayo de micronúcleos el BCS-CL73507 Grado Técnico no se considera mutagénico.

Report:	A.4.2.1 / 02; Odin, M.; 2016; M-443358-02; Amended: 2016-08-30
Title:	BCS-CL73507 (formerly BCS-CO80363) - 90-day toxicity study in the rat by dietary administration - Report amended no. 1 of final report
Report No:	SA 10437
Document No(s):	M-443358-02-3
Guidelines:	**OECD guideline 408 (September, 1998); EEC Directive 2001/59/EC, Method B.26 (August, 2001); US EPA OCSPP Guideline number No 870.3100; MAFF in Japan Notification 12 Nousan No 8147 (November, 2000); Not specified**
GLP/GEP:	**Yes**

Administración oral en roedores y en no roedores

Report:	A.4.2.2 / 01; Kennel, P.; 2012; M-440096-01
Title:	BCS-CL73507 (formerly BCS-CO80363) - Preliminary 28-day toxicity study in the dog by dietary administration
Report No:	SA 10439

Document No(s): M-440096-01-2
Guidelines: **US EPA OSPP Guideline Number 870.SUPP; none**
GLP/GEP: **No**
BCS-CL73507 (anteriormente BCS-CO80363): Estudio de toxicidad de 90 días en la rata mediante administración en la dieta.
M-443358-02-3

Patrocinador: Bayer CropScience AG.
Substancia: BCS-CL73507

ESTUDIO
Laboratorio ejecutor: Bayer S.A.S
Fecha de finalización del estudio: 12-Diciembre-2012
Informe enmendado el: 30-Agosto-2016
Cantidad de páginas: 953
Autores: Odin, M.
Normas
OECD guideline 408 (Septiembre, 1998)
US EPA OCSPP Guideline number 870.3100
MAFF en Japón 12 Nousan nº 8147 (Noviembre, 2000)
ECC Directive 2001/59/EC, Method B.26 (Agosto, 2001)
ID del proyecto de laboratorio: SA 10437

RESUMEN

BCS-CL73507 (anteriormente BCS-CO80363) (número de lote: NLL 8217-48-2, sólido blanquecino, pureza 92,6% p/p), un insecticida de la familia de las antranilamidas, se administró en forma continua en la dieta a grupos de ratas Wistar (10/sexo/grupo) en concentraciones de 900, 3000 y 10000 ppm (aproximadamente equivalentes a 55, 178 y 608 mg/kg de peso corporal/día en los machos y a 66, 213 y 723 mg/kg de peso corporal/día en las hembras) durante al menos 90 días. Un grupo constituido de manera similar recibió dieta no tratada y actuó como control. Además, se agregaron 10 animales/sexo a los grupos de control y dosis elevada para evaluar la reversibilidad de cualquier efecto observado en el nivel de dosis elevada. Los animales fueron alimentados con la dieta de control o de prueba durante al menos 90 días y se mantuvieron con la dieta de control durante un mes después de la finalización del período de exposición de 3 meses. En todos los animales se realizaron observaciones para identificar signos clínicos diariamente y el peso corporal se midió una vez por semana. El consumo se midió dos veces por semana durante las primeras 6 semanas de tratamiento y semanalmente a partir de entonces. Se realizó un examen físico detallado una vez durante la fase de

aclimatación y semanalmente durante el período de estudio. En todos los animales sobrevivientes se realizó una evaluación de la neurotoxicidad (actividad locomotriz exploratoria, observaciones a campo abierto, reactividad sensitiva y fuerza de prensión) durante las Semanas 11 y 12 del estudio. Se realizaron exámenes oftalmológicos en todos los animales durante la fase de aclimatación y en todos los animales de los grupos de control y de dosis elevada durante la Semana 12. Se recogieron muestras de orina de todos los animales sobrevivientes durante la noche en la semana previa a la necropsia programada. Durante la semana 12, se obtuvo una muestra de sangre de los primeros cinco animales adecuados de cada grupo para un análisis compuesto. Antes de la necropsia programada se obtuvo una muestra de sangre del plexo venoso retro-orbitario de cada animal sobreviviente para determinaciones hematológicas y de bioquímica clínica. Se realizó la necropsia de todos los animales, se pesaron órganos seleccionados y se obtuvo un conjunto de muestras de tejidos, que se fijaron y examinaron microscópicamente.
Debido a la ausencia de hallazgos en los exámenes neurológicos y oftalmológicos durante la fase de tratamiento, estos parámetros no fueron evaluados durante la fase de recuperación.

Objetivos, normas

Los objetivos de este estudio fueron determinar la toxicidad potencial de BCS-CL73507 en ratas Wistar después de la administración continua en la dieta durante al menos 90 días, para evaluar la reversibilidad de cualquier efecto observado con el nivel de dosis máxima después de un período de recuperación de un mes con la dieta no tratada y brindar información para la selección de niveles de dosis para estudios de toxicidad futuros en esta especie.

Las normas utilizadas son las descriptas anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS- CL73507 (anteriormente BCS-CO80363)
Lote/Número de lote: NLL 8217-48-2

Sistema de prueba

Especie: Rata
Cepa: Wistar Rj:WI (IOPS HAN)
Cantidad de animales: 10 animales/sexo/grupo
Edad: 6-7 semanas de edad

Doses: 0, 900, 3000 y 10000 ppm (aproximadamente equivalentes a 55, 178 y 608 mg/kg de peso corporal en los machos y 66, 213 y 723 mg/kg de peso corporal/día en las hembras)

Vía: oral (dieta)

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descriptas anteriormente.

Resultados

No se observaron efectos relacionados con el tratamiento para ninguno de los parámetros evaluados, hasta 10000 ppm inclusive (equivalente a un promedio de 608 mg/kg de peso corporal/día y 723 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras), el mayor nivel de dosis evaluado. Los valores de la concentración media de BCS-CL73507 en plasma se encontraban en el rango de 0,266 a 0,406 mg/ml en los machos y de 0,875 a 0,915 mg/ml en las hembras.

Conclusión

En conclusión, un nivel de dosis de 10000 ppm BCS-CL73507 (equivalente a 608 y 723 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras, respectivamente) se considera un Nivel de Efecto Adverso No Observado (NOAEL) en ratas Wistar machos y hembras, después de 90 días de tratamiento mediante administración en la dieta.

BCS-CL73507: Estudio de toxicidad de 90 días en el perro mediante administración en la dieta
M-495692-02-3

Patrocinador: Bayer CropScience AG.
Substancia: BCS-CL73507

ESTUDIO
Laboratorio ejecutor: Bayer S.A.S
Fecha de finalización del estudio: 05-Septiembre-2014
Informe enmendado el: 10-Febrero-2015
Cantidad de páginas: 552
Autores: Kennel, P.
Normas
OECD Guideline 409(1998)
EEC Directive 67/548/EEC, Annex V, Method B.27, (Junio, 1967), Enmendado por: Commission Directive, 2001/59/EC, Method B.27 (Agosto, 2001)

US EPA OCSPP Guideline number 870.3150
MAFF en Japón, notification 12 Nousan nº 8147 (Noviembre, 2000)
ID del proyecto de laboratorio: SA 13013

RESUMEN

Tres grupos de 4 machos y 4 hembras recibieron BCS-CL73507 mezclado en la dieta en dosis de 800, 3200 o 12800 ppm (equivalentes a 25,6, 126 y 440 mg/kg de peso corporal/día en los machos y 29,9, 138 y 485 mg/kg de peso corporal/día en las hembras, respectivamente) durante al menos 13 semanas. Un grupo constituido de manera similar de 4 machos y 4 hembras recibió una dieta no tratada y actuó como grupo de control. En cada animal se controló la presencia de enfermedad-salud, agonía y mortalidad dos veces por día o una vez por día en los fines de semana o feriados durante la fase de aclimatación y durante el estudio. Los signos clínicos observados se registraron diariamente. Se realizó un examen clínico detallado aproximadamente una vez por semana y un examen físico detallado, mensualmente. El consumo de alimentos se registró cada día durante el estudio y el peso corporal se midió una vez por semana y antes de la necropsia. Durante la fase de aclimatación y al final del estudio se realizó un examen oftalmológico. Durante la fase de aclimatación, en la Semana 7 y al final del estudio se realizaron análisis de sangre (hematología, bioquímica clínica) y un análisis de orina. También se obtuvo una muestra de sangre de animales seleccionados para un examen bioanalítico al final del estudio. En todos los animales se realizó una necropsia detallada. Se pesaron órganos seleccionados y se obtuvo y procesó un conjunto de tejidos para el examen histopatológico.

Objetivos, normas

Los objetivos de este estudio fueron determinar los efectos tóxicos potenciales de BCS-CL73507 cuando se administró con la dieta a perros Beagle durante un período mínimo de 13 semanas.

Las normas utilizadas son las descriptas anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS- CL73507
Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Perro
Cepa: Beagle
Edad: 8-9 meses

Cantidad de animales: 4 animales/sexo/ grupo

Dosis: 0, 800, 3200 y 12800 ppm (equivalentes a 25,6, 126 y 440 mg/kg de peso corporal/día en los machos y 29,9, 138 y 485 mg/kg de peso corporal/día en las hembras, respectivamente)

Vía: oral (dieta)

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descriptas anteriormente.

Resultados

Hasta el máximo nivel de dosis estudiado de 12800 ppm, la administración de BCS-CL73507 en la dieta a perros Beagle durante al menos 13 semanas no indujo mortalidad, cambios relacionados con el tratamiento en el examen oftalmológico, ni en las determinaciones hematológicas, los análisis de orina, el examen macroscópico y el microscópico. El examen bioanalítico reveló un aumento relacionado con la dosis de las concentraciones plasmáticas de la substancia BCS-CL73507 y el metabolito BCS-CQ63359, informándose resultados similares entre ambos sexos.

Grupos de dosis elevada - 12800 ppm (equivalente a 440 y 485 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras, respectivamente): Los únicos signos clínicos relacionados con el tratamiento consistieron en aumento de la salivación observado en dos perros en 4 y 6 ocasiones, respectivamente, en el examen clínico. La media de aumento del peso corporal durante la primera semana de tratamiento se redujo un 88% en los machos (sin significación estadística) y 91% en las hembras ($p \leq 0,01$), en comparación con los controles. La media de aumento de peso/semana también fue afectada en varias ocasiones durante el estudio en ambos sexos, lo que dio como resultado un aumento total de la media del peso corporal de 0,58 kg en los machos y 0,63 kg en las hembras, en comparación con 1,50 y 1,55 kg en los controles correspondientes (-61% y -59%, respectivamente, $p \leq 0,01$ en las hembras solamente). Como consecuencia, la media de peso corporal disminuyó desde 5% en el Día 8 a 12% en el Día 92 en los machos y desde 4% en el Día 8 a 11% en el Día 92 en las hembras (sin significación estadística), en comparación con los controles. La media semanal del consumo de alimentos fue afectada marginalmente en las hembras solamente. En total, entre las Semanas 1-13, la media del consumo de alimentos disminuyó un 11% en las hembras en comparación con los controles. Las determinaciones de bioquímica clínica revelaron mayor actividad media de fosfatasa alcalina en las Semanas 7 y 13 en machos (+28% y +58%, respectivamente, sin significación estadística) y hembras (+53% y +114%, respectivamente, $p \leq 0,01$), en comparación con los controles. En la necropsia, la media del peso corporal

terminal fue un 12% menor en los machos y 11% en las hembras, cuando se compararon con los controles (sin significación estadística), mientras que los parámetros de la media de peso de los órganos no fueron afectados por el tratamiento.

Grupos de dosis intermedia - 3200 ppm (equivalente a 126 y 138 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras, respectivamente): Los únicos signos clínicos relacionados con el tratamiento consistieron en aumento de la salivación observado en una o más ocasiones en 3 machos en los exámenes clínicos semanales y en 2 ocasiones en un macho en los exámenes físicos mensuales. Este hallazgo aislado no se consideró adverso.

Grupos de dosis baja - 800 ppm (equivalente a 25,6 y 29,9 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras, respectivamente): No se observaron cambios relacionados con el tratamiento.

Conclusión

En conclusión, un nivel de 3200 ppm (equivalente a 126 y 138 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras, respectivamente) administrado a perros Beagle durante al menos 13 semanas se consideró un Nivel de Efecto Adverso No Observado (NOAEL) en los machos y un Nivel de Efecto No Observado (NOEL) en las hembras.

Report:	A.4.2.2 / 02; Kennel, P.; 2015; M-495692-02; Amended: 2015-02-10
Title:	BCS-CL73507 - 90-day toxicity study in the dog by dietary administration
Report No:	SA 13013
Document No(s):	M-495692-02-3
Guidelines:	**OECD guideline 409 (1998)** **EEC Directive 67/548/EEC, Annex V, Method B.27 (June, 1967), amended by: Commission Directive 2001/59/EC, Method B.27 (August, 2001)** **US EPA OCSPP Guideline number 870.3150** **MAFF in Japan, notification 12 Nousan no 8147 (November, 2000); None**
GLP/GEP:	**Yes**

Otras vías (si procede): inhalación, dérmica

M-534165-01-3.BCS-CL73507: Estudio de toxicidad dérmica de 28 días en ratas Wistar. Török-Bathó, M.

Bayer CropScience AG .2015

Normas

US EPA Health Effects Test Guidelines, OCSPP 870.3200 (1998)

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test no 410 (1981)

ID del proyecto de laboratorio: 14/218-102P

Resumen

Este estudio de 28 días se llevó a cabo para obtener información sobre la toxicidad de la substancia BCS-CL73507 grado técnico después de la exposición dérmica repetida durante 6 horas por día en ratas Wistar. Se incluyeron en el estudio cuarenta ratas CRL:(WI) Wistar de ambos sexos. Cada grupo experimental consistió en 10 animales/sexo. La sustancia se aplicó húmeda sobre la piel de la rata (flanco rasurado) mediante una aplicación semioclusiva en una dosis de 100, 300 y 1000 mg/kg de peso corporal por día utilizando unas chaquetas especiales. El Día 0 fue el primer día de tratamiento y el Día 27, el último. Se realizó la eutanasia de los animales en el Día 28. Durante el período de exposición, la substancia de prueba se mantuvo en contacto con la piel con un apósito de gasa porosa. El sitio de prueba se cubrió, además, con una envoltura de plástico no irritante para retener el apósito de gasa y la substancia de prueba y asegurar que los animales no pudiesen ingerirlas. Se utilizaron sujetadores (chaquetas Lomir con insertos) para impedir la ingestión del vendaje/la substancia de prueba, pero se evitó la inmovilización completa. La substancia de prueba se eliminó suavemente de la piel con agua tibia después del período de exposición de 6 horas para prevenir la ingestión. Los animales de control se trataron de manera similar con parches de gasa humedecida (con ~100 µl de agua destilada) y sujetadores (chaquetas Lomir). Durante el estudio se controlaron los parámetros de morbilidad y mortalidad, las observaciones clínicas y los exámenes neurológicos y oftalmológicos. Los signos clínicos locales se evaluaron después de la remoción del parche, con controles para observar cualquier signo de irritación relacionada con la substancia de prueba, de acuerdo con el sistema de puntaje de Draize. El peso corporal de cada animal se registró en el momento de la aleatorización, en el Día -1 y luego similarmente; el consumo de alimentos se registró el Día -1 y a intervalos semanales a partir de entonces. Se realizaron evaluaciones de estudios complementarios (hematología, bioquímica

clínica y análisis de orina) y exámenes de extendidos vaginales antes de la necropsia en el Día 28. Se midieron los pesos corporales terminales, del cerebro y de órganos seleccionados. Se realizó un examen histopatológico completo en los animales de los Grupos 1 (Control) y 4 (Dosis elevada). Además, se realizaron exámenes histológicos en los órganos o tejidos de todos los grupos con anomalías macroscópicas.

Objetivos, normas

El objetivo de este estudio fue investigar la toxicidad de la substancia y brindar información sobre posibles riesgos a la salud que pudiesen surgir de la exposición dérmica repetida a una substancia de prueba durante un periodo de 28 días.

Las normas utilizadas se describieron anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS-CL73507

Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Rata

Cepa: CRL:(WI)

Cantidad de animales: 10 animales/sexo/grupo. Las hembras eran nulíparas y no preñadas

Edad: Animales adultos jóvenes, 8 semanas de edad

Dosis: 100, 300 y 1000 mg/kg pc/día

Vía: dérmica

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descriptas anteriormente.

Resultados

No se produjo mortalidad no programada durante el estudio y ningún signo clínico se consideró relacionado con la administración de la substancia. No se observaron efectos relacionados con la substancia en la oftalmoscopia o en la batería de observación funcional, incluidos el ensanchamiento del pie de apoyo o la fuerza de prensión. No se produjeron efectos adversos relacionados con la substancia ni efectos adversos sobre el peso corporal del animal, el aumento del peso corporal o el consumo de alimentos durante el estudio. No se observaron diferencias que se consideraran toxicológicamente significativas entre los grupos de control y tratados con la substancia o cualquier efecto adverso del BCS-CL73507 grado técnico en los estudios hematológicos, de bioquímica clínica o el análisis de orina. La evaluación de los extendidos vaginales antes de la necropsia reveló la distribución esperada de las fases del ciclo del estro de la población normal de hembras de ratas Wistar. No se informaron hallazgos macroscópicos considerados relacionados con la administración de la substancia en las condiciones de este estudio. No se observaron efectos notables en lo que respecta al peso de los órganos en ninguno de los niveles de dosis. No se observaron cambios microscópicos relacionados con la substancia en el examen histopatológico.

Conclusión

Una administración dérmica diaria de la substancia BCS-CL73507 grado técnico a ratas CRL: (WI) Wistar durante un período de 28 días en niveles de dosis de 100, 300 y 1000 mg/kg pc/día no se asoció con ningún efecto adverso atribuido a la administración de la substancia. Por lo tanto, el Nivel de Efecto Adverso No Observado (, NOAEL) en este estudio se consideró de 1000 mg/kg pc/día.

Report:	A.4.2.3 / 01; Toeroek-Bathó, M.; 2015; M-534165-01
Title:	BCS-CL73507 technical: 28-day dermal toxicity study in wistar rats
Report No:	14/218-102P
Document No(s):	M-534165-01-3
Guidelines:	**EPA Health Effects Test Guideline OCSPP 870.3200 21/28-Day Dermal Toxicity, August 1998; OECD Guideline for Testing of Chemicals No. 410, May 1981; None**
GLP/GEP:	**Yes**

Toxicidad crónica

Oral a largo plazo (2 años)

M-568723-03-1. BCS-CL73507 Estudio de toxicidad crónica y carcinogenicidad en la rata Wistar mediante administración en la dieta. Odin, M. Bayer CropScience AG. 2016

Substancia: BCS-CL73507

Normas

OECD Guideline 453 (2009)

EEC Directive 88/302/EEC, Method B.33 (1987)

US EPA OCSPP Guideline number 870.4300

MAFF en Japón, notification 12 Nousan nº 8147 (2000)

ID del proyecto de laboratorio: SA 12199

Resumen

El objetivo de este estudio fue investigar la toxicidad crónica y el potencial oncogénico de BCS-CL73507, un insecticida perteneciente a la familia de las antranilamidas, en ratas Wistar después del tratamiento continuo en la dieta a 900, 4000 y 18000 ppm durante un período de 24 meses, de acuerdo con el siguiente diseño. Se administró la dieta que contenía 0, 900, 4000 y 18000 ppm de BCS-CL73507 (número de lote 2012-005440, un sólido de color beige claro, 89,6% de pureza p/p) a grupos de 70 machos y 70 hembras, durante al menos 104 semanas. Diez machos y 10 hembras de cada grupo fueron asignados a la fase de tratamiento crónico (12 meses) y la necropsia se realizó después de 52 semanas de tratamiento. Los 60 animales/sexo/grupo restantes fueron asignados a la fase de carcinogenicidad (24 meses) del estudio y continuaron el tratamiento hasta el sacrificio final del estudio al cabo de al menos 105 semanas de tratamiento. La mortalidad y los signos clínicos se controlaron diariamente. Durante todo el estudio se realizaron exámenes físicos detallados, incluyendo palpación para la detección de masas, al menos una vez por semana. El peso corporal se registró semanalmente durante las primeras 13 semanas y cada 4 semanas aproximadamente a partir de entonces. El consumo de alimentos se registró dos veces por semana durante las primeras 6 semanas del estudio, luego una vez por semana aproximadamente hasta la Semana 13 y finalmente, cada 4 semanas a partir de entonces. Se realizaron

exámenes oftalmológicos en todos los animales durante la aclimatación y después de aproximadamente un año y en todos los animales sobrevivientes a los dos años. En las Semanas del Estudio 12, 53 y 104 (Días del Estudio 82, 366 y 723) se obtuvo una muestra de sangre de la vena sublingual de los primeros cinco animales adecuados de cada grupo tratado para análisis de la substancia. También se recogió una muestra de sangre de dos machos adecuados y dos hembras adecuadas del grupo control para validar el método analítico. Se realizaron determinaciones hematológicas y de bioquímica clínica, así como análisis de orina durante los meses 3-4, 6, 12, 18-19 y 24-25 en animales seleccionados. En el momento del sacrificio programado de las fases crónica y de carcinogenicidad, se pesaron órganos seleccionados y se realizó el examen microscópico de muestras de tejidos designados.

Los niveles medios alcanzados de la dosis de BCS-CL73507 que recibieron los animales durante el período de 12 meses fueron de aproximadamente 41,0, 184 y 854 mg/kg/día en los machos y 56,7, 246 y 1147 mg/kg/día en las hembras, correspondientes a los niveles en la dieta de 900, 4000 y 18000 ppm en ambos sexos.

Los niveles medios alcanzados de la dosis de BCS-CL73507 que recibieron los animales durante el período de 24 meses fueron de aproximadamente 35,3, 159 y 741 mg/kg/día en los machos y 51,2, 221 y 1052 mg/kg/ día en las hembras, correspondientes a los niveles en la dieta de 900, 4000 y 18000 ppm en ambos sexos.

Objetivos, normas

El objetivo de este estudio fue determinar el potencial de toxicidad crónica (después de 52 semanas como mínimo) y de carcinogenicidad (después de 104 semanas como mínimo) del BCS-CL73507 en la rata Wistar después de la administración continua en la dieta durante un periodo mínimo de 104 semanas.

Las normas utilizadas se describieron anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS- CL73507

Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Rata

Cepa: Wistar Rj:WI (IOPS HAN)

Edad: 6 semanas

Cantidad de animales: 60 animales/sexo/ grupo (estudio principal); 10 animales/sexo/ grupo (sacrificio preliminar), hembras nulíparas y no preñadas

Dosis: 0, 900, 4000 y 18000 ppm (equivalentes a 41,0, 184 y 854 mg/kg pc/día para los machos y 56,7, 246 y 1147 mg/kg pc/día para las hembras en el período de 12 meses; 35,3, 159 y 741 mg/kg pc/día para los machos y 51,2, 221 y 1052 mg/kg pc/día para las hembras en el período de 24 meses)

Vía: oral (dieta)

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descritas anteriormente.

Resultados

Durante los primeros 12 meses de tratamiento no se observaron signos clínicos relacionados con el tratamiento y la tasa de mortalidad fue baja en todos los grupos. No se produjeron efectos relacionados con el tratamiento sobre los siguientes parámetros, en ninguno de los niveles de dosis estudiados; el consumo de alimentos durante el estudio, la presencia de cambios oftalmológicos en los exámenes a los 12 y 24 meses, los parámetros hematológicos, de bioquímica clínica o el análisis de orina después de aproximadamente 3, 6, 12, 18 o 24 meses de tratamiento. Además, no se observaron cambios relacionados con el tratamiento en el peso de los órganos en el sacrificio preliminar a los 12 meses o en el sacrificio terminal a los 24 meses.

No se observaron cambios macroscópicos o microscópicos en los animales asignados a la fase de sacrificio preliminar a los 12 meses ni en el sacrificio terminal a los 24 meses, lo que pudiesen atribuirse al tratamiento. El examen bioanalítico reveló un aumento relacionado con la dosis en las concentraciones plasmáticas medias de BCS-CL73507 y BCS-CQ63359, observándose niveles similares durante el estudio.

En los niveles de dosis baja e intermedia, la concentración del compuesto original fue mayor que la de BCS-CQ63359. En el nivel de dosis elevada, la concentración de BCS-CQ63359 fue mayor que la del compuesto original. Se observaron niveles de concentración más elevados de BCS-CL73507 y BCS-CQ63359 en las hembras que en los machos, en los niveles de dosis correspondientes, para cada uno de los tres momentos de obtención de muestras.

Grupo de dosis elevada - 18000 ppm (equivalente a 741 y 1052 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras, respectivamente): Durante los 2 años del estudio, la tasa de mortalidad de ambos sexos fue considerablemente más baja que en los grupos de control correspondientes (50,0 % versus 69,5% para los machos y 40,0% versus 65,0% para las hembras, con ajustes para animales censurados, es decir, animales fallecidos como consecuencia de traumatismos accidentales o durante la anestesia para la obtención de muestras de sangre). No se observaron signos clínicos relacionados con el tratamiento en los machos durante todo el estudio o durante el primer año de tratamiento en las hembras. Durante el segundo año de tratamiento, 4/58 hembras presentaron prolapso de vagina en comparación con 1/58 hembras del grupo de control. El peso corporal medio de los machos fue hasta 3% menor que el correspondiente en el grupo de control desde el Día 8 del estudio hasta el final del primer año de tratamiento, con un efecto estadísticamente significativo en diversas ocasiones ($p \leq 0,01$ o $p \leq 0,05$). Se observó un patrón similar durante el segundo año de tratamiento, con un peso corporal medio final 7% más bajo que el de los controles, en el Día 729 del estudio. La media del aumento acumulativo de peso corporal fue menor que en el grupo de control durante todo el estudio, entre 3 y 8% durante el primer año de tratamiento y entre 4 y 10% durante el año 2 y el efecto alcanzó significación estadística en diversas ocasiones ($p \leq 0,05$ o $p \leq 0,01$). La media del aumento acumulativo de peso corporal fue 10% más baja que en los controles al final del estudio en el Día 729 del estudio. En las hembras, los efectos sobre el peso corporal medio fueron evidentes por primera vez al final del primer año de tratamiento, donde la media del peso corporal fue 5% menor (sin significación estadística) y la media del aumento acumulativo de peso corporal fue 8% más baja ($p \leq 0,05$) que en los controles en el Día 372 del estudio. Durante el segundo año de tratamiento, la media de peso corporal fue progresivamente más baja que en los controles, que resultó en una disminución de 15% en la media del peso corporal final en el Día 729 del estudio, en comparación con los controles y el efecto fue estadísticamente significativo en la mayoría de las ocasiones ($p \leq 0,05$,

p≤0,01 o p≤0,001). La media de aumento acumulativo de peso corporal disminuyó entre 8 y 24% durante el segundo año de tratamiento, en comparación con los controles y el efecto fue estadísticamente significativo en la mayoría de las ocasiones (p≤0,05, p≤0,01 o p≤0,001). La magnitud de la respuesta fue más acentuada durante la última fase del estudio. El aumento acumulativo global del peso corporal fue 24% más bajo que en los controles al final del estudio en el Día 729 del estudio. Tanto en el sacrificio preliminar a los 12 meses como en el sacrificio terminal a los 24 meses se observó un menor peso corporal terminal en las hembras que en los controles (-7%, sin significación estadística, -14%, p≤0,05, respectivamente). No se observaron efectos sobre el peso corporal terminal en los machos. En las hembras, en el sacrificio terminal a los 24 meses se observó una incidencia ligeramente mayor de tumores epiteliales uterinos que en los controles y la incidencia se encontraba ligeramente fuera de la HCD interna, pero dentro de la HCD de RITA (Registro de Datos de Toxicología Industrial en Animales).

Se observaron hallazgos no neoplásicos en útero, vagina y ovarios. En el útero, se observó una mayor incidencia y severidad de hiperplasia escamosa difusa en el cuello uterino (p≤0,01) y una mayor incidencia de metaplasia escamosa focal en el endometrio en comparación con los controles. En la vagina, se observó una mayor incidencia de hiperplasia escamosa difusa (p≤0,05). En el ovario se observó una tendencia a una mayor severidad de agotamiento de cuerpos lúteos que en los controles.

Grupo de dosis intermedia - 4000 ppm (equivalente a 159 y 221 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras, respectivamente): Además de una tasa de mortalidad más baja en las hembras durante los 2 años de duración del estudio que en los controles (51,4% versus 65,0%), no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en ninguno de los sexos.

Grupo de dosis baja - 900 ppm (equivalente a 35,3 y 51,2 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras, respectivamente): Además de una tasa de mortalidad más baja en las hembras durante los 2 años de duración del estudio que en los controles (48,4% versus 65,0%), no se observaron efectos relacionados con el tratamiento en ninguno de los sexos.

Conclusión

En conclusión, los efectos adversos relacionados con el tratamiento se limitaron a la dosis elevada de 18000 ppm en ambos sexos. En los machos, estos efectos se limitaron a un efecto sobre el peso corporal mientras que en las hembras estos efectos también incluyeron cambios no neoplásicos en el útero, los ovarios y la vagina y un ligero aumento de los tumores epiteliales uterinos después de dos años de tratamiento. Sin embargo, en las hembras, la administración de BCS-CL73507 en este nivel de dosis en la dieta durante 2 años dio como resultado una ingesta alcanzada de 1052 mg/kg pc/día, que excede el límite de dosis de la norma de 1000 mg/kg pc/día en las hembras. Además, sobre la base de la disminución de 15% en la media de peso corporal final y una disminución global de 24% de la media de aumento acumulativo de peso corporal con respecto a los controles, este nivel de dosis se consideró por encima de la Dosis Máxima Tolerada (DMT), donde una disminución del aumento del peso corporal de 10% se considera adversa. Por lo tanto, los efectos observados en los órganos objetivo (útero, ovarios y vagina) fueron una ocurrencia de comienzo tardío, observados en una dosis que excede la DMT y la dosis límite. El Nivel de Efecto Adverso No Observado (NOAEL) en términos de potencial carcinogénico fue la dosis elevada de 18000 ppm para los machos (equivalente a 741 mg/kg de peso corporal/día) y la dosis intermedia de 4000 ppm para las hembras (equivalente a 221 mg/kg de peso corporal/día), basado en el ligero aumento de los tumores epiteliales uterinos observados en las hembras a 18000 ppm (equivalente a 1052 mg/kg de peso corporal/día), después de un período de administración de BCS-CL73507 en la dieta. El Nivel de Efecto Adverso No Observado (NOAEL) durante un período de 12 meses de administración de BCS-CL73507 en la dieta a ratas Wistar fue de 4000 ppm en ambos sexos (equivalente a 184 mg/kg de peso corporal/día en los machos y a 246 mg/kg de peso corporal en las hembras). El Nivel de Efecto Adverso No Observado (NOAEL) durante el período de 24 meses de administración de BCS-CL73507 en la dieta a ratas Wistar fue de 4000 ppm en ambos sexos (equivalente a 159 mg/kg de peso corporal en los machos y a 221 mg/kg de peso corporal en las hembras).

Report:	A.4.3.1 / 01; Odin, M.; 2016; M-568723-03; Amended: 2016-11-08
Title:	BCS-CL73507 - Chronic toxicity and carcinogenicity study in the Wistar rat by dietary administration
Report No:	SA 12199
Document No(s):	M-568723-03-1

Guidelines: **OECD 453 (September, 2009); EEC Directive 88/302/EEC, Method B.33 (November, 1987); US EPA OCSPP guideline number 870.4300; MAFF in Japan, notification 12 Nousan no 8147 (November, 2000) guideline; None**

GLP/GEP: **Yes**

Carcinogenicidad

M-552413-01-3.BCS-CL73507: Carcinogenicidad en el ratón C57BL/6J mediante administración en la dieta. : Kennel, P. Bayer CropScience AG.

Normas

OECD Guideline 451 (2009)

EEC Directive 88/302/EEC, Method B.32 (1987)

US EPA OCSPP Guideline number 870.4200

MAFF en Japón, notificación 12 Nousan nº 8147 (2000)

ID del proyecto de laboratorio: SA 12225

Resumen

El objetivo de este estudio fue investigar el potencial oncogénico de BCS-CL73507, un insecticida de la familia de las antranilamidas (número de lote 2012-005440, un sólido de color beige claro, 89,6% de pureza p/p), en el ratón C57BL/6J, después del tratamiento continuo en la dieta durante 18 meses. Además, se realizó un sacrificio preliminar al cabo de 52 semanas de tratamiento (para evaluar la toxicidad crónica). Se alimentaron grupos de 60 machos y 60 hembras de ratones C57BL/6J con una dieta que contenía 0, 260, 1300 o 6500 ppm de BCS-CL73507 durante 52 semanas. Al cabo de las 52 semanas, se realizaron las necropsias en 10 machos y 10 hembras de cada grupo asignado a la fase crónica del estudio, en el sacrificio preliminar programado. Los 50 animales/sexo/grupo restantes, asignados a la fase de carcinogenicidad del estudio, continuaron el tratamiento hasta el sacrificio final programado del estudio después de al menos 78 semanas de tratamiento. La ingesta media de BCS-CL73507 durante el período de 18 meses fue 0, 32,9, 166 y 825 mg/kg/día en los machos y 0, 43,1, 215 y 1073 mg/kg/día en las hembras, a 0, 260, 1300 y 6500 ppm, respectivamente. La mortalidad y los signos clínicos se controlaron diariamente. Además, una vez por semana se realizaron exámenes físicos detallados, incluyendo palpación para la detección de masas durante todo el

tratamiento. El peso corporal y el consumo de alimentos se midieron semanalmente durante las primeras 13 semanas del estudio y luego, a intervalos mensuales, aproximadamente, a partir de entonces. Se realizaron determinaciones hematológicas en los Meses 13 y 19 en animales designados. También se recogió una muestra de sangre de animales seleccionados para exámenes bioanalíticos en los Meses 4, 12 y al final del estudio. En la medida de lo posible se prepararon extendidos de sangre de los animales moribundos inmediatamente antes del sacrificio. En todos los animales se realizó la necropsia y se pesaron órganos seleccionados en el momento de los sacrificios programados preliminar y final. Se fijaron los tejidos designados y se realizó el examen microscópico de los asignados a la fase de carcinogenicidad.

Objetivos, normas

El objetivo de este estudio fue determinar el potencial oncogénico del BCS-CL73507 en el ratón C57BL/6J después de la administración continua con la dieta durante un período mínimo de 78 semanas. Se realizó un sacrificio preliminar al cabo de 52 semanas de tratamiento (para evaluar la toxicidad crónica).

Las normas se describieron anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS- CL73507

Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Ratón

Cepa: C57BL/6J

Edad: 6 semanas

Cantidad de animales: 60 animales/sexo/ grupo (hembras nulíparas y no preñadas)

Dosis: 0, 260, 1300, 6500 ppm (0, 32,9, 166 y 825 mg/kg pc/día para los machos y 0, 43,1, 215 y 1073 mg/kg pc/día para las hembras

Vía: oral (dieta)

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descritas anteriormente.

Resultados

Hasta el nivel de dosis más elevada estudiado de 6500 ppm, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento sobre los parámetros de peso corporal, media del consumo de alimentos y evaluaciones hematológicas durante el estudio o sobre un desarrollo más temprano o una mayor incidencia de tumores en ninguno de los sexos. El examen bioanalítico demostró un aumento relacionado con la dosis de las concentraciones plasmáticas medias de BCS-CL73507 y BCS-CQ63359, observándose niveles similares durante todo el estudio y valores medios ligeramente mayores en las hembras que en los machos.

Grupos de dosis elevadas - 6500 ppm (equivalente a 825 y 1073 mg/kg de peso corporal/día en machos y hembras, respectivamente): Se observó un aumento marginal de la incidencia de mortalidad en ambos sexos en comparación con los controles (sin significación estadística). En los exámenes físicos semanales se observó una mayor incidencia de secreción ocular durante el segundo año del estudio en las hembras ($p \leq 0,05$), en comparación con los controles. Debido a que la incidencia de este signo fue mayor en uno de los sexos y durante el segundo año del estudio solamente y a que fue una observación aislada, se consideró que no era un efecto adverso del tratamiento. En el sacrificio preliminar a los 12 meses, la media del peso corporal terminal y los pesos de los órganos no fueron afectados por el tratamiento en ninguno de los sexos. En la observación macroscópica, no se observaron cambios relacionados con el tratamiento en ninguno de los sexos. No se realizó el examen histopatológico para los animales de la fase crónica. En el sacrificio terminal de los 18 meses de los animales de la fase de carcinogenicidad, la media del peso corporal terminal y los pesos de los órganos no fueron afectados por el tratamiento en ninguno de los sexos, excepto por un ligero aumento de las medias de los pesos absolutos y relativos del hígado en los machos (+8 a 9% en comparación con los controles, $p \leq 0,01$ o $p \leq 0,001$).

Debido a que la magnitud de este cambio fue menor y a que el cambio no se asoció con mayores incidencias de cambios macroscópicos o microscópicos en el hígado, se consideró que este no fue un efecto adverso del tratamiento.

En la observación macroscópica y en el examen microscópico no se observaron cambios relacionados con el tratamiento en ninguno de los sexos.

Grupos de dosis intermedias - 1300 ppm (equivalente a 166 y 215 mg/kg de peso corporal/día en los machos y las hembras, respectivamente): No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en este nivel de dosis.

Grupos de dosis bajas - 260 ppm (equivalente a 32,9 y 43,1 mg/kg de peso corporal/día en los machos y las hembras, respectivamente): No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en este nivel de dosis.

Conclusión

En conclusión, la administración de BCS-CL73507 en la dieta durante un período de 18 meses al ratón C57BL/6J hasta un nivel de dosis de 6500 ppm (equivalente a 825 mg/kg/día en los machos y 1073 mg/kg/día en las hembras) no indujo efectos carcinogénicos. El Nivel de Efecto Adverso No Observado (NOAEL) durante un período de 18 meses de administración de BCS-CL73507 con la dieta a ratones C57BL/6J correspondió a 6500 ppm (equivalente a 825 mg/kg/día en los machos y 1073 mg/kg/día en las hembras).

Report:	A.4.4 / 01; Kennel, P.; 2016; M-552413-01
Title:	BCS-CL73507 - Carcinogenicity study in the C57BL/6J mouse by dietary administration
Report No:	SA 12225
Document No(s):	M-552413-01-3
Guidelines:	**OECD 451 (September, 2009)** **EEC Directive 88/302/EEC, Method B.32 (November, 1987)** **US EPA OCSPP Guideline number 870.4200** **MAFF in Japan, notification 12 Nousan n°8147 (November, 2000); Not specified**
GLP/GEP:	**Yes**

Compatibilidad toxicológica: Potenciación, sinergismo, aditividad (para mezclas de principios a...

El producto Vayego SC 200 solo tiene un ingrediente activo que es TETRANILIPROLE

Mutagenicidad: (invivo e invitro)

in vivo

Sistema de prueba

Especie: Ratón

Cepa: NMRI

Cantidad de animales: Previo a la prueba: 2 animales/sexo Estudio principal: 6 animales/sexo/grupo

Edad: 8-10 semanas de edad

Dosis: 2000 mg/kg pc

Obtención de muestras: 24 y 48 horas

Vía: oral

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descriptas anteriormente.

Resultados

Después del tratamiento con la substancia, la cantidad de EPC no disminuyó substancialmente en comparación con el valor medio de EPC del control con vehículo, lo que indica que el BCS-CL73507 Grado Técnico no tuvo efectos citotóxicos en la médula ósea. En comparación con los controles correspondientes con vehículo, no se observó un aumento biológicamente relevante o estadísticamente significativo de la frecuencia de micronúcleos detectados en ningún intervalo posterior a la administración de la substancia y en cualquiera de los sexos utilizados. Se utilizó como control positivo una dosis de 40 mg/kg p.c. de ciclofosfamida administrada por vía oral, la que demostró un aumento substancial de la frecuencia de micronúcleos.

Conclusión

Es posible afirmar que, en las condiciones experimentales informadas, la substancia BCS-CL73507 Grado Técnico no indujo la formación de micronúcleos, según se determinó con la prueba de micronúcleos en células de la médula ósea de ratones. Por lo tanto, en este ensayo de micronúcleos el BCS-CL73507 Grado Técnico no se considera mutagénico.

Report:	A.4.5.1 / 01; Dony, E.; 2013; M-473874-01
Title:	BCS-CL73507 technical: Micronucleus assay in bone marrow cells of the mouse
Report No:	1576300
Document No(s):	M-473874-01-3
Guidelines:	9th Addendum to the OECD Guideline for Testing of Chemicals, Section 4, No. 474, adopted July 21, 1997, Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test; Commission Regulation (EC) 440/2008, B12: Micronucleus Assay, dated May 30, 2008; Environmental Protection Agency, Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.5395 Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test, EPA 712-C-98-226, August 1998; During the main experiment the relative humidity in the animal room was between approximately 42.8 - 65 percent on two subsequent days for few hours
GLP/GEP:	Yes

in vitro

M-462519-01-3. BCS-CL73507: Ensayo de mutación génica en células de hámster chino V79 in vitro (V79/HPRT). Wollny, H. E..Bayer CropScience.2013

Substancia: BCS-CL73507

Normas

US EPA Health Effects Test Guidelines, OCSPP 870.5300 (1998)

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Test no 476 (1997)

Commission Regulation (EC) No. 440/2008 B17 (2008)

ID del proyecto de laboratorio: 1550300

Resumen

El ensayo se llevó a cabo en dos experimentos independientes, que utilizaron dos cultivos paralelos cada uno. El primero de los experimentos principales se realizó con y sin activación de microsomas hepáticos y un período de incubación de 4 horas. El segundo experimento se realizó con un tiempo de incubación de 4 horas con activación metabólica y 24 horas sin ella.

La concentración más elevada aplicada en el período previo a la prueba de toxicidad (2600 µg/ml) se seleccionó en relación con las propiedades de solubilidad de la substancia en solventes orgánicos y medio acuoso.

Objetivos, normas

El estudio se llevó a cabo para investigar el potencial del BCS-CL73507 para inducir mutaciones genéticas en el HPRT en células V79 del hámster chino.

Las normas utilizadas se describieron anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS-CL73507

Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: células V79 de hámster chino

Cantidad de placas: 2 cultivos / dosis/ experimento

Período de exposición: 4 h (Experimento I y Experimento II con activación metabólica) y 24 h (Experimento II sin activación metabólica)

Dosis: Sin S9

Experimento I: 81,3; 162,5; 325,0; 650,0 y 1300 µg/ml (4h)

Experimento II: 40,6; 81,3; 121,9; 162,5 y 243,3 µg/ml (24h)

Con S9

Experimento I: 20,3; 40,6; 81,3; 162,5 y 325,0 µg/ml (4h)

Experimento II: 81,3; 121,9; 162,5; 243,3 y 325,0 µg/ml (4h)

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descriptas anteriormente.

Resultados

No se observó un aumento substancial y reproducible, dependiente de la dosis, de la frecuencia de mutaciones en ninguno de los dos experimentos principales. Los mutágenos de referencia adecuados, utilizados como controles positivos, indujeron un aumento distintivo de las colonias mutantes y por lo tanto, demostraron la sensibilidad del sistema de prueba y la actividad del sistema de activación metabólica.

Conclusión

En conclusión, es posible afirmar que, en las condiciones experimentales informadas, la substancia no indujo mutaciones genéticas en el locus HPRT en las células V79. Por lo tanto, el BCS-CL73507 se considera no mutagénico en este ensayo de HPRT.

Report:	A.4.5.2 / 01; Wollny, H. E.; 2013; M-462519-01
Title:	Gene mutation assay in Chinese hamster V79 cells in vitro (V79/HPRT) - BCS-CL73507
Report No:	1550300
Document No(s):	M-462519-01-3
Guidelines:	This study was conducted according to the procedures indicated by the following internationally accepted guidelines and recommendations: Ninth Addendum to OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Section 4, No. 476: In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test, adopted July 21, 1997; Commission Regulation (EC) No. 440/2008 B17, dated May 30, 2008; United States Environmental Protection Agency Health Effects Test Guidelines, OPPTS 870.5300, In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test, EPA 712-C-98-221, August 1998; Not specified
GLP/GEP:	**Yes**

Efectos sobre la reproducción

Teratogenicidad

Report: A.4.7.1 / 01; Patten, R.; 2016; M-569724-02
Title: BCS-CL73507 technical: Two generation reproductive performance study by dietary administration to Han Wistar rats
Report No: M-569724-02-2
Document No(s): M-569724-02-2
Guidelines: **OPPTS Guideline No. 870.3800; JMAFF, 12 Nohsan No. 8147; OECD Guideline No. 416; None**
GLP/GEP: **Yes**

M-569724-02-2.BCS-CL73507 grado técnico: Estudio de rendimiento reproductivo de dos generaciones mediante administración con la dieta a ratas Han Wistar. : Patten, R.Bayer CropScience AG.2016

Substancia: BCS-CL73507

ESTUDIO

Laboratorio ejecutor: Envigo CRS Limited

Fecha de finalización del estudio: 02-Noviembre-2016

Cantidad de páginas: 1501

Autores: Patten, R.

Normas

OECD Guideline 416

OPPTS Guideline number 870.3800

MAFF en Japón, notification 12 Nousan nº 8147

ID del proyecto de laboratorio: DNM0060

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de BCS-CL73507 grado técnico (un insecticida) sobre el rendimiento reproductivo cuando se administró en forma continua con la dieta en dos generaciones sucesivas de ratas Han Wistar. Para la generación F0, cuatro grupos de 24 ratas machos recibieron BCS-CL73507 grado técnico por vía oral, con la dieta, en concentraciones de 300, 600, 2700 o 12000 ppm durante 10 semanas antes del apareamiento hasta su finalización. Para la generación F0, cuatro grupos de ratas hembras recibieron BCS-CL73507 grado técnico por vía oral, con la dieta en concentraciones de 300, 600, 2700 o 12000 ppm durante 10 semanas antes del apareamiento, durante el mismo y en la gestación y en concentraciones de 150, 300, 1350 o 6000 ppm durante la lactancia. Un grupo constituido de manera similar recibió una dieta basal no tratada durante el mismo tiempo.

La generación F1 estaba constituida por dos subgrupos (A y B), que incluían la progenie de 24 machos y 24 hembras de cada grupo y continuaron recibiendo la dieta relevante, según lo recibido por la generación F0, hasta la finalización del estudio. La generación F2 recibió la dieta relevante desde el destete hasta la finalización en el Día 70 de edad. Durante el estudio, se registraron datos sobre el estado clínico, el peso corporal, el consumo de alimentos, los ciclos del estro, el desempeño de acoplamiento y la fertilidad, observaciones relacionadas con la duración de la gestación y el parto y el desempeño reproductivo. Se realizaron investigaciones del semen, el peso de los órganos, investigaciones de anatomía patológica macroscópicas y microscópicas en las generaciones F0 y F1A. En las generaciones F1B y F2 se realizaron investigaciones relacionadas con el peso de los órganos y anatomía patológica macroscópica. Se evaluaron el estado clínico de las crías, el tamaño y la supervivencia de la camada, distancia anogenital, proporción de sexos, maduración sexual (miembros seleccionados de las generaciones F1 y F2 solamente) y aumento de peso corporal y se realizaron investigaciones relacionadas con el peso de los órganos y anatomía patológica macroscópica en cada generación

Objetivos, normas

El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia del BCS-CL73507 grado técnico, un insecticida, sobre el rendimiento reproductivo cuando se administró en forma continua con la dieta a través de dos generaciones sucesivas de ratas Han Wistar.

Las normas utilizadas se describieron anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS- CL73507

Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Rata

Cepa: RccHan™;WIST

Edad: 40 a 46 días de edad

Cantidad de animales: 24 animales/sexo/grupo/generación

Dosis

Padres F0: Durante las Semanas 1 a 10, el tratamiento a 300, 600, 2700 y 12000 ppm fue 22, 44, 196 y 896 mg/kg de pc/día para los machos y 25, 51, 224 y 1032 mg/kg de pc/día para las hembras, respectivamente. Durante la gestación y la lactancia, las dosis alcanzadas fueron 22, 43, 197 y 875 mg/kg pc/día para las hembras a 300, 600, 2700 y 12000 ppm y 23, 47, 211 y 890 mg/kg pc/día para las hembras a 150, 300, 1350 y 6000 ppm, respectivamente.

Generación F1: Durante las Semanas 1 a 10 de la generación F1 a 300, 600, 2700 y 12000 ppm fueron 28, 57, 253 y 1138 mg/kg de pc/día para los machos y 30, 63, 266 y 1218 de pc/día para las hembras, respectivamente. Durante la gestación y la lactancia, las dosis alcanzadas fueron 23, 47, 211 y 1000 mg/kg de pc/día para las hembras a 300, 600, 2700 y 12000 ppm y 23, 47, 215 y 947 mg/kg de pc/día para las hembras a 150, 300, 1350 y 6000 ppm, respectivamente.

Generación F2: Durante las Semanas 1 a 5 de la generación F2 a 300, 600, 2700 y 12000 ppm fueron 34, 69, 307 y 1361 mg/kg de pc/día para los machos y 34, 68, 312 y 1392 mg/kg de pc/día para las hembras, respectivamente.

Las crías no seleccionadas F1 y las crías F2 no recibieron tratamiento directo hasta que comenzaron a consumir alimentos sólidos desde aproximadamente el Día 14 de

edad pero antes de esto podrían haber estado expuestas in útero o a través de la leche.

Antes del destete, cualquier exposición a la substancia de prueba o sus metabolitos se producía a través de la madre a las crías in útero y/o a través de la leche. El tratamiento directo de las crías de F1 y F2 comenzó en el destete en el Día 28 de edad.

Vía: oral (dieta)

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descritas anteriormente.

Resultados

Padres F0

La dosis media alcanzada durante las semanas 1 a 10 de tratamiento a 300, 600, 2700 y 12000 ppm fue 22, 44, 196 y 896 mg/kg/día para los machos y 25, 51, 224 y 1032 mg/kg/día para las hembras, respectivamente. Durante la gestación y la lactancia, las dosis alcanzadas fueron 22, 43, 197 y 875 mg/kg/día para las hembras a 300, 600, 2700 y 12000 ppm y 23, 47, 211 y 890 mg/kg/día para las hembras a 150, 300, 1350 y 6000 ppm, respectivamente. No se produjeron muertes no programadas ni signos en el examen físico de rutina que pudiesen atribuirse al tratamiento. En general el desempeño relacionado con el peso corporal para los machos durante las 18 semanas de tratamiento y para las hembras para el período de 10 semanas previo al apareamiento no reveló efectos adversos del tratamiento. Durante la primera semana de gestación (Días 0-7), las hembras que recibieron 12000 ppm exhibieron un aumento de peso marginalmente bajo y la media de aumento del peso corporal para todas las hembras que los grupos que recibieron BCS CL73507 fue ligeramente más bajo durante la segunda semana de gestación (Días 7-14).

Desde el Día 1 de la lactancia las hembras recibieron dieta con la concentración dietética reducida y las hembras que previamente habían recibido 600, 2700 y 12000 ppm recibieron 300, 1350 y 6000 ppm y el aumento inicial de del peso corporal desde el Día 1 hasta el Día 4 para estas hembras fue ligeramente elevado en comparación con los Controles. Durante la Semana 1 de tratamiento, los machos y las hembras que recibieron 600, 2700 o 12000 ppm y las hembras que recibieron 300 ppm exhibieron un bajo consume de alimentos. Durante la segunda semana de

tratamiento, los machos tratados con 2700 ppm o 12000 ppm continuaron exhibiendo bajo consumo y durante las Semanas 5, 7 y 8, los machos de todos los niveles de dosis exhibieron un consumo ligeramente disminuido. Entre las Semanas 2 y 10 de tratamiento, el consumo del alimento para las hembras que recibieron BCS-CL73507 fue similar al de los Controles. Durante la segunda semana de gestación, las hembras de todos los niveles de dosis exhibieron un consumo de alimento ligeramente disminuido pero la disminución fue significativa ($p<0,05$-$0,01$); el consumo de alimento durante la lactancia no fue afectado por el tratamiento con BCS-CL73507. La eficiencia de la utilización de alimentos para el período previo al apareamiento de los animales para el acoplamiento no fue afectada por el tratamiento con BCS-CL73507. Los ciclos del estro, el intervalo precoital, el desempeño en el acoplamiento y la fertilidad no fueron afectados por el tratamiento. La mayoría de los animales dieron a luz dentro del rango normal de 22 a 23,5 días, incluyendo totas las hembras tratadas con 12000/6000 ppm. Sin embargo, se observó una tendencia significativa hacia períodos de gestación más breves para las hembras que recibieron 12000/6000 ppm, y el porcentaje exhibió una duración de la gestación de 22 días que excedían el rango de datos de controles históricos.

El índice de gestación no fue afectado por el tratamiento. La evaluación de la citología vaginal antes de la terminación de las hembras F0 en el Día 28 posterior al parto no reveló ninguna diferencia entre los grupos que pudiese asociarse con el tratamiento. El análisis de los espermatozoides no reveló efectos adversos sobre el número, la motilidad o la morfología de los espermatozoides. El peso de los órganos en los machos después de 18 semanas de tratamiento y de las hembras en el Día 28 posterior al parto no fue afectado por el tratamiento. El examen macroscópico realizado en los machos sacrificados después de 18 semanas de tratamiento y las hembras sacrificadas en el Día 28 después del parto no reveló cambios considerados relacionados con el tratamiento con BCS-CL73507 grado técnico. No se observaron cambios histopatológicos en los tejidos presentados para el examen en los machos sacrificados después de 18 semanas de tratamiento y en las hembras sacrificadas en el Día 28 posterior al parto calificados como relacionados con el tratamiento con BCS-CL73507 grado técnico. En los túbulos seminíferos se examinó su estadio en el ciclo espermatogénico y la integridad de los diversos tipos celulares presentes en las diferentes etapas. No se observaron anomalías específicas en las células o el estadio.

Crías F1

El estado general de las crías no fue afectado por el tratamiento. El tamaño de la camada, la supervivencia de las crías, la proporción de sexos y la distancia ano genital en el Día 1 de edad no fueron afectados por el tratamiento. El peso corporal de las crías en el Día 1 de edad no fue afectado por el tratamiento. El peso corporal de las crías en el Día 1 de edad y el aumento ulterior hasta el Día 7 de edad no reveló efectos adversos del tratamiento materno. Los machos de las crías que recibieron la dosis elevada de 6000 ppm exhibieron menor aumento de peso desde el Día 7 de edad hasta el destete en el Día 21 de edad. Después del destete (Días 21 a 25 de edad), crías machos seleccionados que recibieron la dieta con las concentraciones dietéticas más elevadas del estudio principal, es decir 300, 600, 2700 o 12000 ppm también exhibieron un aumento de peso ligeramente menor, pero con significación estadística. Durante los Días 7 a 14 de edad, las hembras de las crías en cada grupo tratado exhibieron un aumento de peso bajo cuando se compararon con los Controles, esto persistió hasta el destete para las crías que recibieron 6000 ppm. Después del destete (Días 21 a 25 de edad), la ganancia de peso para las crías hembras tratadas no fue significativamente diferente a la de los Controles. El peso de los órganos para las crías en el Día 21 de edad no fue afectado por el tratamiento. El examen macroscópico de crías seleccionadas en el Día 21 de edad y de las crías fallecidas antes del sacrificio programado no reveló ningún hallazgo que pudiese atribuirse al tratamiento

Padres F1

La dosis media alcanzada durante las Semanas 1 a 10 de la generación F1 a 300, 600, 2700 y 12000 ppm fue 28, 57, 253 y 1138 mg/kg/día para los machos y 30, 63, 266 y 1218 mg/kg/día para las hembras, respectivamente. Durante la gestación y la lactancia, las dosis alcanzadas fueron 23, 47, 211 y 1000 mg/kg/día para las hembras a 300, 600, 2700 y 12000 ppm y 23, 47, 215 y 947 mg/kg/día para las hembras a 150, 300, 1350 y 6000 ppm, respectivamente. Una hembra del Grupo 1 y un macho del Grupo 2 fueron sacrificados prematuramente por cuestiones de bienestar de los animales y una hembra del Grupo 2 fue sacrificada prematuramente por sospecha de fertilidad; estas muertes se consideraron incidentales y no relacionadas con el tratamiento. No se produjeron signos en el examen físico habitual que pudiesen atribuirse al tratamiento. Al comienzo de la

generación F1 (Semana 0), los pesos corporales medios absolutos para machos y hembras que recibieron BCS-CL73507 fueron significativamente bajos en comparación con los de los Controles. El aumento de peso ulterior para los machos hasta la Semana 10 de la generación F1 fue esencialmente similar en todos los grupos, sin embargo, las hembras tratadas exhibieron un aumento de peso estadísticamente bajo durante el mismo período. Durante la gestación y la lactancia, los pesos corporales absolutos continuaron siendo bajos en comparación con los controles concomitantes. Sin embargo, el aumento de peso durante estas fases fue esencialmente similar entre los grupos, excepto en el grupo de dosis elevada, que exhibió un aumento de peso elevado durante los Días 1 a 4 de lactancia y aumento de peso disminuido durante los Días 4-7 de lactancia ($p<0,05$).

En comparación con los Controles, el consumo de alimentos para el período de 10 semanas antes del apareamiento de los animales para el acoplamiento fue variable, pero en general, los animales que recibieron BCS-CL73507 tendieron a exhibir un bajo consumo hasta la Semana 5 de la generación F1; posteriormente, el consumo fue similar al de los Controles. El consumo de alimentos para las hembras durante la gestación y la lactancia no fue afectado por el tratamiento. La eficiencia de la utilización de alimentos para el período previo al apareamiento de los animales para el acoplamiento no fue afectada por el tratamiento con BCS-CL73507.

La apertura vaginal completa a 12000 ppm fue significativamente tardía cuando se comparó con los controles concomitantes; sin embargo, el peso corporal medio al completarse fue esencialmente similar en todos los grupos. El comienzo de la apertura vaginal y el comienzo y la finalización de la separación balano-prepucial no fueron afectados por el tratamiento. Los ciclos del estro, el intervalo precoital, el desempeño en el acoplamiento y la fertilidad no fueron afectados por el tratamiento. Como se observó en la generación F0, se produjo una ligera desviación en la duración de la gestación con un porcentaje mayor de hembras tratadas con 12000 ppm que exhibieron una menor duración de la gestación, aunque la duración de la gestación de todas las hembras que recibieron 12000 se encontraba dentro del rango normal de 22 a 23,5 días. La desviación no alcanzó significación estadística; sin embargo, el porcentaje de hembras que presentaron una gestación de 22 días excedió el rango de los Datos de Controles Históricos, mientras que el porcentaje de hembras que presentaron una gestación de 22,5 a 23 días de duración se encuentra por debajo del rango de los Datos de Controles Históricos; también se debe señalar que los datos de controles concomitantes se encontraban

por fuera del rango de controles históricos. La evaluación de la citología vaginal antes de la terminación de las hembras F1A en el Día 28 posterior al parto y de las hembras F1B en el Día 70 de edad no reveló diferencias entre los grupos que pudiesen asociarse con el tratamiento.

La evaluación de los recuentos de folículos ováricos para las hembras F1 de Control y las hembras que recibieron 6000/12000 ppm en el Día 28 posterior al parto no reveló diferencias que estuviesen relacionadas con el tratamiento con BCS-CL73507. El análisis de los espermatozoides no reveló efectos adversos sobre la cantidad, la motilidad o la morfología de los espermatozoides. En el Día 70 de edad, los pesos absolutos de los ovarios fueron significativamente bajos y el peso relativo de las glándulas de Cowper fue significativamente elevado para los animales F1B que recibieron 12000 ppm. El análisis de los pesos de los órganos F1A para los machos después de 18 semanas de la generación F1 y para las hembras en el Día 28 posterior al parto, no reveló ninguna diferencia que pudiese atribuirse al tratamiento. El examen macroscópico realizado en los animales F1B en el Día 70 de edad, en los machos F1A sacrificados después de 18 semanas de la generación F1 y en las hembras F1A sacrificadas en el Día 28 después del parto no reveló cambios considerados relacionados con el tratamiento con BCS-CL73507 grado técnico. No se observaron cambios histopatológicos considerados relacionados con el tratamiento con BCS-CL73507 grado técnico en los tejidos F1A que se presentaron para el examen de los machos sacrificados después de 18 semanas de la generación F1 y de las hembras sacrificadas en el Día 28 después del parto. Se evaluaron los túbulos seminíferos en lo que respecta a su estadio en el ciclo espermatogénico y la integridad de los diversos tipos celulares presentes en las diferentes etapas. No se observaron anomalías específicas de las células o de los estadios.

Crías F2

El estado general de las crías, el tamaño de la camada, la supervivencia de la camada y la proporción de sexos no fueron afectados por el tratamiento. La distancia ano genital para las crías de las hembras tratadas fue mayor que la observada en los Controles, alcanzando significación estadística en concentraciones dietéticas de 600/300 ppm o más; sin embargo, no fue evidente una respuesta a la dosis. La distancia ano genital para las crías machos no fue afectada por el tratamiento. El peso corporal de las crías en el Día 1 de edad y el aumento de peso

ulterior hasta el Día 14 de edad no reveló efectos adversos del tratamiento materno. Desde el Día 14 hasta el Día 21 de edad, las crías machos y hembras del grupo de dosis elevada a 6000 ppm presentaron un aumento de peso significativamente bajo, con pesos absolutos significativamente bajos para las crías machos desde el Día 7 hasta el Día 25 de edad y para las hembras, desde el Día 21 hasta el Día 25 de edad. El aumento del peso corporal después del destete (Días 21 a 25 de edad) fue similar en todos los grupos y no reveló efectos adversos del tratamiento. El peso de los órganos de las crías en el Día 21 de edad no fue afectado por el tratamiento. El examen macroscópico de crías no seleccionadas en el Día 21 de edad y de crías que murieron antes del sacrificio programado no reveló ningún hallazgo que pudiese atribuirse al tratamiento.

Generación F2

LA dosis media alcanzada durante las Semanas 1 a 5 de la generación F2 a 300, 600, 2700 y 12000 ppm fue 34, 69, 307 y 1361 mg/kg/día para los machos y 34, 68, 312 y 1392 mg/kg/día para las hembras, respectivamente. No se produjeron casos fatales y no se observaron signos en el examen físico habitual que pudiesen atribuirse al tratamiento. En total, el aumento de peso corporal desde las Semanas 0 a 5 de la generación F2 no reveló efectos adversos del tratamiento.

A 12000 ppm, los pesos corporales absolutos de machos y hembras tendieron a ser ligeramente bajos cuando se compararon con los Controles; la diferencia alcanzó significación estadística ($p<0,05$) para los machos en las Semanas 0, 1, 2, 4 y 5 y para las hembras en las Semanas 1, 4 y 5. Para la mayoría de la generación F2 no se observaron evidencias de ningún efecto adverso sobre el consumo de alimentos.

La eficiencia de la utilización de alimentos para los animales F2 desde las Semanas 0 a 5 de la generación F2 no fue afectada por el tratamiento. La finalización de la separación balano-prepucial a 12000 ppm se retrasó significativamente cuando se comparó con los controles concomitantes ($p<0,05$); sin embargo, el peso corporal medio sobre la finalización fue esencialmente similar entre los grupos.

El comienzo y la finalización de la apertura vaginal y el comienzo de la separación balano-prepucial no fueron afectados por el tratamiento. La evaluación de la citología vaginal antes de la terminación de las hembras F2 en el Día 70 de edad no

reveló ninguna diferencia entre los grupos que pudiesen asociarse con el tratamiento. En el Día 70 de edad, tanto el peso absoluto como el relativo de los ovarios fueron significativamente bajos para las hembras que recibieron 12000 ppm. El examen macroscópico en el Día 70 de edad no reveló ningún hallazgo que pudiese relacionarse con el tratamiento.

Discusión

El cambio del peso corporal y el consumo de alimentos durante las fases pre-apareamiento/maduración no reveló ningún efecto adverso del tratamiento y la eficiencia de la utilización del alimento fue esencialmente similar entre los grupos. Durante la gestación, las hembras F0 que recibieron BCS-CL73507 exhibieron un bajo aumento de peso corporal y consumo de alimento. En la generación F1 siguiente, aunque los pesos corporales absolutos fueron bajos, el aumento de peso y el consumo de alimentos no fueron afectados por el tratamiento. Durante la fase de lactancia, las hembras que dieron a luz recibieron una dieta al 50% de la concentración en la dieta en el estudio principal. En cada generación, las hembras tratadas a 6000 ppm (reducida desde 12000 ppm) exhibieron aumento de peso durante los Días 1 a 4 de la lactancia superior al de los controles concomitantes. Esto se consideró relacionado con el ajuste del nivel de dosis más que un efecto directo del tratamiento. El consumo de alimentos durante la lactancia no reveló efectos adversos del tratamiento durante cada generación. Los ciclos del estro, el intervalo precoital, el desempeño en el acoplamiento y la fertilidad no fueron afectados por el tratamiento durante cada generación. Sin embargo, las hembras F0 y F1 en el grupo de dosis elevada tendieron a presentar gestaciones más breves. Debido a que la duración de la gestación en todas las hembras en el nivel de dosis elevada se encontraba dentro del rango normal de 22 a 23,5 días para ambas generaciones y a que el peso corporal en el Día 1 de edad, la supervivencia y el estado clínico en las crías F1 y F2 no fueron afectados por el tratamiento, este hallazgo no se consideró adverso.

A pesar de la duración de la gestación ligeramente menor en el grupo de dosis elevada, la media del peso corporal de las crías en el Día 1 de edad fue esencialmente similar entre los grupos. El aumento de peso ulterior hasta el Día 7 en las crías F1 y el Día 14 en las crías F2 no se consideró afectado por el tratamiento. Sin embargo, el aumento ulterior de peso hasta el destete en el Día 21 de edad en general fue bajo en el grupo de dosis elevada, tanto en los machos

como en las hembras. Las crías F1 hembras en los grupos de dosis más bajas también exhibieron un aumento de peso bajo durante los Días 7 a 14 de edad. No es infrecuente una disminución del desempeño del peso corporal desde aproximadamente la mitad de la lactancia, debido a que esto coincide con el comienzo del consumo de alimento sólido por las crías. Este efecto sobre el aumento del peso corporal, por lo tanto, podría estar relacionado con un efecto directo del tratamiento o con un efecto materno indirecto sobre la lactancia, o una combinación de un efecto directo y uno indirecto. Después del destete (Días 21 a 25 de edad), los animales recibieron las concentraciones en la dieta del estudio principal y los machos F1 en todos los niveles de dosis exhibieron in bajo aumento de peso durante este período; este efecto no fue evidente para las hembras F1 o los animales F2.

El peso corporal ulterior en la Semana 0 siguiente en animales seleccionados al comienzo de las generaciones sucesivas fue bajo para los machos y hembras F1 en todas las concentraciones dietéticas y para los machos y hembras F2 tratados con la dosis elevada (12000/6000 ppm); esto podría brindar alguna evidencia de adaptación entre las generaciones.

La distancia ano genital para las crías F1 y para los machos de las crías F2 en el Día 1 de edad no fue afectada por el tratamiento. Sin embargo, para las crías hembras F2, la distancia ano genital fue mayor en los grupos tratados, aunque no se observó una respuesta a la dosis. En ausencia de un efecto sobre la distancia ano genital en animales F1, la apertura vaginal, los ciclos del estro, la anatomía patológica macroscópica o el peso de los órganos reproductivos para hembras F2 seleccionadas, este hallazgo se calificó como incidental y no se considera que represente un efecto adverso del tratamiento.

Las hembras F1 seleccionadas tratadas con 12000 ppm exhibieron un retraso en la apertura vaginal completa, mientras que las crías machos F2 seleccionadas tratadas con 12000 ppm exhibieron un retraso en la finalización de la separación balano-prepucial. Para ambos parámetros, el peso corporal medio al completarse la maduración sexual fue similar a la de los Controles. Por lo tanto, debido a la falta de coherencia entre las generaciones y a que el peso corporal al completarse la maduración no se consideró afectado, los retrasos se consideraron secundarios a un retraso del desarrollo físico más que a un efecto directo del tratamiento.

Las hembras F1 y F2 tratadas con 12000 ppm sacrificadas en el Día 70 de edad tuvieron bajos pesos absolutos de los ovarios y para las hembras F2, el peso ovárico relativo también era bajo. En ausencia de un efecto sobre los ciclos del estro, el peso de los ovarios o la histopatología para las hembras F0 o F1 que dieron a luz y fueron sacrificadas en el Día 28 después del parto, la etiología de este hallazgo no es clara y podría reflejar un peso corporal terminal más bajo, pero no se considera que represente un efecto adverso del tratamiento.

A 12000 ppm la media de peso relativo de las glándulas de Cowper en los machos F1B en el Día 70 de edad fue marginalmente mayor que en los Controles, aunque con significación estadística. Debido a que este fue un hallazgo aislado son efectos del tratamiento sobre los pesos de los otros órganos reproductivos, sin efecto sobre el desempeño reproductivo o en el acoplamiento de los machos F1 y a que no se replicó en los machos F2 en el Día 70 de edad, no se dedujo una relación con el tratamiento.

Conclusión

La administración de BCS-CL73507 grado técnico con la dieta a ratas Han Wistar en concentraciones de 300, 600, 2700 y 12000 ppm (con ajustes a 150, 300, 1350 y 6000 ppm para las hembras durante la lactancia) en general fue bien tolerada. No se observaron signos de toxicidad sistémica manifiesta entre los machos y hembras F0, F1 o F2 adultos y su estado general, el desempeño en el acoplamiento, la fertilidad y los órganos reproductivos no fueron afectados por el tratamiento.

Las diferencias en el peso corporal y el consumo de alimento con las dosis intermedias y baja en comparación con los controles fueron marginales, sin respuesta a la dosis y sin efectos sobre la eficiencia de la conversión del alimento; aisladamente, estos hallazgos no se consideraron adversos en estos niveles de dosis. Con la dosis elevada, la diferencia en el peso corporal y el consumo de alimento fue ligeramente más acentuada y se observó en todas las generaciones. A la luz de los efectos más acentuados sobre el peso corporal y el consumo de alimentos con la dosis elevada, que se asociaron con el retraso observado en la apertura vaginal (F1) y la separación prepucial (F2), estos hallazgos se consideraron adversos en este nivel de dosis. Por lo tanto, se considera que 2700 ppm (equivalentes a la dosis media alcanzada antes del apareamiento: 196 mg/kg/día para los machos F0; 224 mg/kg/día para las hembras F0; 253 mg/kg/día para los machos F1; 266 mg/kg/día para las hembras F1; 307 mg/kg/día para los machos F2

males; 312 mg/kg/día para las hembras F2) representa el nivel de efecto adverso no observado (NOAEL) en este estudio para los animales adultos F0, F1 y F2 y para las crías F1 y F2.

En términos de efectos sobre la reproducción, no se observaron hallazgos relacionados con el tratamiento en ningún nivel de dosis estudiado; por lo tanto, la dosis elevada de 12000 ppm (equivalente a la dosis media alcanzada antes del apareamiento: 896 mg/kg/día para los machos F0; 1032 mg/kg/día para las hembras F0; 1138 mg/kg/día para los machos F1; 1218 mg/kg/día para las hembras F1; 1361 mg/kg/día para los machos F2; 1392 mg/kg/día para las hembras F2 se considera el NOAEL para la toxicidad reproductiva.

TITULO:

BCS-CL73507 Developmental Toxicity Study in the Rat by Gavage.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

El objetivo del presente estudio fue evaluar los potenciales efectos de Tetraniliprole en la preñez y desarrollo embrio-fetal en ratas Spargue-Dawley, cuando es administrado por alimentación forzada en hembras preñadas del día 6 al 20 del periodo de gestación.

METODOLOGÍA:

El estudio se diseñó de acuerdo a las directrices OECD No. 414, (EEC) 2004/73/EC Método B.31, OCSSP 870.3700 y JMAFF 8147.

Grupos de 23 ratas/dosis, hembras preñadas Sprague-Dawley se expusieron a Tetraniliprole mediante alimentación forzada desde el día 6 al 20 del periodo de gestación. Se emplearon las dosis de 0, 65.5, 250 y 1000 mg/kg pc/día en suspensión en solución acuosa de 0.5% de metilcelulosa 400. El volumen administrado fue de 10 ml/kg, basado en los pesos corporales más recientes.

Se realizaron observaciones clínicas diariamente. Se registró el peso corporal en todas las hembras a los días 0, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 y 21 de la gestación. De igual manera, se calculó el consumo de alimento para todas las hembras durante los

intervalos 1-6, 6-8, 8-10, 10-12, 12-14, 14-16, 16-18 y 18-21. Al sacrificio, el día 21, se realizó una evaluación macroscópica de los órganos. Se pesaron los úteros grávidos y se evaluaron el número de cuerpos lúteos y número y estado de las implantaciones. Adicionalmente, se pesó el hígado para todas las hembras. Se retiraron los fetos vivos del útero, se contaron, pesaron, sexaron y examinaron externamente. Se mantuvo aproximadamente a la mitad de los fetos vivos de cada camada en solución de Bouin para luego ser diseccionados y examinados internamente. Los restantes se evisceraron, desollaron, se los fijó en etanol puro y se los tiñó para someterlos a exámenes esqueléticos de huesos y cartílagos.

RESULTADOS:

La velocidad de la gestación no se vio afectada por el tratamiento. No se halló mortalidad relacionada al tratamiento, signos clínicos o cambios en el promedio de los parámetros de peso corporal maternal o en el promedio de consumo de alimento durante el estudio. A la necropsia no se hallaron cambios macroscópicos relacionados al tratamiento en las madres y los pesos de los hígados. Los siguientes parámetros en las camadas no se vieron afectados luego de la cesárea: número de fetos vivos, número de sitios implantados por madre, porcentaje de pérdida pre y post implantación, número de reabsorciones tempranas y tardías, estado de muerte fetal y porcentaje de fetos machos. No se detectaron malformaciones externas, viscerales ni esqueléticas en los fetos.

A la mayor dosis, solo se observó una disminución en el peso corporal fetal relacionado al tratamiento (un 4% menor a la media, en comparación al control). Ya que el valor medio se hallaba dentro del rango histórico no se consideró como una consecuencia del tratamiento. En los exámenes externos y viscerales de los fetos, no se detectaron variaciones relacionadas al tratamiento. En el examen esquelético en fetos, los cambios relacionados al tratamiento consistieron en un incremento de la incidencia de dos variaciones espontáneas: osificación incompleta de la 5ta y 6ta

esternebra a nivel de feto y nula osificación de la 5ta y 6ta esternebra a nivel de feto y camada. Al verse dicho cambio en todos los fetos, sólo se consideró como un retraso de osificación transitoria sin consecuencias a largo plazo.

CONCLUSIONES:

Se determinó una NOEL materna y una NOAEL fetal de 1000 mg/kg pc/día, para Tetraniliprole. Se determinó una NOEL fetal de 250 mg/kg pc/día.

BIBLIOGRAFIA:

BCS-CL73507 Developmental Toxicity Study in the Rat by Gavage. P. Kennel. Bayer CropScience AG. Noviembre 26, 2014. M-503758-01-1.

Estudio sobre por lo menos 2 generaciones en mamíferos

M-569724-02-2.BCS-CL73507 grado técnico: Estudio de rendimiento reproductivo de dos generaciones mediante administración con la dieta a ratas Han Wistar. : Patten, R.Bayer CropScience AG.2016

Substancia: BCS-CL73507

ESTUDIO

Laboratorio ejecutor: Envigo CRS Limited

Fecha de finalización del estudio: 02-Noviembre-2016

Cantidad de páginas: 1501

Autores: Patten, R.

Normas

OECD Guideline 416

OPPTS Guideline number 870.3800

MAFF en Japón, notification 12 Nousan nº 8147

ID del proyecto de laboratorio: DNM0060

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia de BCS-CL73507 grado técnico (un insecticida) sobre el rendimiento reproductivo cuando se administró en forma continua con la dieta en dos generaciones sucesivas de ratas Han Wistar. Para la generación F0, cuatro grupos de 24 ratas machos recibieron BCS-CL73507 grado técnico por vía oral, con la dieta, en concentraciones de 300, 600, 2700 o 12000 ppm durante 10 semanas antes del apareamiento hasta su finalización. Para la generación F0, cuatro grupos de ratas hembras recibieron BCS-CL73507 grado técnico por vía oral, con la dieta en concentraciones de 300, 600, 2700 o 12000 ppm durante 10 semanas antes del apareamiento, durante el mismo y en la gestación y en concentraciones de 150, 300, 1350 o 6000 ppm durante la lactancia. Un grupo constituido de manera similar recibió una dieta basal no tratada durante el mismo tiempo.

La generación F1 estaba constituida por dos subgrupos (A y B), que incluían la progenie de 24 machos y 24 hembras de cada grupo y continuaron recibiendo la dieta relevante, según lo recibido por la generación F0, hasta la finalización del estudio. La generación F2 recibió la dieta relevante desde el destete hasta la finalización en el Día 70 de edad. Durante el estudio, se registraron datos sobre el estado clínico, el peso corporal, el consumo de alimentos, los ciclos del estro, el desempeño de acoplamiento y la fertilidad, observaciones relacionadas con la duración de la gestación y el parto y el desempeño reproductivo. Se realizaron investigaciones del semen, el peso de los órganos, investigaciones de anatomía patológica macroscópicas y microscópicas en las generaciones F0 y F1A. En las generaciones F1B y F2 se realizaron investigaciones relacionadas con el peso de los órganos y anatomía patológica macroscópica. Se evaluaron el estado clínico de las crías, el tamaño y la supervivencia de la camada, distancia ano genital, proporción de sexos, maduración sexual (miembros seleccionados de las generaciones F1 y F2 solamente) y aumento de peso corporal y se realizaron investigaciones relacionadas con el peso de los órganos y anatomía patológica macroscópica en cada generación

Objetivos, normas

El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia del BCS-CL73507 grado técnico, un insecticida, sobre el rendimiento reproductivo cuando se administró en forma continua con la dieta a través de dos generaciones sucesivas de ratas Han Wistar.

Las normas utilizadas se describieron anteriormente.

Material y métodos

Substancia

Descripción: BCS- CL73507

Lote/Número de lote: 2012-005440

Sistema de prueba

Especie: Rata

Cepa: RccHan™;WIST

Edad: 40 a 46 días de edad

Cantidad de animales: 24 animales/sexo/grupo/generación

Dosis

Padres F0: Durante las Semanas 1 a 10, el tratamiento a 300, 600, 2700 y 12000 ppm fue 22, 44, 196 y 896 mg/kg de pc/día para los machos y 25, 51, 224 y 1032 mg/kg de pc/día para las hembras, respectivamente. Durante la gestación y la lactancia, las dosis alcanzadas fueron 22, 43, 197 y 875 mg/kg pc/día para las hembras a 300, 600, 2700 y 12000 ppm y 23, 47, 211 y 890 mg/kg pc/día para las hembras a 150, 300, 1350 y 6000 ppm, respectivamente.

Generación F1: Durante las Semanas 1 a 10 de la generación F1 a 300, 600, 2700 y 12000 ppm fueron 28, 57, 253 y 1138 mg/kg de pc/día para los machos y 30, 63, 266 y 1218 de pc/día para las hembras, respectivamente. Durante la gestación y la lactancia, las dosis alcanzadas fueron 23, 47, 211 y 1000 mg/kg de pc/día para las hembras a 300, 600, 2700 y 12000 ppm y 23, 47, 215 y 947 mg/kg de pc/día para las hembras a 150, 300, 1350 y 6000 ppm, respectivamente.

Generación F2: Durante las Semanas 1 a 5 de la generación F2 a 300, 600, 2700 y 12000 ppm fueron 34, 69, 307 y 1361 mg/kg de pc/día para los machos y 34, 68, 312 y 1392 mg/kg de pc/día para las hembras, respectivamente.

Las crías no seleccionadas F1 y las crías F2 no recibieron tratamiento directo hasta que comenzaron a consumir alimentos sólidos desde aproximadamente el Día 14 de

edad pero antes de esto podrían haber estado expuestas in útero o a través de la leche.

Antes del destete, cualquier exposición a la substancia de prueba o sus metabolitos se producía a través de la madre a las crías in útero y/o a través de la leche. El tratamiento directo de las crías de F1 y F2 comenzó en el destete en el Día 28 de edad.

Vía: oral (dieta)

Diseño del estudio: de acuerdo con las normas descritas anteriormente.

Resultados

Padres F0

La dosis media alcanzada durante las semanas 1 a 10 de tratamiento a 300, 600, 2700 y 12000 ppm fue 22, 44, 196 y 896 mg/kg/día para los machos y 25, 51, 224 y 1032 mg/kg/día para las hembras, respectivamente. Durante la gestación y la lactancia, las dosis alcanzadas fueron 22, 43, 197 y 875 mg/kg/día para las hembras a 300, 600, 2700 y 12000 ppm y 23, 47, 211 y 890 mg/kg/día para las hembras a 150, 300, 1350 y 6000 ppm, respectivamente. No se produjeron muertes no programadas ni signos en el examen físico de rutina que pudiesen atribuirse al tratamiento. En general el desempeño relacionado con el peso corporal para los machos durante las 18 semanas de tratamiento y para las hembras para el período de 10 semanas previo al apareamiento no reveló efectos adversos del tratamiento. Durante la primera semana de gestación (Días 0-7), las hembras que recibieron 12000 ppm exhibieron un aumento de peso marginalmente bajo y la media de aumento del peso corporal para todas las hembras que los grupos que recibieron BCS CL73507 fue ligeramente más bajo durante la segunda semana de gestación (Días 7-14).

Desde el Día 1 de la lactancia las hembras recibieron dieta con la concentración dietética reducida y las hembras que previamente habían recibido 600, 2700 y 12000 ppm recibieron 300, 1350 y 6000 ppm y el aumento inicial de del peso corporal desde el Día 1 hasta el Día 4 para estas hembras fue ligeramente elevado en comparación con los Controles. Durante la Semana 1 de tratamiento, los machos y las hembras que recibieron 600, 2700 o 12000 ppm y las hembras que recibieron 300 ppm exhibieron un bajo consume de alimentos. Durante la segunda semana de

tratamiento, los machos tratados con 2700 ppm o 12000 ppm continuaron exhibiendo bajo consumo y durante las Semanas 5, 7 y 8, los machos de todos los niveles de dosis exhibieron un consumo ligeramente disminuido. Entre las Semanas 2 y 10 de tratamiento, el consumo del alimento para las hembras que recibieron BCS-CL73507 fue similar al de los Controles. Durante la segunda semana de gestación, las hembras de todos los niveles de dosis exhibieron un consumo de alimento ligeramente disminuido pero la disminución fue significativa ($p<0,05$-$0,01$); el consumo de alimento durante la lactancia no fue afectado por el tratamiento con BCS-CL73507. La eficiencia de la utilización de alimentos para el período previo al apareamiento de los animales para el acoplamiento no fue afectada por el tratamiento con BCS-CL73507. Los ciclos del estro, el intervalo precoital, el desempeño en el acoplamiento y la fertilidad no fueron afectados por el tratamiento. La mayoría de los animales dieron a luz dentro del rango normal de 22 a 23,5 días, incluyendo totas las hembras tratadas con 12000/6000 ppm. Sin embargo, se observó una tendencia significativa hacia períodos de gestación más breves para las hembras que recibieron 12000/6000 ppm, y el porcentaje exhibió una duración de la gestación de 22 días que excedían el rango de datos de controles históricos.

El índice de gestación no fue afectado por el tratamiento. La evaluación de la citología vaginal antes de la terminación de las hembras F0 en el Día 28 posterior al parto no reveló ninguna diferencia entre los grupos que pudiese asociarse con el tratamiento. El análisis de los espermatozoides no reveló efectos adversos sobre el número, la motilidad o la morfología de los espermatozoides. El peso de los órganos en los machos después de 18 semanas de tratamiento y de las hembras en el Día 28 posterior al parto no fue afectado por el tratamiento. El examen macroscópico realizado en los machos sacrificados después de 18 semanas de tratamiento y las hembras sacrificadas en el Día 28 después del parto no reveló cambios considerados relacionados con el tratamiento con BCS-CL73507 grado técnico. No se observaron cambios histopatológicos en los tejidos presentados para el examen en los machos sacrificados después de 18 semanas de tratamiento y en las hembras sacrificadas en el Día 28 posterior al parto calificados como relacionados con el tratamiento con BCS-CL73507 grado técnico. En los túbulos seminíferos se examinó su estadio en el ciclo espermatogénico y la integridad de los diversos tipos celulares presentes en las diferentes etapas. No se observaron anomalías específicas en las células o el estadio.

Crías F1

El estado general de las crías no fue afectado por el tratamiento. El tamaño de la camada, la supervivencia de las crías, la proporción de sexos y la distancia ano genital en el Día 1 de edad no fueron afectados por el tratamiento. El peso corporal de las crías en el Día 1 de edad no fue afectado por el tratamiento. El peso corporal de las crías en el Día 1 de edad y el aumento ulterior hasta el Día 7 de edad no reveló efectos adversos del tratamiento materno. Los machos de las crías que recibieron la dosis elevada de 6000 ppm exhibieron menor aumento de peso desde el Día 7 de edad hasta el destete en el Día 21 de edad. Después del destete (Días 21 a 25 de edad), crías machos seleccionados que recibieron la dieta con las concentraciones dietéticas más elevadas del estudio principal, es decir 300, 600, 2700 o 12000 ppm también exhibieron un aumento de peso ligeramente menor pero con significación estadística. Durante los Días 7 a 14 de edad, las hembras de las crías en cada grupo tratado exhibieron un aumento de peso bajo cuando se compararon con los Controles, esto persistió hasta el destete para las crías que recibieron 6000 ppm. Después del destete (Días 21 a 25 de edad), la ganancia de peso para las crías hembras tratadas no fue significativamente diferente a la de los Controles. El peso de los órganos para las crías en el Día 21 de edad no fue afectado por el tratamiento. El examen macroscópico de crías seleccionadas en el Día 21 de edad y de las crías fallecidas antes del sacrificio programado no reveló ningún hallazgo que pudiese atribuirse al tratamiento

Padres F1

La dosis media alcanzada durante las Semanas 1 a 10 de la generación F1 a 300, 600, 2700 y 12000 ppm fue 28, 57, 253 y 1138 mg/kg/día para los machos y 30, 63, 266 y 1218 mg/kg/día para las hembras, respectivamente. Durante la gestación y la lactancia, las dosis alcanzadas fueron 23, 47, 211 y 1000 mg/kg/día para las hembras a 300, 600, 2700 y 12000 ppm y 23, 47, 215 y 947 mg/kg/día para las hembras a 150, 300, 1350 y 6000 ppm, respectivamente. Una hembra del Grupo 1 y un macho del Grupo 2 fueron sacrificados prematuramente por cuestiones de bienestar de los animales y una hembra del Grupo 2 fue sacrificada prematuramente por sospecha de fertilidad; estas muertes se consideraron incidentales y no relacionadas con el tratamiento. No se produjeron signos en el examen físico habitual que pudiesen atribuirse al tratamiento. Al comienzo de la

generación F1 (Semana 0), los pesos corporales medios absolutos para machos y hembras que recibieron BCS-CL73507 fueron significativamente bajos en comparación con los de los Controles. El aumento de peso ulterior para los machos hasta la Semana 10 de la generación F1 fue esencialmente similar en todos los grupos, sin embargo, las hembras tratadas exhibieron un aumento de peso estadísticamente bajo durante el mismo período. Durante la gestación y la lactancia, los pesos corporales absolutos continuaron siendo bajos en comparación con los controles concomitantes. Sin embargo, el aumento de peso durante estas fases fue esencialmente similar entre los grupos, excepto en el grupo de dosis elevada, que exhibió un aumento de peso elevado durante los Días 1 a 4 de lactancia y aumento de peso disminuido durante los Días 4-7 de lactancia ($p<0,05$).

En comparación con los Controles, el consumo de alimentos para el período de 10 semanas antes del apareamiento de los animales para el acoplamiento fue variable, pero en general, los animales que recibieron BCS-CL73507 tendieron a exhibir un bajo consumo hasta la Semana 5 de la generación F1; posteriormente, el consumo fue similar al de los Controles. El consumo de alimentos para las hembras durante la gestación y la lactancia no fue afectado por el tratamiento. La eficiencia de la utilización de alimentos para el período previo al apareamiento de los animales para el acoplamiento no fue afectada por el tratamiento con BCS-CL73507.

La apertura vaginal completa a 12000 ppm fue significativamente tardía cuando se comparó con los controles concomitantes; sin embargo, el peso corporal medio al completarse fue esencialmente similar en todos los grupos. El comienzo de la apertura vaginal y el comienzo y la finalización de la separación balano-prepucial no fueron afectados por el tratamiento. Los ciclos del estro, el intervalo precoital, el desempeño en el acoplamiento y la fertilidad no fueron afectados por el tratamiento. Como se observó en la generación F0, se produjo una ligera desviación en la duración de la gestación con un porcentaje mayor de hembras tratadas con 12000 ppm que exhibieron una menor duración de la gestación, aunque la duración de la gestación de todas las hembras que recibieron 12000 se encontraba dentro del rango normal de 22 a 23,5 días. La desviación no alcanzó significación estadística; sin embargo, el porcentaje de hembras que presentaron una gestación de 22 días excedió el rango de los Datos de Controles Históricos, mientras que el porcentaje de hembras que presentaron una gestación de 22,5 a 23 días de duración se encuentra por debajo del rango de los Datos de Controles Históricos; también se debe señalar que los datos de controles concomitantes se encontraban

por fuera del rango de controles históricos. La evaluación de la citología vaginal antes de la terminación de las hembras F1A en el Día 28 posterior al parto y de las hembras F1B en el Día 70 de edad no reveló diferencias entre los grupos que pudiesen asociarse con el tratamiento.

La evaluación de los recuentos de folículos ováricos para las hembras F1 de Control y las hembras que recibieron 6000/12000 ppm en el Día 28 posterior al parto no reveló diferencias que estuviesen relacionadas con el tratamiento con BCS-CL73507. El análisis de los espermatozoides no reveló efectos adversos sobre la cantidad, la motilidad o la morfología de los espermatozoides. En el Día 70 de edad, los pesos absolutos de los ovarios fueron significativamente bajos y el peso relativo de las glándulas de Cowper fue significativamente elevado para los animales F1B que recibieron 12000 ppm. El análisis de los pesos de los órganos F1A para los machos después de 18 semanas de la generación F1 y para las hembras en el Día 28 posterior al parto, no reveló ninguna diferencia que pudiese atribuirse al tratamiento. El examen macroscópico realizado en los animales F1B en el Día 70 de edad, en los machos F1A sacrificados después de 18 semanas de la generación F1 y en las hembras F1A sacrificadas en el Día 28 después del parto no reveló cambios considerados relacionados con el tratamiento con BCS-CL73507 grado técnico. No se observaron cambios histopatológicos considerados relacionados con el tratamiento con BCS-CL73507 grado técnico en los tejidos F1A que se presentaron para el examen de los machos sacrificados después de 18 semanas de la generación F1 y de las hembras sacrificadas en el Día 28 después del parto. Se evaluaron los túbulos seminíferos en lo que respecta a su estadio en el ciclo espermatogénico y la integridad de los diversos tipos celulares presentes en las diferentes etapas. No se observaron anomalías específicas de las células o de los estadios.

Crías F2

El estado general de las crías, el tamaño de la camada, la supervivencia de la camada y la proporción de sexos no fueron afectados por el tratamiento. La distancia ano genital para las crías de las hembras tratadas fue mayor que la observada en los Controles, alcanzando significación estadística en concentraciones dietéticas de 600/300 ppm o más; sin embargo, no fue evidente una respuesta a la dosis. La distancia ano genital para las crías machos no fue afectada por el tratamiento. El peso corporal de las crías en el Día 1 de edad y el aumento de peso ulterior hasta el Día 14 de edad no reveló efectos adversos del tratamiento

materno. Desde el Día 14 hasta el Día 21 de edad, las crías machos y hembras del grupo de dosis elevada a 6000 ppm presentaron un aumento de peso significativamente bajo, con pesos absolutos significativamente bajos para las crías machos desde el Día 7 hasta el Día 25 de edad y para las hembras, desde el Día 21 hasta el Día 25 de edad. El aumento del peso corporal después del destete (Días 21 a 25 de edad) fue similar en todos los grupos y no reveló efectos adversos del tratamiento. El peso de los órganos de las crías en el Día 21 de edad no fue afectado por el tratamiento. El examen macroscópico de crías no seleccionadas en el Día 21 de edad y de crías que murieron antes del sacrificio programado no reveló ningún hallazgo que pudiese atribuirse al tratamiento.

Generación F2

LA dosis media alcanzada durante las Semanas 1 a 5 de la generación F2 a 300, 600, 2700 y 12000 ppm fue 34, 69, 307 y 1361 mg/kg/día para los machos y 34, 68, 312 y 1392 mg/kg/día para las hembras, respectivamente. No se produjeron casos fatales y no se observaron signos en el examen físico habitual que pudiesen atribuirse al tratamiento. En total, el aumento de peso corporal desde las Semanas 0 a 5 de la generación F2 no reveló efectos adversos del tratamiento.

A 12000 ppm, los pesos corporales absolutos de machos y hembras tendieron a ser ligeramente bajos cuando se compararon con los Controles; la diferencia alcanzó significación estadística ($p<0,05$) para los machos en las Semanas 0, 1, 2, 4 y 5 y para las hembras en las Semanas 1, 4 y 5. Para la mayoría de la generación F2 no se observaron evidencias de ningún efecto adverso sobre el consumo de alimentos.

La eficiencia de la utilización de alimentos para los animales F2 desde las Semanas 0 a 5 de la generación F2 no fue afectada por el tratamiento. La finalización de la separación balano-prepucial a 12000 ppm se retrasó significativamente cuando se comparó con los controles concomitantes ($p<0,05$); sin embargo, el peso corporal medio sobre la finalización fue esencialmente similar entre los grupos.

El comienzo y la finalización de la apertura vaginal y el comienzo de la separación balano-prepucial no fueron afectados por el tratamiento. La evaluación de la citología vaginal antes de la terminación de las hembras F2 en el Día 70 de edad no reveló ninguna diferencia entre los grupos que pudiesen asociarse con el tratamiento. En el Día 70 de edad, tanto el peso absoluto como el relativo de los

ovarios fueron significativamente bajos para las hembras que recibieron 12000 ppm. El examen macroscópico en el Día 70 de edad no reveló ningún hallazgo que pudiese relacionarse con el tratamiento.

Discusión

El cambio del peso corporal y el consumo de alimentos durante las fases pre-apareamiento/maduración no reveló ningún efecto adverso del tratamiento y la eficiencia de la utilización del alimento fue esencialmente similar entre los grupos. Durante la gestación, las hembras F0 que recibieron BCS-CL73507 exhibieron un bajo aumento de peso corporal y consumo de alimento. En la generación F1 siguiente, aunque los pesos corporales absolutos fueron bajos, el aumento de peso y el consumo de alimentos no fueron afectados por el tratamiento. Durante la fase de lactancia, las hembras que dieron a luz recibieron una dieta al 50% de la concentración en la dieta en el estudio principal. En cada generación, las hembras tratadas a 6000 ppm (reducida desde 12000 ppm) exhibieron aumento de peso durante los Días 1 a 4 de la lactancia superior al de los controles concomitantes. Esto se consideró relacionado con el ajuste del nivel de dosis más que un efecto directo del tratamiento. El consumo de alimentos durante la lactancia no reveló efectos adversos del tratamiento durante cada generación. Los ciclos del estro, el intervalo precoital, el desempeño en el acoplamiento y la fertilidad no fueron afectados por el tratamiento durante cada generación. Sin embargo, las hembras F0 y F1 en el grupo de dosis elevada tendieron a presentar gestaciones más breves. Debido a que la duración de la gestación en todas las hembras en el nivel de dosis elevada se encontraba dentro del rango normal de 22 a 23,5 días para ambas generaciones y a que el peso corporal en el Día 1 de edad, la supervivencia y el estado clínico en las crías F1 y F2 no fueron afectados por el tratamiento, este hallazgo no se consideró adverso.

A pesar de la duración de la gestación ligeramente menor en el grupo de dosis elevada, la media del peso corporal de las crías en el Día 1 de edad fue esencialmente similar entre los grupos. El aumento de peso ulterior hasta el Día 7 en las crías F1 y el Día 14 en las crías F2 no se consideró afectado por el tratamiento. Sin embargo, el aumento ulterior de peso hasta el destete en el Día 21 de edad en general fue bajo en el grupo de dosis elevada, tanto en los machos como en las hembras. Las crías F1 hembras en los grupos de dosis más bajas también exhibieron un aumento de peso bajo durante los Días 7 a 14 de edad. No

es infrecuente una disminución del desempeño del peso corporal desde aproximadamente la mitad de la lactancia, debido a que esto coincide con el comienzo del consumo de alimento sólido por las crías. Este efecto sobre el aumento del peso corporal, por lo tanto, podría estar relacionado con un efecto directo del tratamiento o con un efecto materno indirecto sobre la lactancia, o una combinación de un efecto directo y uno indirecto. Después del destete (Días 21 a 25 de edad), los animales recibieron las concentraciones en la dieta del estudio principal y los machos F1 en todos los niveles de dosis exhibieron in bajo aumento de peso durante este período; este efecto no fue evidente para las hembras F1 o los animales F2.

El peso corporal ulterior en la Semana 0 siguiente en animales seleccionados al comienzo de las generaciones sucesivas fue bajo para los machos y hembras F1 en todas las concentraciones dietéticas y para los machos y hembras F2 tratados con la dosis elevada (12000/6000 ppm); esto podría brindar alguna evidencia de adaptación entre las generaciones.

La distancia ano genital para las crías F1 y para los machos de las crías F2 en el Día 1 de edad no fue afectada por el tratamiento. Sin embargo, para las crías hembras F2, la distancia ano genital fue mayor en los grupos tratados, aunque no se observó una respuesta a la dosis. En ausencia de un efecto sobre la distancia ano genital en animales F1, la apertura vaginal, los ciclos del estro, la anatomía patológica macroscópica o el peso de los órganos reproductivos para hembras F2 seleccionadas, este hallazgo se calificó como incidental y no se considera que represente un efecto adverso del tratamiento.

Las hembras F1 seleccionadas tratadas con 12000 ppm exhibieron un retraso en la apertura vaginal completa, mientras que las crías machos F2 seleccionadas tratadas con 12000 ppm exhibieron un retraso en la finalización de la separación balano-prepucial. Para ambos parámetros, el peso corporal medio al completarse la maduración sexual fue similar a la de los Controles. Por lo tanto, debido a la falta de coherencia entre las generaciones y a que el peso corporal al completarse la maduración no se consideró afectado, los retrasos se consideraron secundarios a un retraso del desarrollo físico más que a un efecto directo del tratamiento.

Las hembras F1 y F2 tratadas con 12000 ppm sacrificadas en el Día 70 de edad tuvieron bajos pesos absolutos de los ovarios y para las hembras F2, el peso ovárico relativo también era bajo. En ausencia de un efecto sobre los ciclos del estro, el

peso de los ovarios o la histopatología para las hembras F0 o F1 que dieron a luz y fueron sacrificadas en el Día 28 después del parto, la etiología de este hallazgo no es clara y podría reflejar un peso corporal terminal más bajo, pero no se considera que represente un efecto adverso del tratamiento.

A 12000 ppm la media de peso relativo de las glándulas de Cowper en los machos F1B en el Día 70 de edad fue marginalmente mayor que en los Controles, aunque con significación estadística. Debido a que este fue un hallazgo aislado son efectos del tratamiento sobre los pesos de los otros órganos reproductivos, sin efecto sobre el desempeño reproductivo o en el acoplamiento de los machos F1 y a que no se replicó en los machos F2 en el Día 70 de edad, no se dedujo una relación con el tratamiento.

Conclusión

La administración de BCS-CL73507 grado técnico con la dieta a ratas Han Wistar en concentraciones de 300, 600, 2700 y 12000 ppm (con ajustes a 150, 300, 1350 y 6000 ppm para las hembras durante la lactancia) en general fue bien tolerada. No se observaron signos de toxicidad sistémica manifiesta entre los machos y hembras F0, F1 o F2 adultos y su estado general, el desempeño en el acoplamiento, la fertilidad y los órganos reproductivos no fueron afectados por el tratamiento.

Las diferencias en el peso corporal y el consumo de alimento con las dosis intermedias y baja en comparación con los controles fueron marginales, sin respuesta a la dosis y sin efectos sobre la eficiencia de la conversión del alimento; aisladamente, estos hallazgos no se consideraron adversos en estos niveles de dosis. Con la dosis elevada, la diferencia en el peso corporal y el consumo de alimento fue ligeramente más acentuada y se observó en todas las generaciones. A la luz de los efectos más acentuados sobre el peso corporal y el consumo de alimentos con la dosis elevada, que se asociaron con el retraso observado en la apertura vaginal (F1) y la separación prepucial (F2), estos hallazgos se consideraron adversos en este nivel de dosis. Por lo tanto, se considera que 2700 ppm (equivalentes a la dosis media alcanzada antes del apareamiento: 196 mg/kg/día para los machos F0; 224 mg/kg/día para las hembras F0; 253 mg/kg/día para los machos F1; 266 mg/kg/día para las hembras F1; 307 mg/kg/día para los machos F2 males; 312 mg/kg/día para las hembras F2) representa el nivel de efecto adverso no

observado (NOAEL) en este estudio para los animales adultos F0, F1 y F2 y para las crías F1 y F2.

En términos de efectos sobre la reproducción, no se observaron hallazgos relacionados con el tratamiento en ningún nivel de dosis estudiado; por lo tanto, la dosis elevada de 12000 ppm (equivalente a la dosis media alcanzada antes del apareamiento: 896 mg/kg/día para los machos F0; 1032 mg/kg/día para las hembras F0; 1138 mg/kg/día para los machos F1; 1218 mg/kg/día para las hembras F1; 1361 mg/kg/día para los machos F2; 1392 mg/kg/día para las hembras F2 se considera el NOAEL para la toxicidad reproductiva.

Report:	A.4.7.2 / 01; Patten, R.; 2016; M-569724-02
Title:	BCS-CL73507 technical: Two generation reproductive performance study by dietary administration to Han Wistar rats
Report No:	M-569724-02-2
Document No(s):	M-569724-02-2
Guidelines:	**OPPTS Guideline No. 870.3800; JMAFF, 12 Nohsan No. 8147; OECD Guideline No. 416; None**
GLP/GEP:	**Yes**

Genotoxicidad.

Ver documento anexo titulado " **Evaluación del potencial de alteración endocrina del tetraniliprole"**

Metabolismo en mamíferos

Estudios de la administración oral y dérmica

Absorción- – Distribución- Excreción

Report:	A.4.8.1 / 01; Bongartz, R.; Miebach, D.; 2016; M-549948-01
Title:	[Pyridinyl-2-14C]BCS-CL73507 - Absorption, distribution, excretion and metabolism in the rat
Report No:	EnSa-15-0122
Document No(s):	M-549948-01-1

Guidelines: **Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council amended by Commission Regulation (EU) No 283/2013**
OECD Guideline for Testing Chemicals, 417
US EPA OCSPP 870.7485
Japanese MAFF Test Guideline 12 Nousan 8147; None

GLP/GEP: **Yes**

[Pyridinyl-2-14C]BCS-CL73507 - Absorción, distribución, excreción y metabolismo en la rata

M-549948-01-1

Patrocinador: Bayer CropScience AG.

Substancia: [Pyridinyl-2-14C]BCS-CL73507:

ESTUDIO

Laboratorio ejecutor: Bayer CropScience AG

Fecha de finalización del estudio: 09-Marzo-2016

Cantidad de páginas: 140

Autores: Bongartz, R., Miebach, D.

Normas

Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council amended by Commission Regulation (EU) No 283/2013

OECD Guideline for Testing Chemicals, 417 (2010)

US EPA OCSPP 870.7485 (1998)

Japanese MAFF Test Guideline 12 Nousan 8147 (2000)

ID del proyecto de laboratorio:M1824605-6

RESUMEN

En el presente estudio, se investigaron en la rata el comportamiento toxicocinético (absorción, distribución, excreción) y metabolismo del nuevo insecticida BCS-CL73507 (nombre común: Tetraniliprole), que es desarrollado por Bayer

CropScience AG. El compuesto de prueba fue marcado con C14 en la fracción pyridinyl-2 de la molécula.

Se realizaron las siguientes pruebas:

ID de la prueba	Administración		Animales		Duración	Descripción/comentario
	Dosis	Vía	Nº	Sexo		
1	2 mg/kg pc	v.o.	4	Macho	72 hs	Dosis baja única
2	2 mg/kg pc	v.o.	4	Hembra	72 hs	Dosis baja única

Las ratas recibieron el compuesto de prueba mediante sonda oral como una suspensión en agua y goma tragacanto a pH 4. Fueron sacrificadas tres días después de la administración de la dosis. La radioactividad total que incluyó el compuesto de prueba y los metabolitos se determinó en muestras de plasma, en orina, heces, órganos y tejidos al momento del sacrifico. El metabolismo se investigó en orina y extractos de heces.

Objetivos, normas

El objetivo de este estudio fue investigar el comportamiento biocinético (absorción, distribución y excreción de la radioactividad total) de BCS-CL73507 e identificar y cuantificar los metabolitos en orina y heces de ratas luego de la dosificación oral única. El estudio se realizó con BCS-CL73507, el cual fue marcado con C^{14} en la fracción pyridinyl-2 de la molécula.

Las normas utilizadas son las descritas previamente.

Materiales y métodos

Substancia:

Descripción[Pyridinyl-2-^{14}C]BCS-CL73507:
Lote/número de lote: KML 9677

Sistema de prueba

Especie: Rata
Cepa: Wistar Unilever HsdCpb:WU
Edad:6 a 7 semanas para las ratas macho y 8 a 9 semanas para las ratas hembra
Cantidad de animales: 4 animales/ grupo (Prueba 1: machos; Prueba 2: hembras).

Dosis: 2 mg/kg pc

Vía: oral (sonda)

Diseño del estudio: Cumple con las normas descritas previamente.

Resultados

Recuperación

Se recuperó el 105,39% de la dosis administrada para los machos y el 104,47% para las hembras a partir de una medición de la radioactividad total en las muestras de plasma, orina y heces así como en los órganos y tejidos al momento del sacrificio.

Absorción

La absorción de BCS-CL73507 comenzó inmediatamente luego de la administración. Las ratas hembra mostraron una tasa de absorción ligeramente mayor para el plasma en comparación con las ratas macho.

Distribución y cinética plasmática

Se observó la distribución de la substancia de prueba del compartimiento central a los distintos órganos y tejidos midiendo la concentración de la radioactividad total en el plasma.

Luego de la administración oral única de 2 mg/kg pc a ratas macho y hembra (dosis baja) el valor máximo de la concentración plasmática de la radioactividad se midió aproximadamente 1 hora después de la administración de la dosis (tmax). La concentración máxima normalizada de la dosis alcanzó el 0,096 para los machos y 0,108 para las hembras.

La concentración plasmática disminuyó a < 4% de la concentración máxima dentro de las 72 horas posteriores a la administración. Esto indica la ausencia de retención de residuos relacionados con el compuesto en el cuerpo de los animales.

Concentraciones plasmáticas normalizadas de las pruebas de dosis baja con 2 mg/kg se calcularon con un modelo bicompartimental mediante TOPFIT. Se utilizó la ponderación de 1/y, debido a una fase de eliminación muy rápida luego de alcanzar el valor máximo en plasma seguido por una fase de eliminación más lenta luego de aproximadamente 24 horas.

El valor de $AUC_{0-\infty}$ calculado para las hembras de la dosis baja fue aproximadamente 1,2 veces mayor en comparación con los machos luego de la administración oral (1,04 mg/l*h para los machos y 1,21 mg/l*h para las hembras).

Excreción

En general, en las pruebas con dosis baja la excreción casi se completó 72 horas después de la administración. En este momento más del 99% de la dosis recuperada había sido excretada a través de la orina y las heces. La principal porción de radioactividad se excretó dentro de las 24 horas.

En todas las pruebas la excreción fue principalmente fecal y alcanzó el 96,80% de la radioactividad recuperada para los machos y el 97,41% de la radioactividad recuperada para las hembras. La tasa de excreción urinaria alcanzó el 2,89% de la

radioactividad recuperada para los machos y el 2,40% de la radioactividad recuperada para las hembras.

Residuos en órganos y tejidos al momento del sacrificio

En general, hubo muy pocos residuos en los órganos y tejidos de todas las pruebas con dosis baja.

Al momento del sacrificio se encontró < 0,4% de la dosis administrada (valores medios) en los cuerpos (excluyendo TGI). Se detectaron cantidades insignificantes de radioactividad en los TGIs (0,037% de la dosis para los machos y 0,029 % de la dosis para las hembras), mostrando que la eliminación de la radiactividad era prácticamente total al momento del sacrificio.

Las concentraciones equivalentes más altas de todas las pruebas se detectaron en el hígado y fueron 0,0778 mg/kg para los machos y 0,0730 mg/kg para las hembras. Las concentraciones plasmáticas y en las células sanguíneas fueron muy bajas y alcanzaron ≤ 0,0063 mg/kg únicamente. Las concentraciones en los otros órganos y tejidos oscilaron entre < 0,0001 a 0,0101 mg/kg.

A partir de la excreción renal y fecal y a partir de la cinética de eliminación de la radioactividad total del plasma se concluyó que pequeñas cantidades de radioactividad residual en órganos y tejidos se someten a una posterior eliminación.

Metabolismo

Para la investigación del metabolismo, se tomaron muestras de orina y heces en diferentes intervalos en las pruebas individuales.

Las heces se extrajeron convencionalmente con una mezcla de acetonitrilo/agua (8/2 v/v) más ácido fórmico seguido de una extracción exhaustiva con acetonitrilo/agua (1/1; v/v) y acetonitrilo/agua (1/1; v/v) más ácido fórmico usando microondas en forma complementaria. La tasa de extracción convencional en las heces osciló entre 91,8 y 94,2% de la radioactividad. Luego de la extracción exhaustiva, sólo se detectó aproximadamente el 1,5% de la dosis en los sólidos post extracción. No hubo pérdidas durante la preparación de la muestra.

El compuesto original y los metabolitos se analizaron y cuantificaron en la orina y los extractos de heces mediante HPLC con detección de radiactividad. El patrón de metabolito en la orina y los extractos de heces del estudio actual y los estudios ADME con el marcador pyrazole carboxamide, el marcador fenylcarbamoyl y el marcador tetrazolyl fueron muy similares, excepto por los metabolitos específicos de cada marcador individual. No se detectaron metabolitos específicos según el sexo. Se observaron ligeras diferencias de los metabolitos entre los machos y las hembras dentro del grupo de dosis. Por tendencia, los machos mostraron más hidroxilación en comparación con las hembras.

La tasa de identificación del compuesto original y los metabolitos fue alta y alcanzó el 96,8% de la dosis para los machos y el 96,9% de la dosis para las hembras. El

compuesto original fue el principal compuesto en todas las pruebas y alcanzó el 61,9% de la dosis para los machos y el 71,4% de la dosis para las hembras.
Los principales metabolitos fueron BCS-CL73507-hydroxy-N-methyl y 5-hydroxypyridine y oscilaron de 2,8 a 7,7% de la dosis.
Otros metabolitos destacados fueron BCS-CL73507- deshydrochloro-dihydrate, BCSCL73507- dihydroxy (sólo machos), BCS-CL73507-deschloro-desmethyl-amide-dihydroxy, BCS-CL73507-benzylalcohol (sólo machos), BCS-CL73507-pyridinyl-pyrazole-5- carboxylic acid (sólo machos) y BCS-CL73507-N-methyl-quinazolinone (sólo hembras). Estos metabolitos destacados se detectaron en el rango de 2,1 a 3,1% de la dosis.
La mayoría de los metabolitos llegaron a ≤ 2,0% de la dosis y se identificaron como BCSCL73507- deschloro-GSH-thio-conjugate, BCS-CL73507-benzylalcohol-Gluc, BCSCL73507- dihydroxy (sólo hembras), BCS-CL73507-deschloro-hydroxy, BCS-CL73507- dihydroxy (isómero 2), BCS-CL73507-benzylalcohol (sólo hembras), BCS-CL73507- pyridinyl-pyrazole-5-carboxylic acid (sólo hembras), BCS-CL73507-deschlorodesmethyl- amide (sólo machos), BCS-CL73507-phenylhydroxy, BCS-CL73507- desmethyl-amide, BCS-CL73507-N-methyl-quinazolinone-benzylalcohol, BCSCL73507- hydroxy, BCS-CL73507-N-methyl-quinazolinone-hydroxypyridyl, BCSCL73507- quinazolinone y BCS-CL73507-N-methyl-quinazolinone (sólo machos).
Los metabolitos no identificados se caracterizaron mediante su extracción y comportamiento cromatográfico. Además, un metabolito se caracterizó en base a su masa molar y fórmula mediante métodos espectroscópicos.
El compuesto original y los metabolitos se identificaron mediante métodos espectroscópicos en el estudio ADME con el marcador pyrazole-carboxamide. El compuesto original y los metabolitos se asignaron en los perfiles de extractos de orina y heces del estudio actual mediante comparación con los perfiles y tiempos de retención analizados en el estudio con el marcador pyrazole-carboxamide en base al método general ANTAM de determinación de perfil por HPLC. Además, BCS-CL73507-deschloro-desmethyl-amide-dihydroxy, BCS-CL73507- deschloro-hydroxy and BCS-CL73507-dihydroxy (isómero 2) se identificaron en fracciones aisladas de extracto de heces del estudio actual mediante LC-MS/MS.
Todos los resultados se corresponden bien con los hallazgos en los estudios ADME con los marcadores pyrazolecarboxamide, phenyl-carbamoyl y tetrazolyl.
La reacción metabólica más importante fue la hidroxilación en la fracción piridinil, la fracción N-metil y el grupo metil de la fracción fenil que dio como resultado compuestos mono y/o dihidroxi. Las ratas machos mostraron ligeramente más hidroxilación en comparación con las ratas hembra. También se detectó la hidroxilación en otras posiciones de BCS-CL73507, pero no se localizó exactamente por la elucidación de la estructura. Se observó conjugación con glucurónico como reacción de seguimiento luego de la hidroxilación.

Otra reacción importante fue la condensación intra-molecular (ciclización) del compuesto original y dio como resultado compuestos de quinazolinona.
Se detectó reacción de clivaje seguida de oxidación a ácido carboxílico para la fracción fenil solamente.
Reacciones metabólicas menores fueron la desmetilación del grupo N-metil y la desclorodinación en el anillo piridina.
Otra reacción observada fue la conjugación del compuesto original desclorodinado con dos veces glutation seguido por degradación de uno de los grupos glutation a mercapto alcohol.

A continuación, se presenta una revisión de las principales reacciones metabólicas de [pyridinyl-2-^{14}C]BCS-CL73507
en ratas:
● hidroxilación en la fracción piridinil, la fracción N-metil y el grupo metil de la fracción fenil que dio como resultado compuestos mono y/o dihidroxi. También se detectó la hidroxilación en otras posiciones, pero no se localizó exactamente por la elucidación de la estructura.
● conjugación con ácido glucurónico luego de la hidroxilación
● condensación intra-molecular (ciclización) del compuesto original quedio como resultado compuestos de quinazolinona
● clivaje de la fracción fenil seguido de una oxidación que dio como resultado ácido carboxílico.
● desmetilación del grupo N- metil
● desclorodinación en el anillo piridina
● conjugación dos veces con glutation después de la desclorodinación en el anillo piridina seguido por degradación de uno de los grupos glutation a mercapto alcohol

Conclusión

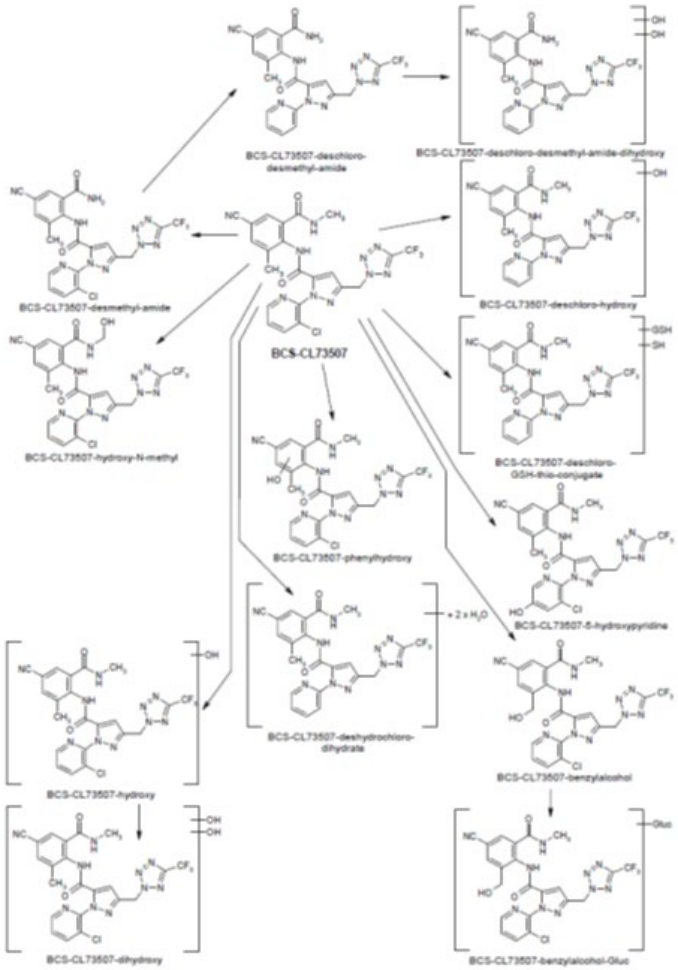
El comportamiento toxicocinético y metabólico de [pyridinyl-2-^{14}C]BCS-CL73507 puede caracterizarse mediante los siguientes hechos:
- BCS-CL73507 se absorbió y distribuyó rápidamente. Para todas las pruebas con dosis baja, la concentración plasmática máxima (Cmax) se alcanzó aproximadamente 1 hora después de la administración de BCS-CL73507. Las hembras mostraron una tasa de absorción plasmática ligeramente mayor en comparación con los machos. El AUC de las hembras fue aproximadamente 1,2 mayor en comparación con el de los machos.
- Se detectaron bajas cantidades de radioactividad en órganos y tejidos de todas las pruebas. La radioactividad absorbida se eliminó rápida y eficientemente del organismo de las ratas dentro de las 72 horas posteriores a la administración.
- La excreción fue predominantemente fecal. Se detectó radioactividad urinaria baja en todas las pruebas.

- El compuesto original fue el principal compuesto en las heces y alcanzó el 62% de la dosis para los machos y el 71% de la dosis para las hembras. Los metabolitos destacados fueron BCSCL73507-hydroxy-N-methyl, BCS-CL73507-5-hydroxypyridine, BCS-CL73507-deshydrochloro-dihydrate, BCS-CL73507-dihydroxy, BCS-CL73507-deschlorodesmethyl- amide-dihydroxy, BCS-CL73507-benzylalcohol, BCS-CL73507-pyridinylpyrazole-5-carboxylic acid y BCS-CL73507-N-methyl-quinazolinone. Todos los demás metabolitos se detectaron en cantidades bajas. No se observaron diferencias significativas entre los metabolitos de las ratas macho y hembra.
La reacción metabólica más importante fue la hidroxilación en la fracción piridinil, la fracción N-metil y el grupo metil de la fracción fenil seguido por la conjugación con ácido glucurónico. También se detectó la hidroxilación en otras posiciones, pero no se localizó exactamente por la elucidación de la estructura. Tentativamente, las ratas machos mostraron ligeramente más hidroxilación en comparación con las ratas hembra.
Otra reacción importante fue la condensación intra-molecular (ciclización) del compuesto original que dio como resultado compuestos de quinazolinona.
Se detectó reacción de clivaje seguida de oxidación a ácido carboxílico para la fracción fenil. Otras reacciones fueron la desmetilación del grupo N-metil, la desclorodinación en el anillo piridina o la conjugación con glutation luego de la desclorodinación en el anillo piridina seguida por degradación de uno de los grupos glutation a mercapto alcohol.
Todos los resultados concuerdan con los resultados del estudio ADME con el marcador pyrazolecarboxamide, el marcador phenyl-carbamoyl, el marcador tetrazolyl y el estudio de autorradiografía de cuerpo entero.
En base a los resultados, se cree que el comportamiento toxicocinético y metabólico, así como la vía de [pyridinyl-2-^{14}C]BCS-CL73507 en las ratas se comprenden de manera suficiente. Se propone la siguiente vía metabólica:

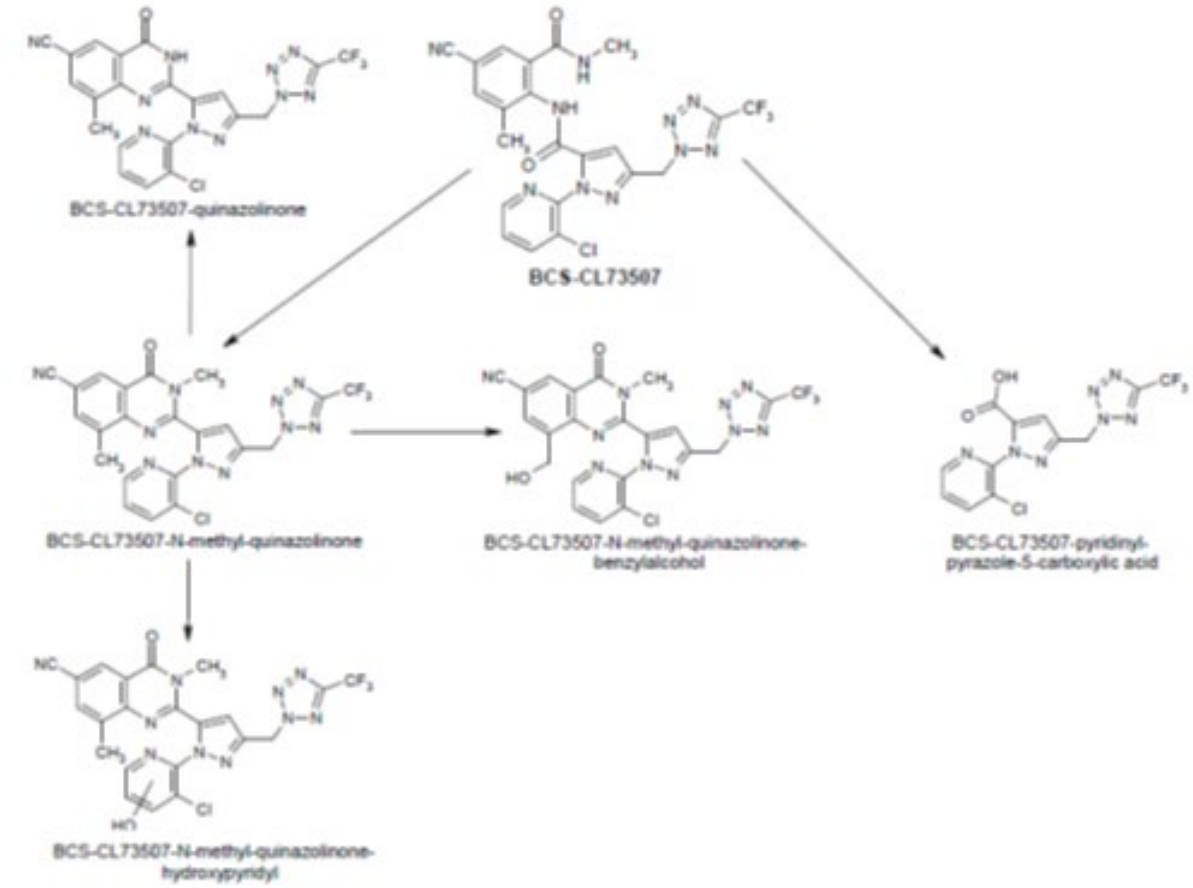
Explicación de las rutas metabólicas

Ver numeral

Vía metabólica propuesta para [pyridinyl-2-^{14}C]BCS-CL73507 en la rata (parte A)



La parte B de la vía se presenta en la siguiente página



Report:	A.4.8.2 / 01; Bongartz, R.; Miebach, D.; 2016; M-549948-01
Title:	[Pyridinyl-2-14C]BCS-CL73507 - Absorption, distribution, excretion and metabolism in the rat
Report No:	EnSa-15-0122
Document No(s):	M-549948-01-1
Guidelines:	Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council amended by Commission Regulation (EU) No 283/2013 OECD Guideline for Testing Chemicals, 417 US EPA OCSPP 870.7485 Japanese MAFF Test Guideline 12 Nousan 8147; None
GLP/GEP:	**Yes**

1. INGREDIENTE ACTIVO GRADO TECNICO SPIROTETRAMAT

Toxicología Aguda:

Título:
An acute oral LD_{50} study in the rat with BYI 08330
Objetivos:
Se realizo un estudio para determinar la toxicología oral del compuesto BYI08330
Metodología:
US-EPA-OPPTS 870.1100
OECD Guideline No 425
Dosis evaluadas:
2000 mg/kg
Resultados y conclusiones:
De acuerdo con el método de "arriba y abajo" se realizó una prueba para determinar la toxicidad aguda oral del compuesto BYI 08330.
Se obtuvieron los siguientes resultados:
No se presentaron muertes durante el estudio.
No se presentaron signos clínicos.
Los animales presentaron ganancia de peso.
No se observaron hallazgos durante la necropsia.
Se determino la siguiente dosis letal media DL_{50} oral en ratas mayor de 2000 mg/kg.
De acuerdo con la guía OECD 423 la DL_{50} se clasifica como > 2500 mg/kg.
Bibliografía:
MO-04-004954. An acute oral LD_{50} study in the rat with BYI 08330. Eigenberg, D. A. Bayer CropScience LP. 2004.

Toxicidad Dermica

Título:
An acute dermal LD50 study in the rat with BYI 08330
Objetivos:
Se realizo un estudio para determinar la toxcidad aguda dermal del BYI 08330 en ratas.
Metodología:
US-EPA-OPPTS 870.1200
OECD Guideline No 402
JMAFF Guideline No 8268

Dosis evaluadas:
Se aplicó una dosis de 2000 mg/kg en la región dorsal de los animales.
Resultados y conclusiones:
Se obtuvieron los siguientes resultados:
No se presentaron muertes durante el estudio.
Dentro de los signos clínicos presentados durante los días 0 a 3 se encuentran mancha roja en la región perinasal, humedecimiento y manchado amarillo en el área urogenital.
Los animales presentaron ganancia de peso.
No se observaron hallazgos durante la necropsia.
Se determinó una dosis letal media dermal mayor a 2000 mg/kg
Bibliografía:
MO-04-004590. An acute dermal LD_{50} study in the rat with BYI 08330. Eigenberg, D. A. Bayer CropScienceLP. 2004.

Toxicidad Inhalatoria

Título:
BYI 08330 Study on acute inhalation toxicity in rats
Objetivos:
Se realizó un estudio para determinar la toxicidad toxicidad aguda inhalatoria del compuesto BYI 08330 en ratas.
Metodología:
OECD 403. Directive 92/69/EEC y OPPTS 870.1300
Dosis evaluadas:
Dos grupos fueron expuestos a una concentración de 1100 y 4183 mg/m^3.
Resultados y conclusiones:
Se determinó un CL_{50} inhalatoria (aerosol sólido, 4 hr) > 4183 mg/m^3.
No se presentaron muertes durante el estudio.
Dentro de los signos clínicos observados se encuentran pelaje opaco, piloerección, bradipnea, dificultad, respiratoria, disnea, respiración sonora, enrojecimiento de las fosas nasales, descarga nasal serosa, encostramiento de región nasal, hipotermia y disminución de peso corporal
Bibliografía:
MO-02-007518. BYI 08330 Study on acute inhalation toxicity in rats. Pauluhn, J. Bayer AG.2002

Irritación cutánea y ocular

Irritación cutánea y ocular.

Cutanea

Título:

Acute skin irritation test of BYI 08330 in rabbits. LPT

Objetivos:

Se realizó un estudio para evaluar la irritación cutánea del compuesto BYI 08330 en conejos

Metodología:

EC B.4 y OECD 404

Dosis evaluadas:

Se aplicaron 500 mg del compuesto en la piel de la región dorsal de los conejos durante 4 horas.

Resultados y conclusiones:

Durante ninguno de los tiempos de evaluación se observaron lesiones.

Bibliografía:

MO-02-007012. Acute skin irritation test of BYI 08330 in rabbits. LPT. 2002

Ocular

Título:

Acute eye irritation study of BYI 08330 by instillation into the conjunctival sac of rabbits LPT

Objetivos:

Se realizó un estudio para determinar el potencial de ocular del compuesto BYI 08330 en conejos

Metodología:

EC B.5 y OECD 405

Dosis evaluadas:

Se aplicó 100 mg del compuesto en el saco conjuntival de cada animal

Resultados y conclusiones:

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Opacidad corneal (grado 1) en todos los animales desde las 24 hrs hasta el día 6 post aplicación, en los animales 1 y 2 hasta el día 7.

Irritación del iris (grado 1) en todos los animales.

En el animal 1 y 3 desde las 24 hrs hasta el día 6, y en el animal 2 desde las 72 hrs hasta el día 5.

Enrojecimiento conjuntival (grado 1) en todos los animales hasta las 72 hrs, y en los animales 2 y 3 hasta el día 4.
Quemosis conjuntival (grado 1) en los tres conejos desde las 24 a 48 hrs.

Bibliografía:

MO-02-007009. Acute eye irritation study of BYI 08330 by instillation into the conjunctival sac of rabbits LPT. 2002.

Sensibilización

Título:

BYI 08330 Study for the skin sensitization effect in guinea pigs (maximization)

Objetivos:

Evaluar el potencial de sensibilización del cutáneo del compuesto BYI 08330 en cobayos

Metodología:

OECD No 406/EC
Guias 96/54/EC
67/548/EEC
OPPTS 870.2600

Dosis evaluadas:

Se utilizaron las siguientes concentraciones:
Inducción intradermica 5 %
Inducción tópica 50 %
Exposición 25 %

Resultados y conclusiones:

La exposición con el 25 % produjo efectos sobre la piel (grado 1 – 3) en 18 de los 19 animales.
De acuerdo con los resultados obtenidos en la prueba se concluye que el compuesto BYI 08330 presenta potencial de sensibilización cutáneo.

Bibliografía:

MO-02-011494. BYI 08330 Study for the skin sensitization effect in guinea pigs (maximization). Vohr, H. W. Bayer AG. 2002.

Estudio de toxicidad de 90 días en la rata mediante administración en la dieta.

Título:

Technica Grade BYI08330 a 90 Day Subechronic Toxicity Feedeing Study In the Beagle Dog,

Objetivos:

Investigar la toxicidad subcronica del compuesto BYI08330

Dosis evaluadas:

Se administraron las siguientes dosis de BYI 08330 (spirotetramat) en la dieta de grupos de perros: 0, 150, 300, 1200 y 4000/2500 ppm para 92 – 95 días. Las dosis probadas fueron 5/6, 9710, 33/32 81/72 mg/kg dia para machos/hembras.

Resultados y conclusiones:

No se presentaron muertes en el estudio.
No se presentaron signos clínicos relacionados con el compuesto.
No se observaron hallazgos oftalmológicos.
En el grupo que recibió 4000 ppm durante las dos primeras semanas se produjo una disminución en el peso corporal. En la semana dos cuando se redujo la dosis a 2500 ppm el peso era normal.
No se presentaron muertes en el estudio.
No se presentaron signos clínicos relacionados con el compuesto.
No se observaron hallazgos oftalmológicos.
En el grupo que recibió 4000 ppm durante las dos primeras semanas se produjo una disminución en el peso corporal. En la semana dos cuando se redujo la dosis a 2500 ppm el peso era normal.

Bibliografía:

M-254183-01-1. Technical Grade BYI08330 a 90 Day Subechronic Toxicity Feedeing Study In the Beagle Dog, Eigenberg, D.A. bayer CropScience LP.2005

2.2.- Oral acumulativa

Título:

Technica Grade BYI08330 a 90 Day Subechronic Toxicity Feedeing Study In the Beagle Dog,

Objetivos:

Investigar la toxicidad subcronica del compuesto BYI08330

Dosis evaluadas:

Se administraron las siguientes dosis de BYI 08330 (spirotetramat) en la dieta de grupos de perros: 0, 150, 300, 1200 y 4000/2500 ppm para 92 – 95 días. Las dosis probadas fueron 5/6, 9710, 33/32 81/72 mg/kg dia para machos/hembras.

Resultados y conclusiones:

No se presentaron muertes en el estudio.
No se presentaron signos clínicos relacionados con el compuesto.
No se observaron hallazgos oftalmológicos.
En el grupo que recibió 4000 ppm durante las dos primeras semanas se produjo una disminución en el peso corporal. En la semana dos cuando se redujo la dosis a 2500 ppm el peso era normal.

No se presentaron muertes en el estudio.
No se presentaron signos clínicos relacionados con el compuesto.
No se observaron hallazgos oftalmológicos.
En el grupo que recibió 4000 ppm durante las dos primeras semanas se produjo una disminución en el peso corporal. En la semana dos cuando se redujo la dosis a 2500 ppm el peso era normal.

Bibliografía:

M-254183-01-1. Technical Grade BYI08330 a 90 Day Subechronic Toxicity Feedeing Study In the Beagle Dog, Eigenberg, D.A. bayer CropScience LP.2005

Administración oral en roedores y en no roedores

Roedores
Titulo
Objetivo

RESUMEN
.

Material y métodos
Resultados

Conclusión

No Roedores
Titulo
Objetivo

RESUMEN
.

Material y métodos
Resultados

Conclusión

Otras vías (si procede): inhalación, dérmica

No procede, no existe riesgo potencial de contaminación con Spirotetramat por inhalación o por contacto.

Toxicidad crónica

Oral a largo plazo (2 años)

Título:

Technical grade BYI 08330 (spirotetratmat) an oncogenicity testing study in the rat.

Objetivos:

Evaluar el potencial oncogenico de BYI08330 spirotetramat

Metodología:

OPPTS Guia No 870.4200
OECD Guía No 451
MAFF

Dosis evaluadas:

Se administraron las siguientes dosis de BYI 08330 (spirotetramat) en la dieta de grupos de ratas durante dos años: 0, 250, 3500 y 7500 machos/12000 hembras

Resultados y conclusiones:

Se obtuvieron los siguientes resultados.

7500 ppm machos / 12000 ppm hembras: Solo se observaron efectos con la administración de la mayor dosis. Se presentó una disminución en el peso corporal. Se observó escamas y manchado amarillo café tanto en machos como hembras. Las escamas principalmente en los miembros posteriores y el manchado en la región perigenital. En los pulmones de las hembras se observaron áreas descoloridas. Dentro de la gravimetría de órganos se registró disminución en el peso absoluto de los riñones y aumento en el peso relativo de los pulmones. Se registraron cambios histológicos concomitantes en estos órganos.

3500 ppm: Se registró disminución en el peso absoluto de los riñones.

250 ppm: No se observaron efectos atribuibles a la administración de spirotetramat.

Se concluye que la administración repetida de spirotetramat en la dieta de ratas durante 24 meses se caracteriza por la disminución en la ganancia de peso corporal y cambios estructurales en los riñones, pulmones y epidídimos.

Se determinó un LOAEL de 169 mg/kg/día (específicamente 169 y 229 mg/kg/dia para machos y hembras respectivamente).
El NOAEL crónico se estableció en 12.5 mg/kg/día para ratas (específicamente 12.5 y 16.8 mg/kg/día para machos y hembras respectivamente).
No se observó evidencia de efectos carcinogénicos ocasionados por la administración de spirotetramat.

Bibliografía:

M-273643-01-1.Technical Grade BYI 08330 (Spirotetramat) An Oncogenicity testing Studdy In The Rat. Wahle, B. S. Bayer Cropsience LP. 2006.

Carcinogenicidad

Título:
Technical grade BYI 08330 (spirotetratmat) an oncogenicity testing study in the rat.

Objetivos:
Evaluar el potencial carcinogenico de BYI08330 (spirotetramat)

Metodología:
OPPTS Guía 870 4200
OECD Guía NO 451
MAFF

Dosis evaluadas:
Se administraron las siguientes dosis de BYI 08330 (spirotetramat) en la dieta de grupos de ratas durante dos años: 0, 250, 3500 y 7500 machos/12000 hembras

Resultados y conclusiones:
Se obtuvieron los siguientes resultados.
7500 ppm machos / 12000 ppm hembras: Solo se observaron efectos con la administración de la mayor dosis. Se presentó una disminución en el peso corporal. Se observó escamas y manchado amarillo café tanto en machos como hembras. Las escamas principalmente en los miembros posteriores y el manchado en la región perigenital. En los pulmones de las hembras se observaron áreas descoloridas. Dentro de la gravimetría de órganos se registró disminución en el peso absoluto de los riñones y aumento en el peso relativo de los pulmones. Se registraron cambios histológicos concomitantes en estos órganos.
3500 ppm: Se registró disminución en el peso absoluto de los riñones.

250 ppm: No se observaron efectos atribuibles a la administración de spirotetramat.
Se concluye que la administración repetida de spirotetramat en la dieta de ratas durante 24 meses se caracteriza por la disminución en la ganancia de peso corporal y cambios estructurales en los riñones, pulmones y epidídimos.
Se determinó un LOAEL de 169 mg/kg/día (específicamente 169 y 229 mg/kg/dia para machos y hembras, respectivamente).
El NOAEL crónico se estableció en 12.5 mg/kg/día para ratas (específicamente 12.5 y 16.8 mg/kg/día para machos y hembras, respectivamente).
No se observó evidencia de efectos carcinogénicos ocasionados por la administración de spirotetramat.

Bibliografía:

M-273643-01-1. Technical Grade BYI 08330 (Spirotetramat) An Oncogenicity testing Studdy In The Rat. Wahle, B. S. Bayer Cropsience LP. 2006.

Compatibilidad toxicológica: Potenciación, sinergismo, aditividad (para mezclas de principios a...

Mutagenicidad: (invivo e invitro)

4.5.1. Mutagenicidad *in Vitro*:

Título:

BYI 08330 Salmonella / Microsoma test plate incorporation and preincubation method

Objetivos:

Se realizó una prueba de salmonella microsomas para evaluar el potencial mutagénico de BYI 08330 (spirotetramat) en sistemas bacterianos.

Metodología:

OPPTS Guía 870.4200
OECD 541
MAFF

Dosis evaluadas:

Se utilizaron cinco cepas de salmonella: TA1535, TA100, TA1537,TA98 y TA102.

Resultados y conclusiones:

Dosis de hasta 158 µg por placa no ocasionaron efectos bacteriotoxicos. No hubo efectos sobre el recuento de bacterias o inhibición en la curva de crecimiento.

Las dosis mas altas tuvieron un efecto bacteriotoxico notorio.
No se observo evidencia de actividad mutagénica.

No hubo aumento biológico relevante en el recuento de mutaciones con relación a los controles.

Se concluye que bajo las condiciones de la prueba el producto no presenta potencial mutagénico con y sin activación metabólica.

Bibliografía:

M-065358-01-2.BYI 08330 Salmonella / Microsoma test plate incorporation and preincubation method. Herbold, B. Bayer AG. 2002

4.5.2. Mutagenicidad *in Vivo*:

Título:

BYI 08330 Micronucleus test on the male mouse

Objetivos:

Se realizó una prueba de micronucleos para evaluar si BYI 08330 (spirotetramat) ocasiona un efecto clastogénico sobre los cromosomas de los eritroblastos de la médula ósea

Metodología:

OECD No 414

Dosis evaluadas:

Los ratones machos recibieron dos dosis intraperitoneales de 125, 250 o 500 mg/kg

Resultados y conclusiones:

Los ratones machos recibieron dos dosis intraperitoneales de 125, 250 o 500 mg/kg. Las medulas fueron preparadas a las 24 horas post administración del compuesto. Los machos que recibieron dosis de 500 mg/kg presentaron signos de toxicidad. No se presentaron indicaciones de efectos clastogenicos con ninguna de las dosis probadas.

Se concluye que BYI 08330 no produce efectos clastogénicos

Bibliografía:

M-065314-01-1. BYI 08330 Micronucleus test on the male mouse. Herbold, B. Bayer AG. 2002

4.1. Compatibilidad toxicológica: potenciación, sinergismo, aditividad (para mezclas de principios activos).

No se espera sinergismo en los efectos toxicos agudos ya que los ingredientes activos presentan baja toxicidad y diferentes modos de accion. La toxicidad aguda oral determinada de forma experimental no difiere significativamente de aquella que es precedida con base en la toxicidad aguda oral de los activos.

Efectos sobre la reproducción

Título:
BYI 08330 Developmental Toxicity Study In Rabbits After Oral Administration
Objetivos:
Evaluar los efetos de BYI08330 en el desarrollo del embrión
Metodología:
US EPA OPPTS Guía No 870.3700

Dosis evaluadas:
Se administró BYI 08330 (Spirotetratamat) a grupos de conejos vía oral durante los días 6 a 28 post copula. Se probaron las siguientes dosis: 0, 10, 40 o 160 mg/kg/dia. El día 29 los fetos fueron removidos mediante cesárea.
Resultados y conclusiones:
Se obtuvieron los siguientes resultados:
Una hembra del grupo de 160 mg/kg fue encontrada muerta y 5 hembras moribundas con los siguientes signos perdida de peso, orejas frías, alopecia, disminución de formación de heces, diarrea y heces claras, excreción rojiza, disminución en la toma de alimentos. Algunas presentaron abortos secundarios a los signos de toxicidad materna.
Con 40 mg/kg/dia la tasa de gestación se disminuyo debido a la presentación de 1 aborto y dos abortos en el grupo de 160 mg/kg/dia causados por toxicidad materna.
Con dosis de hasta 160 mg7kg/día no ocasionaron efectos número de fetos, peso de la placenta, apariencia, peso fetal y distribución de géneros en los fetos.
No se observaron aumentos en la incidencia de malformaciones, ni dependientes de la dosis. Por lo tanto se excluye un efecto teratogénico de BYI 08330 en dosis de hasta 160 mg/kg/día.
Durante la evaluación externa, visceral y esquelética de los fetos no se observaron efectos relacionados por la administración del compuesto.
Se determinaron los siguientes NOAEL:
Toxicidad sistémica materna 10 mg/kg/d
Abortos 10 mg/kg/d
Fetos 40 mg/kg/d
Bibliografía:

M-122324-01-2. BYI 08330 Developmental Toxicity Study In Rabbits After Oral Administration. Klaus, A. M. Bayer Healthcare AG. 2004.

4.7.1. Estudio sobre 2 generaciones en mamíferos:

Título:

BYI 08330 Developmental Toxicity Study In Rabbits After Oral Administration.

Objetivos:

Determinar los efetos del BYI 08330 en la reproducción y el desarrollo

Metodología:

US EPA OPPTS Guía No 870.3700

Dosis evaluadas:

Se administro Spirotetramat en la dieta a grupos de ratas durante dos generaciones para evaluar los efectos sobre la reproducción. Se probaron las siguientes concentraciones: 0, 250, 1000 y 6000 ppm.

Resultados y conclusiones:

Se administro Spirotetramat en la dieta a grupos de ratas durante dos generaciones para evaluar los efectos sobre la reproducción. Se probaron las siguientes concentraciones: 0, 250, 1000 y 6000 ppm.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

6000 ppm:

Los parentales generación P machos presentaron disminución en la ganancia de peso y las hembras disminución en el consumo de alimentos.

La disminución en el peso y ganancia de peso de las crías F1 son secundarias a la disminución en el consumo de alimentos de las madres P.

No se observaron efectos sobre el desempeño reproductivo de la generación P.

Los adultos F1 presentaron disminución en la ganancia de peso corporal. Estos animales presentaron disminución en el peso de los riñones y cambios microscópicos.

Las crías F1 presentaron disminución en el peso y ganancia de peso, secundarios a la disminución en el consumo de alimentos por parte de las madres.

Con relación al desempeño reproductivo de la generación F1 se observaron efectos morfológicos sobre los espermatozoides. La fertilidad general no se vió afectada. No se observó ningún otro efecto.

1000 ppm: No se observaron efectos sobre los adultos P y F1, crías F1 y F2, ni sobre el desempeño reproductivo de la generación P o la F.

250 ppm: No se observaron efectos sobre los adultos P y F1, crías F1 y F2, ni sobre el desempeño reproductivo de la generación P o la F.
Conclusión:
Se determino un NOAEL para adultos de 1000 ppm, LOAEL de 6000 ppm. Se determino un NOAEL reproductivo de 1000 ppm para machos y 6000 ppm para hembras. El LOAEL reproductivo es de 6000 ppm en machos y > 6000 ppm en hembras.
El NOAEL para crías es de 1000 ppm y el LOAEL para crías de 6000 ppm.
Bibliografía:
M-122324-01-2. BYI 08330 Developmental Toxicity Study In Rabbits After Oral Administration. Klaus, A. M. Bayer Healthcare AG. 2004.

4.2. Metabolismo.

4.8.1. Estudios de administracion oral/dérmica.

4.8.1.1 Absorción. 4.8.1.2 Distribución. 4.8.1.3 Excreción.

Título:
14C] BYI 08330: Adsortion , Distribution, Excretion And Metabolism In the Rat.

Objetivos:
Se realizó un estudio para evaluar la absorción, distribución, excreción y metabolismo del insecticida BYI 08330 (Spirotetramat) en ratas macho y hembra.

Dosis evaluadas:
Grupos de ratas recibieron dosis orales únicas (2 mg/kg o 100 mg/kg) o dosis repetidas (2 mg/kg).

Resultados y conclusiones:
Absorción: BYI08330 fue absorbido rápidamente del tracto gastrointestinal en ratas macho y hembra, independiente de la dosis.
Distribución y Cinética plasmática:
Al comparar las curvas cinéticas de absorción de las dosis bajas y altas se observaron valores mayores para los machos de la dosis alta. La concentración máxima se alcanzó más lentamente con la dosis mas baja. Al final de la fase de eliminación las curvas fueron comparables.
Excreción: La excreción fue rápida y casi completa después de 24 horas postadministración. No se observaron diferencias significativas relacionadas con el género o la dosis.
La excreción fue principalmente renal, un 88 a 95 % fue eliminado por vía urinaria y alrededor de un 2 % a 11 % por las heces.
Residuos radioactivos en los órganos y tejidos: La radioactividad en los órganos y tejidos al sacrificio (48 hrs post administración) fue baja y en

algunos debajo del nivel de detección. No se observaron diferencias relacionadas con el género.

Metabolismo: Para la determinación del metabolismo las muestras de orina y heces fueron analizadas por HPLC.

Se identificó un total de 87 a 95 % de metabolitos en las heces. Los metabolitos no identificados correspondieron a un 0.4 a 3.5 % en la heces.

El compuesto original no fue detectado en la orina o heces.

Dos metabolitos principales detectados fueron BYI08330-enol en la orina y heces y el BYI08330-desmethylenol en las heces. La cantidad del metabolito BYI08330-enol fue menor en los machos con relación a las hembras, y el segundo metabolito BYI08330-desmethyl-enol fue mayor en machos que en hembras.

La primera y mas importante reacción metabólica fue la ruptura de la unión ester formando BYI08330-enol, seguido de la demetilación del grupo methoxy en el anillo cyclohexyl.

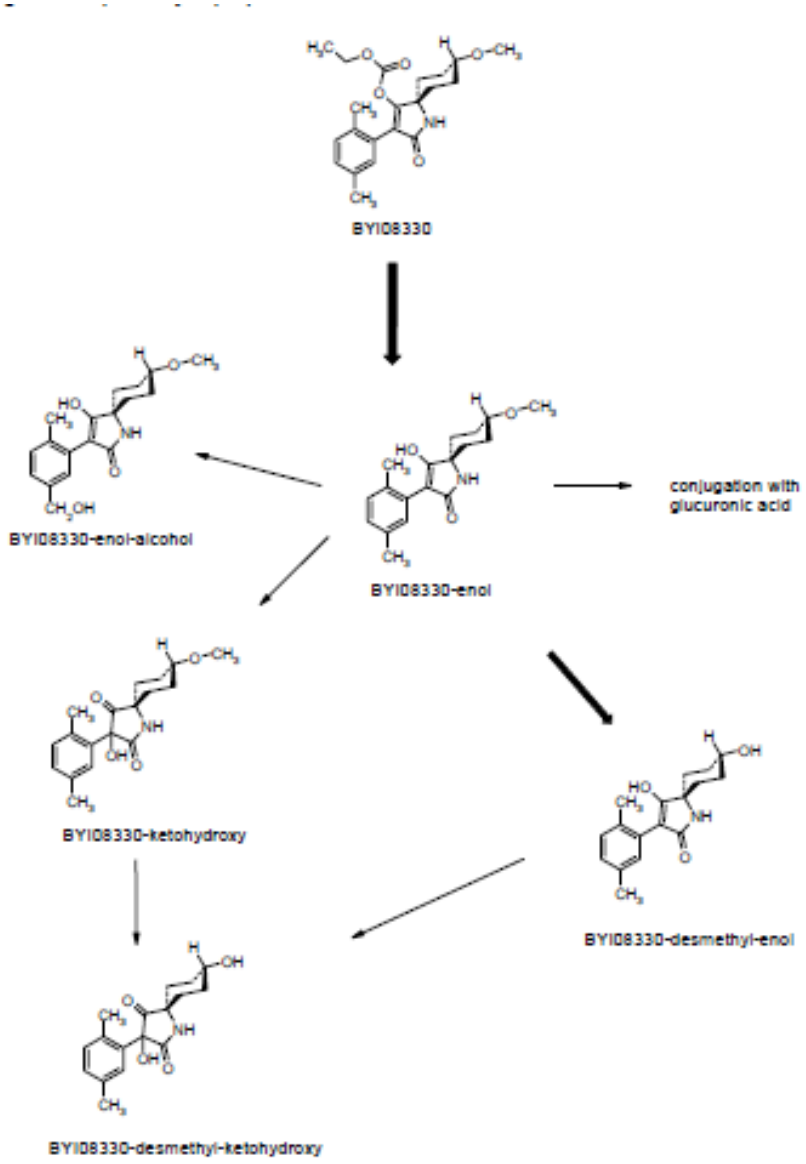
Todas las otras reacciones de conjugación fueron de menor importancia.

Bibliografía:

M-268709-02-1. 14C] BYI 08330: Adsortion , Distribution, Excretion And Metabolism In the Rat. Klempner, A. Bayer CropScience AG. 2006.

4.8.2. Explicacion de las rutas metabólicas.

Ver informe numeral 4.8.1



4.10.1 Estudios de neurotoxicidad:

Título:

An Acute Oral Neuorotoxicity Screening Study With Technical Grade BYI08330 In Wistar Rats.

Objetivos:

Evaluar el potencial neurotoxico se administro BYI 08330 (Spirotetramat)

Metodología:

US-EPA-OPPTS 870.6200
OECD Guáua 424
Helath Canada PMRA DACO 4.5.12

Dosis evaluadas:

Para evaluar el potencial neurotoxico se administro BYI 08330 (Spirotetramat) via oral a grupos de ratas en dosis de 0, 200, 500 y 2000 mg/kg.

Resultados y conclusiones:

No se produjeron muertes ocasionadas por la administración del compuesto.
Se observaron signos clínicos en todas las dosis como manchado de orina.
No hubo efectos sobre el peso corporal.
En la batería de pruebas funcionales del estudio inicial solo se observó el manchado de orina en machos.
En el estudio de seguimiento no se observaron alteraciones en el grupo de animales que recibió la dosis más alta. De acuerdo con este resultado se determino un NOAEL de 100 mg/kg para machos y de 2000 mg/kg en hembras.
Con relación a las medidas de actividad motora o locomotora en el estudio inicial se observó disminución de estas con la dosis más alta.
Con 500 mg/kg la actividad motora y locomotora se redujo solo en machos.
Con la dosis baja solo se redujo la actividad locomotora en los machos.
En el estudio de seguimiento en los machos de 500 mg/kg se presento disminución en la actividad motora y locomotra. De acuerdo con estos resultados se determino un NOAEL de 100 mg/kg para machos y de 200 mg/kg para hembras. No se observaron efectos en el día 7 o 14 post tratamiento.
No se observaron lesiones macroscópicas.
No se observaron efectos sobre el peso cerebral con ninguna dosis.
Con relación a las lesiones microscópicas se determino un NOAEL de 2000 mg/kg para machos y hembras.
En general se determino un NOAEL para machos y hembras de 100 mg/kg y un LOAEL de 182 mg/kg.
Se concluye que BYI 08330 (spirotetramat) no presenta efectos neurotóxicos con ninguna de las dosis evaluadas.

Bibliografía:

M-254187-01-1. An Acute Oral Neuorotoxicity Screening Study With Technical Grade BYI08330 In Wistar Rats. Gilmore, R. G. Bayer CropScience LP.2005

INFORMACIÓN SOBRE ECOTOXICIDAD, TOXICIDAD AGUDA EN AVES, ORGANISMOS ACUÁTICOS Y ABEJAS.

INGREDIENTE ACTIVO GRADO TECNICO TETRANILIPROLE

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

Conclusión

La DL_{50} aguda para BCS-CL73507 en la codorniz americana fue >2.000 mg i.a./kg de peso corporal. La Dosis Letal más baja fue >2000 mg i.a./kg de peso corporal.

Report:	A 5.1.1 / 01; Loveall, J. L.; Christ, M. T.; 2014; M-522801-01
Title:	Toxicity of BCS-CL73507 technical during an acute oral LD50 with the northern bobwhite quail (Colinus virginianus)
Report No:	7SRLS14C15
Document No(s):	M-522801-01-1
Guidelines:	**OECD 223**
	OCSPP 850.2100; Not specified
GLP/GEP:	**Yes**

Toxicidad a corto plazo (estudio en una especie 8 días) en faisán, codorniz, pato silvestre u o...

Conclusión

La CL_{50} dietaria de BCS-CL73507 grado técnico en el Pato Real fue de >5121 mg i.a./kg de alimento o >1450 mg i.a./kg de peso corporal. Con base en todos los parámetros medidos, el NOEC fue 1294 mg i.a./kg de alimento (374 mg i.a./kg de peso corporal) y el LOEC fue 2573 mg i.a./kg de alimento (660 mg i.a,/kg de peso corporal).

Report:	A 5.1.2 / 01; Shepherd, J.; Christ, M. T.; Moore, S. M.; 2014; M-508260-01
Title:	Toxicity of BCS-CL73507 technical during a dietary LC50 with the mallard duck (Anas platyrhynchos)
Report No:	07SRLS13C68

Document No(s):	M-508260-01-1
Guidelines:	**EU Directive 91/414/EEC** **Regulation (EC) No. 1107/2009** **OCSPP 850.2200** **OECD Guideline 205; not specified**
GLP/GEP:	**Yes**

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

Conclusión

El Nivel de Efecto No Observado (NOEL) tanto para los endpoints de toxicidad o como de reproducción parental de Codornices Americanas expuestas a BCS-CL73507 grado técnico fue de 1.000 ppm (nivel de prueba nominal) con una concentración de 1.078 mg i.a./kg alimento o la dosis media alcanzada de 78 mg i.a./kg p.c./día. El Nivel Más Bajo con Efecto Observado (LOEL) fue de >1000 ppm (nivel de prueba nominal) equivalente a la concentración medida de 1.078 ppm o a la dosis alcanzada de 78 mg i.a./kg p.c./día.

Report:	A 5.1.3 / 01; Shepherd, J.; Christ, M. T.; Moore, S.; 2016; M-542825-02; Amended: 2016-10-20
Title:	Toxicity of BCS-CL73507 technical on the reproduction of the northern bobwhite quail (Colinus virginianus) - Amended final report
Report No:	07SRLS14C4
Document No(s):	M-542825-02-1
Guidelines:	**OCSPP 850.2300** **OECD Guideline 206; None**
GLP/GEP:	**Yes**

- Efectos sobre organismos acuáticos

Hallazgos

Substancia de prueba	BCS-CL73507 (técnico)
Objeto de la prueba	Pez *Cyprinodon variegatus*
Exposición	96 horas, tipo estático con renovación
LC_{50} 96 horas (95% I.C.)	>9,09 mg prueba i.a./l
Menor concentración con efecto LOEC	>9,09 mg i.a./l
Mayor concentración sin efecto tóxico NOEC	≥9,09 mg i.a./l
Concentración más alta que no provocó mortalidad NOLEC	≥9,09 mg i.a./l

Media de la concentración medida (mg i.a./l)	4 horas		24 horas		48 horas		72 horas		96 horas	
	Muerte	Obs.	Muerte	Obs.	Muerte	Obs.	Muerte	Obs.	Muerte	Obs.
Control	0	30 N	0	30 N	0	30 N	0	30 N	0	30 N
Solvente control	0	30 N	0	30 N	0	30 N	0	30 N	0	30 N
4,52	0	30 N	0	30 N	0	30 N	0	30 N	0	30 N
9,09	0	30 N	0	30 N	0	30 N	0	30 N	0	30 N

Observación: Había 30 organismos presentes en cada concentración de prueba al inicio de la misma.
Muerte = Cantidad acumulada de muertes
N = Normal

Obs.= Observaciones

Conclusiones

LC50 (I.C de 95%) de 96 horas	**>9.09 mg i.a/l**
LOEC de 96 horas	**>9.09 mg i.a/l**
NOEC de 96 horas	**≥9.09 mg i.a/l**
NOLEC de 96 hora s	**≥9.09 mg i.a/l**

variegatus) con el fin de determinar los efectos de BCS-CL73507 grado técnico . El objetivo primario de este estudio fue estimar la Concentración sin Efecto Observado (NOEC) y la Concentración Mínima con Efecto Observado (LOEC) para BCS-CL73507 grado técnico. NOEC es la concentración máxima que no causa efectos adversos biológicos verificables estadísticamente en la población de prueba. La LOEC es la menor concentración que produce al menos un evento adverso biológico estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$). Los parámetros medidos en el estudio fueron incubabilidad, crecimiento y supervivencia de los peces.

Las Guías utilizadas en el estudio fueron OCSPP Guideline 850.1400 y OECD Guideline 210 (2013)..

Materiales y métodos

Los huevos de los peces (*Cyprinodon variegatus*) de 24 – 48 horas fueron observados para determinar la tasa de eclosión; se analizó la conducta anormal, cambios físicos, mortalidad y crecimiento (tamaño, peso seco) de los peces jóvenes; la duración del estudio fue de 35 días bajo condiciones de flujo contiuo; las concentraciones nominales (media medida) fueron: Control (< 0,025), Control Solvente (< 0,025), 0,313 (0,306), 0,625 (0,531),1,25 (1,13), 2,50 (2,41) y 5,00 (4,21) mg i.a./l. El límite práctico de solubilidad en el sistema de prueba fue de 5,00 mg i.a./l. Las recuperaciones medias medidas fueron del 84 al 98 % de los valores nominales. Los resultados se basan en las concentraciones medias medidas.

Hallazgos

Toxicidad para los peces:

Sustancia	BCS-CL73507 grado técnico	
Objeto de prueba	Pez (*Cyprinodon variegatus)*	
Exposición	35 Días, flujo continuo (ELS) Nivel práctico de solubilidad 5,00 mg i.a./l (nominal)	
Supervivencia de alevinos (Día 8)	NOEC ≥4,21 mg i.a./l	LOEC >4,21 mg i.a./l
Supervivencia de las crías desarrolladas (Día 35)	NOEC ≥4,21 mg i.a /l	LOEC >4,21 mg i.a./l
Porcentaje de eclosión	NOEC ≥4,21 mg i.a /l	LOEC >4,21 mg i.a./l
Tiempo hasta la eclosión	NOEC ≥4,21 mg i.a /l	LOEC >4,21 mg i.a./l
Crecimiento (Tamaño)	NOEC ≥4,21 mg i.a /l	LOEC >4,21 mg i.a./l
Crecimiento (Peso Seco)	NOEC ≥4,21 mg i.a /l	LOEC >4,21 mg i.a./l
Efectos morfológicos & conductuales	NOEC ≥4,21 mg i.a /l	LOEC >4,21 mg i.a./l

Las observaciones sobre los peces se registraron diariamente a lo largo del estudio. Hubo un pez pequeño en el replicado B, nivel de prueba 0,306 mg i.a./l y en el replicado A, nivel de prueba 2,41 mg i.a./l, respectivamente. El resto de los peces incluyendo los controles parecieron normales durante el curso del estudio.

Conclusión

La exposición de 35 días a BCS-CL73507 grado técnico en peces Cyprinodon variegatus dio como resultado un NOEC ≥ 4,21 mg i.a./l y un LOEC > 4,21 mg i.a./l.

Report: A 2.2.2 / 01; Matlock, D.; Moore, S.; 2016; M-547597-01
Title: Early life stage toxicity of BCS-CL73507 technical to the sheepshead minnow (Cyprinodon variegatus) under flow-through conditions
Report No: 7SRLS14C13
Document No(s): M-547597-01-1
Guidelines: **EU Directive 91/414/EEC**
Regulation (EC) No. 1107/2009 US EPA OCSPP 850.1400; None
GLP/GEP: **Yes**

Efectos en la reproducción y tasa de crecimiento de peces, trucha arco iris, carpas u otras espe...

Toxicidad de BCS-CL73507 grado técnico en estadios tempranos del pez (*Cyprinodon variegatus*) bajo condiciones de flujo continuo
M-547597-01-1

Patrocinador Bayer CropScience Services
Substancia BCS-CL73507 grado técnico

ESTUDIO
Laboratorio ejecutor Syntech Research Laboratory Services LLC
Fecha de finalización del estudio 08-02-2016
Cantidad de páginas 153
Autores Matlock, D. Moore, S
Guía EU Directive 91/414/EEC, Regulation (EC) No. 1107/2009 US EPA OCSPP 850.1400
ID de Proyecto de laboratorio: 7SRLS14C13

RESUMEN
Objetivo, Guía
SynTech Research Laboratory Services Aquatic Ecotoxicology Group llevó a cabo una prueba de toxicidad de flujo continuo en estadios tempranos del pez (*Cyprinodon variegatus*) con el fin de determinar los efectos de BCS-CL73507 grado técnico . El objetivo primario de este estudio fue estimar la Concentración sin Efecto Observado (NOEC) y la Concentración Mínima con Efecto Observado (LOEC) para BCS-CL73507 grado técnico. NOEC es la concentración máxima que no causa efectos adversos biológicos verificables estadísticamente en la población de prueba. La LOEC es la menor concentración que produce al menos un evento adverso biológico estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$). Los parámetros medidos en el estudio fueron incubabilidad, crecimiento y supervivencia de los peces.

Las Guías utilizadas en el estudio fueron OCSPP Guideline 850.1400 y OECD Guideline 210 (2013)..

Materiales y métodos
Los huevos de los peces (*Cyprinodon variegatus*) de 24 – 48 horas fueron observados para determinar la tasa de eclosión; se analizó la conducta anormal, cambios físicos, mortalidad y crecimiento (tamaño, peso seco) de los peces jóvenes; la duración del estudio fue de 35 días bajo condiciones de flujo contiuo; las concentraciones nominales (media medida) fueron: Control (< 0,025), Control

Solvente (< 0,025), 0,313 (0,306), 0,625 (0,531),1,25 (1,13), 2,50 (2,41) y 5,00 (4,21) mg i.a./l. El límite práctico de solubilidad en el sistema de prueba fue de 5,00 mg i.a./l. Las recuperaciones medias medidas fueron del 84 al 98 % de los valores nominales. Los resultados se basan en las concentraciones medias medidas.

Hallazgos

Toxicidad para los peces:

Sustancia	BCS-CL73507 grado técnico	
Objeto de prueba	Pez (*Cyprinodon variegatus)*	
Exposición	35 Días, flujo continuo (ELS) Nivel práctico de solubilidad 5,00 mg i.a./l (nominal)	
Supervivencia de alevinos (Día 8)	NOEC ≥4,21 mg i.a./l	LOEC >4,21 mg i.a./l
Supervivencia de las crías desarrolladas (Día 35)	NOEC ≥4,21 mg i.a /l	LOEC >4,21 mg i.a./l
Porcentaje de eclosión	NOEC ≥4,21 mg i.a /l	LOEC >4,21 mg i.a./l
Tiempo hasta la eclosión	NOEC ≥4,21 mg i.a /l	LOEC >4,21 mg i.a./l
Crecimiento (Tamaño)	NOEC ≥4,21 mg i.a /l	LOEC >4,21 mg i.a./l
Crecimiento (Peso Seco)	NOEC ≥4,21 mg i.a /l	LOEC >4,21 mg i.a./l
Efectos morfológicos & conductuales	NOEC ≥4,21 mg i.a /l	LOEC >4,21 mg i.a./l

Las observaciones sobre los peces se registraron diariamente a lo largo del estudio. Hubo un pez pequeño en el replicado B, nivel de prueba 0,306 mg i.a./l y en el replicado A, nivel de prueba 2,41 mg i.a./l, respectivamente. El resto de los peces incluyendo los controles parecieron normales durante el curso del estudio.

Conclusión

La exposición de 35 días a BCS-CL73507 grado técnico en peces Cyprinodon variegatus dio como resultado un NOEC ≥ 4,21 mg i.a./l y un LOEC > 4,21 mg i.a./l.

Report: A 5.2.3 / 01; Matlock, D.; Moore, S.; 2016; M-547597-01

Title: Early life stage toxicity of BCS-CL73507 technical to the sheepshead minnow (Cyprinodon variegatus) under flow-through conditions

Report No: 7SRLS14C13
Document No(s): M-547597-01-1
Guidelines: **EU Directive 91/414/EEC**
Regulation (EC) No. 1107/2009 US EPA OCSPP 850.1400; None
GLP/GEP: **Yes**

Bioacumulación en peces, trucha arco iris, carpas u otras especies validadas

[pyrazole-carboxamide-14C] BCS-CL73507 – Prueba de bioconcentración con exposición acuosa y de biotransformación en peces (Lepomis macrochirus) M-568718-01-1

Patrocinador Bayer CropScience Services
Substancia BCS-CL73507 Técnica

ESTUDIO
Laboratorio Ejecutor Bayer CropScience AG. Ecotoxicology Testing. Monheim, Alemania
Fecha de finalización del estudio 18-10-2016
Cantidad de páginas 176
Autores Kuhl, K, K. Schallau
Normas OECD 305, Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposures, adoptado el 2 de octubre de 2012; OPPTS Draft Test Guideline 850.1730 (1996), Fish BCF
ID del proyecto de laboratorio: E 305 4691 - 8

RESUMEN
Objetivo, norma
El objetivo de este estudio fue medir la absorción, metabolismo y depuración de la substancia mediante la determinación de la constante de velocidad de absorción (k1), la constante de velocidad de depuración (k2) y el factor de bioconcentración (BCF). También se investigó la biotransformación en peces mediante la caracterización cuali-cuantitativa de los metabolitos (≥ 10 % de la substancia original y/o ≥ 50 ppb).

Materiales y Métodos
Substancia: (radio marcada) [pyrazole-carboxamide-14C]BCS-CL73507

Especie en estudio: Pez oreja azul (*Lepomis macrochirus*)

Diseño del estudio:
La parte de bioconcentración del estudio constó de dos etapas: la etapa de exposición (absorción) y la etapa posterior a la exposición (depuración). Durante la etapa de absorción, un grupo de peces perteneciente a la especie *Lepomis macrochirus* fue expuesto a BCS-CL73507 en las concentraciones elegidas. Luego los peces fueron transferidos a agua purificada del estudio sin la substancia en estudio para la etapa de depuración. Se realizó un seguimiento de la concentración de BCS-CL73507 en los peces durante las dos etapas del estudio. Además de los grupos de tratamiento con exposición, se mantuvo un grupo de peces de control bajo condiciones idénticas, excepto por la ausencia de la substancia, a fin de relacionar los posibles efectos adversos observados en el estudio de bioconcentración con un grupo control comparativo y de obtener concentraciones de la substancia presentes en el medio.
La duración de la etapa de absorción fue de 28 días, seguida por la fase de depuración de 14 días.

Luego, se calculó el factor de concentración teniendo en cuenta la dilución de crecimiento de la substancia en peces en desarrollo. También se tuvo en cuenta la relación entre el contenido de lípidos y la bioconcentración observada al expresar los resultados como normalizados para un pez con un contenido de lípidos del 5 % (basado en el peso corporal húmedo).

Para investigar el metabolismo de BCS-CL73507, un grupo de peces perteneciente a la especie *Lepomis macrochirus* fue expuesto durante 14 días a la mayor concentración, utilizada también en la parte de bioconcentración. Se realizaron análisis de la substancia original y de los metabolitos en los distintos tejidos de los peces (partes comestibles y vísceras) después de 7 y 14 días de exposición.

Concentraciones de la prueba:
La totalidad del estudio se realizó en un régimen de flujo continuo. En la parte de bioconcentración, se utilizaron dos concentraciones: 0,03 y 0,3 mg de BCS-CL73507/l.
En la parte de biotransformación, la única concentración utilizada fue 0,3 mg de BCS-CL73507/l. De manera adicional, se realizó un control con solvente en paralelo.

Condiciones del estudio:
Temperatura del agua: 22,6 – 23,4°C; régimen de luz: 16 hs de luz: 8 hs de oscuridad; los valores de pH estuvieron dentro del rango de 6,8 – 7,6, y la saturación de oxígeno entre 63 y 98 %

Observación en los peces: No se registraron muertes ni efectos sub-letales durante el estudio.

Hallazgos

El análisis de las soluciones madre del compuesto del estudio de todos los acuarios demostró que [pyrazole-carboxamide-14C] BCS-CL73507 era estable en las soluciones madre durante la etapa de exposición.

En los distintos tejidos ocurrió rápidamente una situación de estado estacionario. Sin embargo, debido a la muy baja absorción de la substancia en los peces, los valores acumulados observados durante la etapa de absorción por pez fueron bastante variables, aunque todos presentaron un nivel extremadamente bajo. Por lo tanto, se decidió utilizar los resultados de los tres últimos puntos de muestreo de la etapa de absorción (día 14, 21 y 28) para el cálculo de BCF en estado estacionario (BCFSS). Para la concentración más baja de 0,03 mg/l, la media de BCFSS del tejido comestible fue 0,176 y 1,31 para el tejido visceral, lo que resultó en un BCFSS de 0,576 para el pez entero. Para la concentración más alta de 0,3 mg/l, la media de BCFSS para el tejido comestible fue 0,108 y 0,667 para el tejido visceral, lo que resultó en un BCFSS de 0,316 para el pez entero.

El factor de bioconcentración cinética (BCFK) se calculó mediante el uso de Origin 8.6.0 G. Para la concentración más baja de 0,03 mg/l, la media del BCFK para el tejido comestible fue 0,217 y 1,45 para el tejido visceral, lo que resultó en un BCFK de 0,622 para el pez entero. Para la concentración más alta de 0,3 mg/l, la media del BCFK para el tejido comestible fue 0,181 y 0,697 para el tejido visceral, lo que resultó en un BCFK de 0,351 para el pez entero.

El contenido de lípidos no fue analizado en todos los peces muestreados, por lo tanto, se utilizó un valor medio de lípidos para normalizar el BCF. El valor medio de lípidos utilizado es de 6,88 %, que es el valor medio del día 0 al 28 teniendo en cuenta todos los grupos de tratamiento (excepto el acuario D para la parte de biotransformación). Se utilizó este valor para calcular el factor de normalización de lípidos (los resultados se muestran en la tabla a continuación). Para cada pez individual se calcularon los índices de crecimiento (μ) para los pesos (pez entero) y para el largo.

Constantes de absorción y depuración y factores de bioconcentración de la sustancia:

	0,03 mg [pyrazole-carboxamide-^{14}C] BCS-CL73507/l			0,3 mg [pyrazole-carboxamide-^{14}C] BCS-CL73507/l		
C_w Concentración química en agua [µg l^{-1}]	32,1 ± 3,71			345 ± 37,8		
	Tejido comestible	Tejido visceral	Pez entero	Tejido comestible	Tejido visceral	Pez entero
C_1 Concentración química en peces en estado estacionario [mg kg^{-1}]	0,00583 ± 0,00157	0,0432 ± 0,00593	0,0189 ± 0,00287	0,0376 ± 0,0233	0,230 ± 0,0192	0,108 ± 0,0246
BCF_{SS} BCF en estado estacionario [l kg^{-1}]	**0,176 ± 0,0421**	**1,31 ± 0,146**	**0,576 ± 0,0663**	**0,108 ± 0,0716**	**0,667 ± 0,0681**	**0,316 ± 0,0751**
BCF_{SSL} BCF en estado estacionario normalizado con lípidos [l kg^{-1}]	0,127	0,951	0,419	0,0785	0,167	0,230
BCF_K BCF cinético [l kg^{-1}]	**0,217**	**1,45**	**0,622**	**0,181**	**0,697**	**0,351**
K_1 Constante de velocidad de absorción total [l kg^{-1} $día^{-1}$]	0,0709 ± 0,0112	0,875 ± 0,0501	0,348 ± 0,0266	0,0187 ± 0,0511	0,437 ± 0,0378	0,154 ± 0,0193
K_2 Constante de velocidad de depuración total [$día^{-1}$]	0,326 ± 0,0795	0,602 ± 0,0608	0,600 ± 0,0719	0,103 ± 0,633	0,627 ± 0,222	0,440 ± 0,189
BCF_{KL} BCF cinético normalizado con lípidos [l kg^{-1}]	0,158	1,05	0,452	0,132	0,507	0,255
BCF_{Kg} BCF cinético corregido por el crecimiento [$día^{-1}$]***	0,217	1,45	0,622	0,181	0,697	0,351
K_g Constante de velocidad	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

de crecimiento [día^{-1}]***						
K_{2g} Constante de velocidad de depuración corregida por el crecimiento [día^{-1}]***	0,326± 0,0795	0,602 ± 0,0608	0,600 ± 0,0719	0,103 ± 0,633	0,627 ± 0,222	0,440 ± 0,189
$T_{1/2g}$ Vida media corregida por el crecimiento [día]***	2,12	1,15	1,24	6,74	1,11	1,58
BCF_{KLG} BCF cinético normalizado con lípidos corregido por el crecimiento [l kg^{-1}]***	0,158	1,05	0,452	0,132	0,507	0,255

*Factor de normalización con lípidos = 0,727 (basado en la fracción media de lípidos (peso húmedo) de 6,88 %)

** Debido a la ausencia de crecimiento, los valores corregidos son similares a los respectivos valores no corregidos

*** No se ha podido calcular la constante de velocidad de crecimiento (kg) debido a la ausencia de crecimiento en el pez durante la duración del estudio

En base a los resultados de este estudio, se concluye que [pyrazole-carboxamide-14C] BCS-CL73507 fue estable en el agua y metabolizada en los peces. Debido a la escasa cantidad de radioactividad en peces, no se han identificado metabolitos y por ende no se propone ninguna vía metabólica.

Conclusiones:

BCS-CL73507 no posee ningún potencial acumulativo en los peces. Todos los factores de bioconcentración calculados estuvieron por debajo de 2. Los factores de bioconcentración se calcularon para los distintos tejidos de los peces (parte comestible, vísceras y pez entero) y las dos concentraciones distintas. Todos los factores de bioconcentración basados en las evaluaciones de pez entero se encuentran por debajo de 1.

El factor de bioconcentración en estado estacionario se mantuvo dentro del rango de 0,108 – 1,31, teniendo en cuenta la normalización con lípidos el BCFSSL se mantuvo en un rango de 0,0785 – 0,951.

El factor de bioconcentración cinético estuvo dentro del rango de 0,181- 1,45, teniendo en cuenta la normalización con lípidos el BCFKL se mantuvo en un rango de 0,132 – 1,05.

En la parte de biotransformación del estudio, no se identificaron metabolitos debido a la escasa cantidad de radioactividad en los peces y por lo tanto, no se propone ninguna vía metabólica.

Report:	A 5.2.4 / 01; Kuhl, K.; 2016; M-568718-01
Title:	[pyrazole-carboxamide-14C] BCS-CL73507 - Aqueous exposure bioconcentration fish test and biotransformation in fish (Lepomis macrochirus)
Report No:	EBFVN095
Document No(s):	M-568718-01-1
Guidelines:	OECD 305, Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposures, adopted 2 October 2012; OPPTS Draft Test Guideline 850.1730 (1996), Fish BCF; The pH range was slightly out of the allowed range of ±0.5 units. Since the pH was well within the overall allowed pH range, this deviation was not considered to have a negative impact on the outcome of the study. The recommended mean body length and body weight of the fish at test start was slightly exceeded. However this deviation was not considered to have a negative impact on the outcome of the study**.**
GLP/GEP:	**Yes**

Report:	A 5.2.4 / 02; Mueller, U.; 2014; M-505555-01
Title:	Toxicity to the parasitoid wasp Aphidius rhopalosiphi (Hymenoptera: Braconidae) using a laboratory test BCS-CL73507 SC 200 g/L
Report No:	CW14/014
Document No(s):	M-505555-01-2
Guidelines:	**EU Directive 91/414/EEC Regulation (EC) No. 1107/2009; US EPA OCSPP Guideline 850.SUPP; None**
GLP/GEP:	**Yes**

Toxicidad aguda para Daphnia magna

Toxicidad aguda de tetraniliprole grado técnico en la pulga de agua *Daphnia magna* en una prueba de laboratorio con sistema estático
M-566522-02-1

Patrocinador Bayer CropScience
Substancia BCS-CL73507 grado técnico

ESTUDIO

Laboratorio ejecutor Bayer CropScience AG. Ecotoxicology Testing. Monheim, Alemania

Fecha de finalización del estudio 19-09-2016

Número de páginas 81

Autores K. Kuhl

Guía EU Directive 91/414/EEC Regulation1107/2009 (Europe) US EPA OCSPP 850.1010

ID del Proyecto de Laboratorio: E 202 04976-0

RESUMEN

Objetivo, Guía

El estudio se llevó a cabo con el fin de evaluar los efectos posibles de la sustancia en la movilidad de *Daphnia magna,* causados por 48 horas de exposición en una prueba de laboratorio de sistema estático, expresados como CE50 para inmovilización.

Materiales y métodos

Tetraniliprole grado técnico;

Daphnia magna (1° estadios < 24 h de vida, 6 x 5 animales por concentración), expuesta en un sistema de prueba estático durante 48 horas a concentraciones nominales de 41,9, 71,2, 121, 206 y 350 µg i.a./l sin alimentación.

El contenido de tetraniliprole grado técnico se midió en el medio de exposición para verificar la concentración de la sustancia prueba.

Hallazgos

Resultados analíticos

Los análisis químicos de tetraniliprole grado técnico en las soluciones de prueba recién preparadas al comienzo de la prueba revelaron contenidos medidos entre el 89 % y el 96 % (media: 92,8 %) de las concentraciones nominales deseadas.

Las concentraciones correspondientes de las soluciones de prueba a lo largo del tiempo, al final del período de exposición de 48 horas, oscilaron entre el 84 % y el 88 % (media: 86,4%) de la concentración nominal.

No se detectaron contaminaciones de tetraniliprole grado técnico en muestras de control de agua sin tratar.

Dado que estas concentraciones medidas se encontraban adecuadamente dentro del rango recomendado de 80 – 120 % de la concentración nominal, todos los resultados informados se basan en las concentraciones nominales de tetraniliprole grado técnico en las soluciones de prueba.

Resultados biológicos

Concentración de prueba nominal (µg s.a./l)	Dáfnidos expuestos (=100%)	Dáfnidos inmovilizados			
		24 h		48 h	
		n	%	n	%
control	30	0	0	0	0
control solvente *)	30	1	3.3	1	3.3
41,9	30	0	0	2	6,7
71,2	30	0	0	5	16,7
121	30	2	6,7	7	23,3
206	30	13	43,3	15	50,0
350	30	22	73,3	30	100

Conclusión

Con base en las concentraciones nominales de tetraniprole grado técnico, se evaluaron los siguientes valores CE50 relativos a la inmovilización luego de 24 y 48 horas de exposición estática:

Análisis probit para los datos obtenidos después de	CE50 µg s.a./l (nominalmente)	IC de 95 % inferior µg s.a./l (nominalmente)	IC de 95 % superior µg a.s/l (nominalmente)
24 horas	259,8	225,8	298,3
48 horas	173,3	147,2	199,9

Report: A 5.2.5 / 01; Kuhl, K.; 2016; M-566522-02; Amended: 2016-10-25

Title:	Amendment 1 to report - Acute toxicity of tetraniliprole tech. to the waterflea Daphnia magna in a static laboratory test system - Final report
Report No:	EBFV0012
Document No(s):	M-566522-02-1
Guidelines:	OECD guideline 202, (2004); U.S. EPA Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision E, § 72-2 (1982); OPPTS Guideline 850.1010 public draft 1996 (modified); JMAFF 12 Nousan No. 8147 (2000).; none
GLP/GEP:	Yes

Estudios crónicos en Daphnia magna

Efectos de BCS-CL73507 (grado téc.) sobre el desarrollo y capacidad reproductiva de la pulga de agua Daphnia magna en una prueba de laboratorio de sistema estático con renovación
M-538451-02-1

Patrocinador Bayer CropScience
Substancia BCS-CL73507 grado técnico

ESTUDIO
Laboratorio ejecutor Bayer CropScience AG. Ecotoxicology Testing. Monheim, Alemania
Fecha de finalización del estudio 07-10-2015
Cantidad de páginas 116
Autor K. Kuhl
Guía EU Directive 91/414/EEC, Regulation1107/2009 (Europe), US EPA OCSPP 850.1300
ID del Proyecto de Laboratorio: E 321 4521-8

RESUMEN
Objetivo, Guía
El estudio se llevó a cabo para identificar los efectos posibles de la sustancia en el desarrollo, la capacidad reproductiva y la conducta de *Daphnia magna* a lo largo de 21 días bajo exposición estática con renovación, expresados como NOEC crónica para la salud parental y el rendimiento reproductivo.

El estudio se realizó en cumplimiento con el procedimiento “"OECD Guideline No. 211: (OECD-Guideline for Testing Chemicals, adoptada el 2 de Octubre de 2012) y EEC Directive 92/69/EWG, part C.20. La prueba también cumple con los requerimientos de EPA OPPTS Guideline 850.1300, Borrador público de Abril de

1996, que se basan en U.S. EPA Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision E, §72-4 "…estudios sobre ciclo de vida de invertebrados acuáticos", fechados Octubre de 1982.

Materiales y métodos

BCS-CL73507 (grado téc.), lote 2012-005440; *Daphnia magna* (1° estadios < 24 h de vida, 10 animales por grupo de estudio), individualmente expuestos en un sistema de prueba estático con renovación (3 intervalos de renovación por semana) durante 21 días a concentraciones nominales de 0, 13,3, 24,0, 43,2, 77,8 y 140 µg s.a./l.
Como endpoints, se determinó la NOEC/LOEC para el total de crías vivientes por animal parental, la edad parental al nacimiento de la primera cría, así como también la tasa de sobrevivientes parentales y su talla corporal y masa corporal seca al final del estudio.
Para verificar las concentraciones reales de la sustancia prueba durante la exposición, se analizaron muestras de agua desde el comienzo y al final de 3 intervalos de exposición representativos.

Hallazgos

Resultados analíticos

El análisis químico de BCS-CL73507 en las soluciones de prueba recién preparadas al comienzo de los intervalos de exposición seleccionados presentó recuperaciones de entre el 99 % y el 115% (media: 109 %) de las concentraciones nominales correspondientes. Las concentraciones correspondientes de las soluciones de prueba medidas a lo largo del tiempo, al final de los intervalos de exposición, oscilaron entre el 83 % y el 105 % (media: 94%) de las concentraciones nominales. Dado que las concentraciones medidas estaban dentro del rango recomendado de 80 – 120 % de la concentración nominal, todos los resultados informados se basan en concentraciones nominales. No se observaron precipitados en ninguna de las soluciones de prueba. Se determinó que todos los valores medidos para los grupos control no tratados estaban por debajo del límite de cuantificación durante el análisis de las muestras de prueba (6,25 µg s.a. /l).

Resultados biológicos (valores medios por grupo de estudio)

Tratamiento µg s.a./l (nominalmente)	Endpoints parentales			Endpoints reproductivos		
	Talla corporal (mm)	Masa corporal seca (mg)	Immovilidad (%)	Edad parental al nacimiento de la primera cría (días)	Total de crías vivientes por animal parental (n)	Total de crías muertas por animal parental (n)
Control agua	4,1	0,568	0 %	9,78	93,4	0

para la edad parental en el nacimiento de la primera cría:

Concentración sin efecto observado (NOEC)	24,0 µg s.a./l
Concentración mínima con efecto observado (LOEC)	43,2 µg s.a./l
Concentración con efecto en 10%(CE10) VC de 95 %	n.d. La edad de la primera reproducción no permite calcular valores CEx dado que no es posible definir la magnitud del efecto x (aumento máximo posible en edad no conocida)
Concentración con efecto en 20%(CE20) VC de 95 %	

para la inmovilización de los animales parentales:

Concentración sin efecto observado (NOEC)	13,3 µg s.a./l
Concentración mínima con efecto observado (LOEC)	24,0 µg s.a./l
Concentración con efecto en 10%(CE10) VC de 95 %	n.d. No se halló ninguna concentración/respuesta significativa para (p(F) >0,05); es decir, la pendiente de la relación no difiere significativamente de cero
Concentración con efecto en 20%(CE20) VC de 95 %	

para la talla corporal final de animales parentales sobrevivientes:

Concentración sin efecto observado (NOEC)	≥ 140 µg s.a./l
Concentración mínima con efecto observado (LOEC)	> 140 µg s.a./l
Concentración con efecto en 10%(CE10) VC de 95 %	No se determinó por razones matemáticas o datos inapropiados
Concentración con efecto en 20%(CE20) VC de 95 %	34,4 µg s.a./l No se determinó por razones matemáticas o datos inapropiados

Para cada uno de los endpoints medidos, ambos grupos control cumplieron independientemente con los estándares de calidad tal como los proveyeron las Guías subyacentes. La comparación estadística de ambos grupos control no reveló ninguna diferencia estadísticamente significativa para ninguno de los endpoints medidos. Por lo tanto, el umbral de concentraciones arriba descriptas se obtuvieron a partir de una comparación estadística a controles combinados.

Conclusión

El NOEC crónico para los 21 días de exposición estática con renovación de BCS-CL73507 para *Daphnia magna* expresada como concentración de prueba nominal es de 13,3 µg s.a./l. Este NOEC se basa en el número total de crías vivientes engendradas por animal parental y en la inmovilización de animales parentales.
El LOEC correspondiente es de 24,0 µg s.a./l (nominalmente).
La CE10 para el endpoint más sensible, es decir, el número de crías vivientes engendrado por animal parental es 28,0 µg s.a./l (nominal).
La "Concentración Tóxica Máxima Aceptable" (MATC) calculada como media geométrica entre NOEC y LOEC es de 17,9 µg s.a./l (nominalmente).

Report:	A 5.2.6 / 01; Kuhl, K.; 2016; M-538451-02; Amended: 2016-03-24
Title:	Effects of BCS-CL73507 (tech.) on development and reproductive output of the waterflea Daphnia magna in a static renewal laboratory test system - Amendment no.1 to final report
Report No:	EBFVP018
Document No(s):	M-538451-02-1
Guidelines:	**OECD guideline 211, (2012); EC Council Regulation No 440/2008, Method C.20 (2008), U.S. EPA-Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision E, §72-4 (1982); OPPTS Guideline 850.1300 public draft (1996); None**
GLP/GEP:	**Yes**

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

Pseudokirchneriella subcapitata
M-553842-02-1

Patrocinador Bayer CropScience Services
Substancia BCS-CL73507 Grado técnico

Estudio
Laboratorio ejecutor Bayer CropScience AG. BCS-D-Ecotox. Monheim, Alemania
Fecha de finalización del estudio 09-05-2016
Número de páginas 165
Autores Kuhl, K.
Guías EU Directive 91/414/EEC Regulation (EC) No. 1107/2009, U.S. EPA Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision J, §122-2, 123-2 , OCSPP Guideline 850.4500 (January 2012
ID del proyecto de laboratorio: E 323 4539-9

Resumen
Objetivo, Guía
El objetivo del estudio fue determinar el efecto de la substancia en poblaciones en crecimiento exponencial de algas *Pseudokirchneriella subcapitata* expresada como NOEC, LOEC y ECx para tasa de crecimiento y otros endpoints de la biomasa de algas (células por volumen).

El estudio se realizó de acuerdo con la guía OECD 201: "Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test" (July 28, 2011) y OCSPP Guideline 850.4500: "Algal Toxicity" (January 2012).

Materiales y métodos
BCS-CL73507 analizado pureza: 89,6 % p/p se analizó,

Pseudokirchneriella subcapitata (microalga de agua dulce, conocida anteriormente como *Selenastrum capricornutum*) se expuso a una prueba multigeneracional crónica durante 72 horas con extensión a 96 horas cumpliendo con las Guías OECD y OCSPP en condiciones estáticas de exposición a concentraciones nominales de 0,625, 2,50, 5,00 y 10,0 mg s.a./l, que corresponde a la media geométrica de las concentraciones medidas (0-72h) de 0,440, 0,851, 1,97, 3,90 y 5,77 mg s.a./l, que corresponde a la media de las concentraciones medidas (0-96h) de 0,390, 0,772, 1,73, 3,39 y 5,35 mg s.a./l en comparación con los controles. Los valores de pH variaron de 7,9 a 9,1 en los replicados del control y la temperatura de incubación varió de 22,4 °C a 24,0 °C (medida en un recipiente de vidrio incubado adicional) durante todo el periodo de la prueba con iluminación continua de 4,72 klux (valor medio).
Se midieron cantidades cuantitativas de BCS-CL73507 en todos los grupos de tratamiento y controles en el inicio de la prueba, después de 72 horas y al final de la prueba (96 horas).

Hallazgos

Las condiciones del estudio cumplieron con todos los criterios de validación, requeridos por las Guías mencionadas. La medición analítica de BCS-CL73507 en los niveles de tratamiento en el día 0 fueron de 78,9 % a 92,4 % de la concentración nominal (media 87,3 %). Después de 72 horas, se obtuvieron concentraciones de 36,3 % a 67,2 % de la concentración nominal (media 57,9 %) y después de 96 horas, se determinaron los hallazgos analíticos de 32,4 % to 47,6 % del nominal (media 43,5 %). Los resultados se basan en las medias geométricas medidas o concentraciones de la prueba medidas al inicio de la prueba de la substancia.

La prueba estática de inhibición del crecimiento en algas dio como resultado los siguientes efectos tabulados después de 72 horas:

Concentración nominal [mg s.a./l]	Cantidad de células después de 72 h (promedio) por ml	Tasas de crecimiento específico promedio (0-72h)- [dias-1]	Inhibición de la tasa de crecimiento especifico promedio [%]
Control agrupado	684 000	1,405	0,0
0,625	551 000	1,334	5,1
1,25	648 000	1,386	1,4
2,50	650 000	1,384	1,5
5,00●	--	--	--
10,0●	--	--	--

Inicio de la prueba con 10.000 células/ml

● el recuento de las células de algas no fue posible debido a la aglomeración celular

La prueba estática de inhibición del crecimiento en algas dio como resultado los siguientes efectos tabulados después de 96 horas:

Concentración nominal [mg m.a./l]	Cantidad de células después de 96 h (promedio)	Tasas de crecimiento específico promedio (0-96h)- [dias-1]	Inhibición de la tasa de crecimiento especifico promedio [%]
Control agrupado	1 394 000	1,233	0,0
0,625	1 276 000	1,211	1,8
1,25	1 289 000	1,215	1,5
2,50	1 240 000	1,201	2,6

	LOErC	>1,97 mg s.a./l
	NOErC	≥1,97 mg s.a./l
Tasa de crecimiento promedio (0 - 96 h) Basada en la media geométrica de las concentraciones medidas	ErC50	>1,73 mg s.a./l
	IC 95 %	n.d.
	LOErC	>1,73 mg s.a./l
	NOErC	≥11,73 mg s.a./l

Report: A 5.2.7 / 01; Kuhl, K.; 2016; M-553842-02; Amended: 2016-05-19
Title: Amendment no. 1 - Pseudokirchneriella subcapitata growth inhibition test with BCS-CL73507
Report No: EBFVP020
Document No(s): M-553842-02-1
Guidelines: OECD Guideline 201: Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test (July 28, 2011)
OCSPP Guideline 850.4500 (January 2012); According to OCSPP 850.4500 the measured test substance concentration at test initiation is considered appropriate to use for unstable test items. However, in this study the ECx calculations after 96 hours were performed using the mean measured values to follow the recommendations from OPPTS 850.100.
GLP/GEP: **Yes**

A 5.3 - Efectos sobre otros organismos distintos al objetivo

Report: A 5.3 / 01; Mueller, U.; 2014; M-505555-01
Title: Toxicity to the parasitoid wasp Aphidius rhopalosiphi (Hymenoptera: Braconidae) using a laboratory test BCS-CL73507 SC 200 g/L
Report No: CW14/014
Document No(s): M-505555-01-2
Guidelines: **EU Directive 91/414/EEC Regulation (EC) No. 1107/2009; US EPA OCSPP Guideline 850.SUPP; None**
GLP/GEP: **Yes**

A 5.3.1 - Toxicidad aguda para abejas oral y por contacto

Efectos de BCS-CL73507 grado técnico (contacto agudo y oral) en Abejas Melíferas (Apis mellifera L.), en laboratorio

M-441758-01-1

Patrocinador Bayer CropScience

Substancia BCS-CL73507 grado técnico

ESTUDIO

Laboratorio ejecutor Ibacon Institut für Biologische Analytik IBACON und Consulting IBACON GmbH

Fecha de finalización del estudio 2 de Octubre de 2012

Cantidad de páginas 36

Autor Stephan Schmitzer

Guías OECD 213 and 214 (1998)

ID del proyecto de laboratorio: 73701035

RESUMEN

Objetivo, Guía

El propósito de este estudio fue determinar la toxicidad aguda por contacto y toxicidad oral de BCS-CL73507 grado técnico en la Abeja Melífera *(A. mellifera*). La mortalidad de las abejas se utilizó como el endpoint tóxico. También se evaluaron efectos sub-letales tales como cambios en el comportamiento.

Este estudio se desarrolló siguiendo las Guías aceptadas internacionalmente:

• OECD 213: OECD Guideline for the Testing of Chemicals on Honeybee, Acute Oral Toxicity Test, (adoptada el 21 de septiembre de 1998)

• OECD 214: OECD Guideline for the Testing of Chemicals on Honeybee, Acute Contact Toxicity Test, (adoptada el 21 de septiembre de 1998)

Materiales y métodos

BCS-CL73507 grado técnico: 91,8 % p/p (grado analítico).

En condiciones de laboratorio, se expuso durante 96 horas a 30 abejas obreras Apis mellifera, a diferentes niveles de dosis: 0, 2,0, 1,0, 0,50, 0,25, 0,13 y 0,063 µg i.a. por abeja mediante aplicación por vía tópica (prueba de respuesta a dosis por contacto) y a 30 abejas obreras durante 72 horas a dosis de 0,14, 0,069, 0,031, 0,020, 0,012 y 0,0067 µg i.a. por abeja a través de la alimentación (prueba de respuesta a dosis oral, valor basado en la ingesta real de la sustancia). La prueba de contacto se extendió por 48 horas adicionales hasta llegar a 96 horas y también se extendió la prueba oral por 24 horas más hasta llegar a 72 horas, dado el aumento de la mortalidad entre 24/48 (contacto y oral) y 48/72 horas (contacto).

Hallazgos

Tabla 1. Toxicidad para las Abejas Melíferas; pruebas de laboratorio

Sustancia	BCS-CL73507 grado técnico	
Objeto de prueba	*Apis mellifera*	
Exposición	Contacto (solución en acetona)	Oral (jarabe azucarado/ acetona/solución acuosa)
Dosis de aplicación µg i.a./abeja	2,0, 1,0, 0,50, 0,25, 0,13 y 0,063	0,14, 0,069, 0,031, 0,020, 0,012 y 0,0067
DL_{50} µg i.a./abeja	24 horas: n.d. 48 horas: 1,25 72 horas: 0,46 96 horas: 0,41	24 horas: 0,012 48 horas: 0,010 72 horas: 0,010
DL_{50} µg i.a./abeja	24 horas: n.d. 48 horas: 0,42 72 horas: 0,20 96 horas: 0,20	24 horas: 0,043 48 horas: 0,085 72 horas: 0,085
DL_{50} µg i.a./abeja	24 horas: 3,80 48 horas: 0,24 72 horas: 0,13 96 horas: 0,14	24 horas: n.d. 48 horas: 0,0077 72 horas: 0,0077
NOED µg i.a./abeja*	24 horas: ≥2,0 48 horas: 0,25 72 horas: 0,13 96 horas: 0,13	24 horas: 0,0067 48 horas: 0,0067 72 horas: 0,0067

*La NOED se calculó utilizando la Prueba Exacta de Fisher (comparación pareada), mayor unilateral, $\alpha = 0,05$)

Los valores de contacto y orales de la DL50 (24 h) del ítem de referencia (dimethoate) se calcularon en 0,26 y 0,12 µg i.a./abeja, respectivamente.

Prueba por contacto:

La prueba de toxicidad por contacto se extendió por 48 horas adicionales hasta 96 horas dado el aumento de la mortalidad entre 24/48 y 48/72 horas. Los niveles de dosis de 2,0, 1,0, 0,50, 0,25 y 0,13 µg i.a./abeja provocaron la mortalidad del 96,7, 76,7, 66,7, 46,7 y 3,3 % al final del estudio (96 horas). No ocurrieron muertes en el

nivel de dosis de 0,063 µg i.a./abeja. Hubo mortalidad de 3,3 % (agua + Adhäsit 0,5 %) en el grupo control y en el grupo control solvente, respectivamente.

A lo largo de toda la prueba (96 horas) se observaron cambios en el comportamiento (por ejemplo, problemas de coordinación de movimiento y/o apatía) en los grupos de nivel de dosis de 2,0, 1,0, 0,50 y 0,25 µg i.a./abeja (salvo después de 96 horas en el nivel de dosis de 2,0 µg i.a./abeja). No se detectaron cambios en el comportamiento en los grupos de dosis de 0,13 y 0,063 µg i.a./abeja en ningún momento.

Prueba Oral:

En la prueba de toxicidad oral, no fue posible alcanzar el nivel máximo de dosis nominal de la sustancia (0,20, 0,10, 0,050, 0,025 and 0,013 µg i.a./abeja), ya que las abejas no ingirieron el volumen total de la solución de jarabe azucarado tratado aun cuando se suministró durante un período de 6 horas. La prueba oral también se prolongó por 24 horas adicionales hasta 72 horas dado el aumento de la mortalidad entre 24 y 48 horas. Las dosis orales reales de 0,14, 0,069, 0,031, 0,020, 0,012 y 0,0067 µg i.a. por abeja dieron como resultado una mortalidad que fue desde el 100,0 % hasta el 3,3 % al final de la prueba (luego de 72 horas). No ocurrieron muertes en los grupos control agua y solvente, respectivamente. De ahí en más tampoco se identificaron otras alteraciones en el comportamiento hasta el final de la prueba.

Conclusión

La toxicidad de BCS-CL73507 grado técnico se evaluó tanto en una prueba de toxicidad aguda por contacto como en una prueba de toxicidad agudaoral, en Abejas Melíferas. Los valores de DL50 de contacto (48, 72 + 96 h) de BCS-CL73507 grado técnico se establecieron en 1,25, 0,46 y 0,41 µg i.a./abeja, respectivamente. Los valores de DL50 orales (24 h, 48 h + 72 h) fueron 0,012, 0,010 y 0,010 µg i.a./abeja, respectivamente.

Report: A 5.3.1 / 01; Schmitzer, S.; 2012; M-441758-01
Title: Effects of BCS-CL73507 tech. (acute contact and oral) on honey bees (Apis mellifera L.) in the laboratory

Report No: 73701035
Document No(s): M-441758-01-1
Guidelines: **OECD 213 and 214 (1998); Not specified**
GLP/GEP: **Yes**

Toxicidad aguda para artrópodos benéficos (Ej.: depredadores)

Patrocinador Bayer CropScience
Substancia BCS-CL73507 SC 200

ESTUDIO
Laboratorio ejecutor Bayer CropScience AG.BCS-D-EnSa-Testing. Frankurtam Main, Alemania
Fecha de finalización del estudio 05 DIC 2014
Cantidad de páginas 41
Autor Müller, U
Normas Directiva EU 91/414/EEC; Regulación (EC) Nro. 1107/2009; US EPA OCSPP No Aplicable
ID del proyecto de laboratorio: CW14/014

RESUMEN

Objetivo, normas

El objetivo de este estudio de laboratorio fue investigar la toxicidad letal de BCS-CL73507 SC 200 g/l sobre la avispa parasitoide *Aphidiusrhopalosiphi* cuando es expuesta sobre una superficie de vidrio tratada.
Se eligió esta especie debido a que en la actualidad esta es una de las dos especies estándares requeridas para el registro en la UE.
El sistema del estudio cumple con los requisitos de EU Directive 91/414/EEC y Regulation (EC) No. 1107/2009.

Materiales y Métodos

La formulación en suspensión concentrada de BCS-CL73507 SC 200 g/l fue analizada, según lo especificado en la descripción de la muestra; ID de lote: 2013-006255 [contenido analizado de substancia activa: 206,6 g/L]; densidad: 1,119 g/mL.
Se aplicó la substancia sobre placas de vidrio y se compararon los efectos sobre la avispa parasitoide *Aphidius rhopalosiphi* con aquellos de un control tratado con agua desionizada en dos ciclos.
En el primer ciclo se analizaron las dosis de substancia de 3, 6, 11, 22 y 44 g de s.a./ha. Como en la dosis menor de 3 g de s.a./ha del primer ciclo del estudio la mortalidad corregida era todavía superior al 50%, se realizó un segundo ciclo con dosis de substancia de 0,5, 0,9, 1,6, 2,8 y 5.0 g de s.a./ha.

En ambos ciclos se incluyó una referencia tóxica (substancia activa: dimethoate) aplicada en 0,04 g de s.a./ha para indicar la susceptibilidad relativa de los organismos del estudio y el sistema del estudio.
Se evaluó la mortalidad de 60 avispas adultas, no mayores a 48 hr al inicio del estudio (4 replicados con 15 avispas por grupo de estudio) a las 2, 24 y 48 hr posteriores a la exposición en ambos ciclos.
Las condiciones climáticas de prueba durante el estudio fueron de una temperatura de 19,5 – 20,5°C y una humedad relativa de 73 - 84% para el primer ciclo y una temperatura de 19,5 – 20,5°C y una humedad relativa de 73 - 82% para el segundo ciclo. El ciclo de luz / oscuridad fue de 16:8 hs con un rango de intensidad lumínica de 443 - 860 Lux para el primer ciclo y 601 - 1036 Lux para el segundo ciclo.

Hallazgos
En este estudio de laboratorio se determinaron los efectos de los residuos de BCS-CL73507 SC 200 g/l sobre la supervivencia de *Aphidiusrhopalosiphi* con 0,5, 0,9, 1,6, 2,8 y 5,0 g de s.a./ha en el 2do ciclo y 3, 6, 11, 22 y 44 g de s.a./ha en el 1er ciclo, aplicado sobre placas de vidrio.
Para las dosis de substancia de 0,5, 0,9, 1,6, 2,8, 3, 5,0, 6, 11, 22 y 44 g s.a./ha, se observó una mortalidad corregida de 41,7%, 63,3%, 71,7%, 76,7%, 55,2%, 90,0%, 91,4%, 75,9%, 93,1% y 87,9%, respectivamente.
A continuación, y en la página siguiente, se incluye un resumen de los efectos observados en ambos ciclos

1er ciclo:

Substancia:		**BCS-CL 73507 SC 200 g/l**		
Organismo del estudio:		*Aphidius rhopalosiphi*		
Exposición sobre:		Placas de vidrio		
		Mortalidad después de 48 hs [%]		
Tratamiento	g s.a./ha	No corregido	Corregido	Valor p(*)
Control	0	3,3		
Substancia	3	56,7	55,2	<0,001 sign.
Substancia	3	91,7	91,4	<0,001 sign.
Substancia	11	76,7	75,9	<0,001 sign.
Substancia	22	93,3	93,1	<0,001 sign.
Substancia	44	88,3	87,9	<0,001 sign.
Subs. de referencia toxica	0,04	81,7	81,0	

* Prueba Exacta de Fisher (unilateral), los valores p se ajustan según Bonferroni-Holm

sign. significativo

2do ciclo:

Substancia:		**BCS-CL 73507 SC 200 g/l**		
Organismo del estudio:		*Aphidius rhopalosiphi*		
Exposición sobre:		Placas de vidrio		
		Mortalidad después de 48 hs [%]		
Tratamiento	g s.a../ha	No corregido	Corregido	Valor p(*)
Control	0	0,0		
Substancia	0,5	41,7	41,7	<0,001 sign.
Substancia	0,9	63,3	63,3	<0,001 sign.
Substancia	1,6	71,7	71,7	<0,001 sign.
Substancia	2,8	76,7	76,7	<0,001 sign.
Substancia	5,0	90,0	90,0	<0,001 sign.
Subs. de referencia toxica	0,04	53,3	53,3	

LR_{50}: 0,627 g s.a./ha; Intervalo de Confianza del 95%: (0,373 – 0,856) (calculado con el análisis Probit).

* Prueba Exacta de Fisher (unilateral), los valores p se ajustan según Bonferroni-Holm

sign. significativo

Conclusión

La LR50 fue calculada como 0,627 g s.a./ha.

Las cifras obtenidas cumplen con los criterios de validación del método de laboratorio que utiliza placas de vidrio.

Report: A 5.3.2 / 01; Mueller, U.; 2014; M-505555-01

Title: Toxicity to the parasitoid wasp Aphidius rhopalosiphi (Hymenoptera: Braconidae) using a laboratory test BCS-CL73507 SC 200 g/L

Report No: CW14/014

Document No(s): M-505555-01-2

Guidelines: **EU Directive 91/414/EEC Regulation (EC) No. 1107/2009; US EPA OCSPP Guideline 850.SUPP; None**
GLP/GEP: **Yes**

A.5.3.3 - Toxicidad para lombrices de tierra, *Eisenia foetida* u otra especie validada

Conclusión

La sustancia BCS-CL73507 i.a. no demostró efectos adversos estadísticamente significativos sobre la mortalidad y el crecimiento de la lombriz *Eisenia foetida* en sustrato artificial hasta e incluyendo 1000 mg de sustancia/kg tierra peso seco.
Por lo tanto, la Concentración sin Efecto Observado (NOEC) general se determinó como ≥ 1000 mg sustancia/kg de tierra p.s., mientras que la Concentración Mínima con Efecto Observado (LOEC) general se determinó como > 1000 mg sustancia/kg de tierra p.s. La CL50 no pudo determinarse, pero puede concluirse que la misma es mayor a 1000 mg sustancia/kg de tierra peso seco, la concentración máxima evaluada.

Report: A.5.3.3 / 01; Friedrich, S.; 2013; M-469589-01
Title: BCS-CL73507 a.s.: Acute toxicity to the earthworm Eisenia fetida in artificial soil
Report No: 13 10 48 127 S
Document No(s): M-469589-01-1
Guidelines: **OECD 207 (1984), ISO 11268-1 (1993); None**
GLP/GEP: **Yes**

Toxicidad para microorganismos del suelo (nitrificadores)

Report: A 5.3.4 / 01; Schulz, L.; 2013; M-460650-01
Title: BCS-CL73507 a.s.: Effects on the activity of soil microflora (nitrogen transformation test)
Report No: 13 10 48 087 N
Document No(s): M-460650-01-1
Guidelines: **OECD 216; adopted January 21, 2000, OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Soil Microorganisms: Nitrogen Transformation; None**
GLP/GEP: **Yes**

BCS-CL73507 s.a.: Efectos sobre la actividad de la microflora del suelo (prueba de transformación del nitrógeno)
M-460650-01-1

Patrocinador Bayer CropScience
Substancia BCS-CL73507 grado técnico

ESTUDIO
Laboratorio ejecutor BioChem agrar Labor für biologische und chemische Analytik GmbH. Alemania
Fecha de finalización del estudio 15 de julio de 2013
Cantidad de páginas 34
Autor Lennart Schulz
Guía 2016 OECD (2000)
ID del proyecto de laboratorio: 13 10 48 087 N

RESUMEN
Objetivo, Guía
El propósito de este estudio fue determinar los efectos de la sustancia sobre la actividad de la microflora del suelo en relación a la transformación de nitrógeno, en una prueba de laboratorio. La prueba se realizó en cumplimiento con la Guía OECD 216 (2000) por medición del recambio de nitrógeno.

Materiales y métodos
Hallazgos analíticos de BCS-CL73507 s.a.: 89,6 % p/p 1-(3-chloropyridin-2-yl)-N-[4-cyano-2-methyl-6-(methylcarbamoyl)phenyl]-3-{[5-trifluoromethyl)-2H-tetrazol-2-yl] methyl}-1H-pyrazole-5-carboxamide.
Se expuso un suelo franco arenoso (DIN 4220) durante 28 días a 0,30 y 1,49 mg de sustancia activa/kg de peso seco. Se aplicó una dosis equivalente a 0,223 y 1,116 kg de sustancia/ha. La transformación de nitrógeno se determinó en el suelo enriquecido con harina de alfalfa (concentración en el suelo 0,5 %). Nitrógeno de NH4-, NO3- y NO2- se determinaron mediante un auto-analizador en diferentes intervalos de muestreo (0, 7, 14 y 28 días después del tratamiento).
Los coeficientes de variación del control (NO3-N) fueron como máximo de 1,2 % y por lo tanto cumplieron con el rango requerido (≤15 %).

Hallazgos

Tabla 1: Efectos sobre la transformación del nitrógeno en el suelo luego del tratamiento con s.a. BCS-CL73507

Intervalo de tiempo (días)	Control			0,30 mg de sustancia /kg de peso seco de tierra equivalente a 0,233 kg de sustancia/ha				1,49 de sustancia/kg de peso seco de tierra equivalente a 1,116 kg de sustancia/ha			
	Nitrato-N[1]			Nitrato-N[1]			% diferencia en relación al control	Nitrato-N[1]			% diferencia en relación al control
0-7	3,80	±	0,04	4,08	±	0,20	**+7,4** $^{n.s}$		±	0,06	**+8,0** ^{*s}
7-14	1,81	±	0,04	1,27	±	0,11	**-30,2** ^{*s}		±	0,11	**-46,7** ^{*s}
14-28	1,03	±	0,05	1,15	±	0,26	**+11,3** $^{n.s}$		±	0,25	**+21,3** $^{n.s}$

Los cálculos se realizaron con valores sin redondear.

1) Índice: Nitrato-N en mg/kg peso seco de tierra /intervalo de tiempo/día, media de 3 replicados y desviación estándar

n.s. = Sin diferencias estadísticamente significativas en relación al control (Prueba t de Student para varianzas homogéneas, bilateral, $p \leq 0,05$)

^{*s} = significativa y estadísticamente diferente al control (Prueba t de Student para varianzas homogéneas, bilateral, $p \leq 0,05$)

En un estudio separado, se utilizó la sustancia de referencia, Dinoterb, estimuló la transformación del nitrógeno de +33,7 % y +42,6 % con 16,00 mg y 27,00 mg de Dinoterb por kg de peso seco de tierra, respectivamente, determinada 28 días después de la aplicación.

BCS-CL73507 i.a. produjo una inhibición temporaria de la tasa diaria de nitrato en las concentraciones evaluadas de 0,30 mg/kg y 1,49 mg/kg de tierra seca en el intervalo de tiempo 7-14 días luego de la aplicación. Sin embargo, no se pudieron observar efectos adversos de BCS-CL73507 i.a. sobre la transformación del nitrógeno en el suelo en ambas concentraciones de prueba (0,30 mg y 1,49 mg de sustancia/kg de tierra seca) al final de la prueba, 28 días después de la aplicación (intervalo de tiempo 14-28). Se midieron diferencias del control de +11,3% (concentración de prueba 0,30 mg/kg de tierra seca) y +21,3 % (concentración de prueba 1,49 mg/kg de tierra seca) al final del período de incubación de 28 días (intervalo de tiempo 14-28).

Conclusión
BCS-CL73507 i.a. no causó efectos adversos (diferencia en relación al control < 25 %, 216 OECD) en la transformación del nitrógeno del suelo (medido como producción NO3-N) al final del período de incubación de 28 días. El estudio se realizó usando concentraciones de hasta 1,49 mg sustancia/kg de tierra, equivalentes a dosis de aplicación en campo de hasta 1,116 kg sustancia/ha.

A 5.4 - Otros estudios

A 5.4.1 - Desarrolló de diseños experimentales de campo: simulados o reales para el estudio de efectos espe...

De acuerdo con los estudios hasta ahora presentados no se justifican estudios de efectos específicos

M. INFORMACIÓN SOBRE ESTUDIOS BÁSICOS DE RESIDUALIDAD, DEGRADABILIDAD Y PERSISTENCIA

1. INGREDIENTE ACTIVO GRADO TECNICO TETRANILIPROLE

Título:
Metabolism of [pyrazole-carboxamide-14C]BCS-CL73507 in tomatoes
Resultados y conclusiones
El metabolismo de BCS-CL73507 en los tomates fue investigado después de una sola aplicación en drench. El compuesto de ensayo, [pirazol-carboxamida-14C] BCS-CL73507, fue formulado como una SC 200 y se aplico a dos plantas de tomate en la etapa de crecimiento BBCH 15 16 (cuarta a la sexta hoja en el tallo principal desplegada). La velocidad de aplicación era 7,81 mg a.s./plant acuerdo con 156,3 g a.s./ha basado en una densidad de siembra de 20.000 plantas / ha.

Los toamtes fueron recogídos de las plantas durante todo el periodo de maduración (BBCH 81 – 89). Al final del periodo, después que tosdas las frutas fueron cosechadad (BBCH 89)uan hoja de muestra fue tomada de cada planta. Los valores de TRR de las muestras fueron muy bajos.
Se muestran en la siguiente tabla:

RAC	Timing and Application	Growth stage at harvest	PHI [days]	a.s. equivalents [mg /kg]
tomato fruits	1 x drench treatment at growth stage BBCH 15 – 16, 7.81 mg a.s./plant according to 156.3 g a.s./ha	BBCH 81 – 89	83 – 99	<0.001
tomato leaves		BBCH 89	99	0.005

Los frutos de tomate y de las hojas de muestra se extrajeron de manera eficiente por métodos convencionales con una mezcla de ácido acetonitrilo / agua / ácido fórmico seguido de una etapa de partición de los extractos combinados contra diclorometano. Los valores TRR de las muestras extraídas se calcularon sobre la base de la radiactividad se determinó en las fases y los sólidos restantes. La eficacia de la extracción de los frutos de tomate representó el 90,7% (<0,001 mg / kg) de la TRR y la radiactividad en los sólidos de extracción enviar ascendió a 9,3% (<0,001 mg / kg) del TRR. Para hojas, la eficacia de la extracción representó el 93,9% (0.005 mg / kg) de la TRR y la radiactividad en los sólidos de extracción enviar ascendió a 6,1% (<0,001 mg / kg) del TRR.

Para los frutos de tomate, se detectó la parte principal de la radiactividad (67,8% de la TRR) en la fase orgánica y 22.9% de la TRR en la fase acuosa. Similar a los frutos, se detectó la parte principal de la radiactividad (75,7% de la TRR) de la muestra de hojas en la fase orgánica. La radiactividad en la fase acuosa ascendía a 18,3% de la TRR

After an additional SPE clean-up step of the organic phases, parent compound and
BCS-CL73507-N-methyl-quinazolinone were quantified and identified with nonradiolabelled reference compounds by TLC in fruits and by HPLC in leaves. The
aqueous phases of both extracts were not further analysed, due to their high matrix
content and a very low amount of radioactivity.

El compuesto padre era un compuesto importante en frutos y hojas y ascendió al 22,4% (<0,001 mg / kg) de la TRR para las frutas y el 24,5% (0.001 mg / kg) de la TRR para las hojas. BCS-CL73507-N-metil-quinazolinona era un metabolito principal y ascendió a 10,7%.

(<0,001 mg / kg) de la TRR para las frutas y 33.7% (0,002 mg / kg) de la TRR para las hojas. Todos los otros metabolitos detectados en el extracto de hojas se caracterizan por su extracción y comportamiento cromatográfico y cada ascendieron a ≤ 4,4% (0.001 mg / kg) de la TRR, solamente.

Los detalles sobre la distribución de compuesto original y metabolitos en las muestras son mostrados en la siguiente tabla:

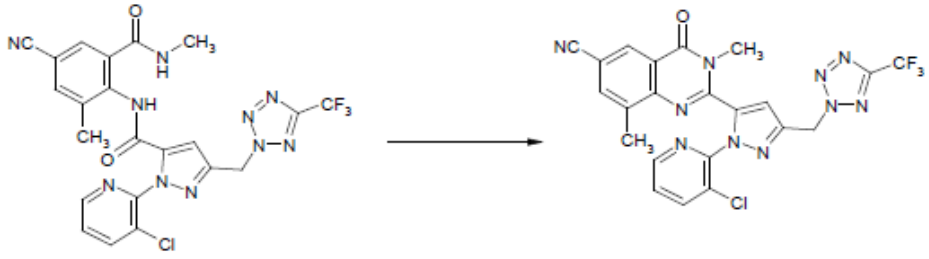
Sample		Fruits		Leaves	
TRR [mg/kg]		<0.001		0.005	
Region ID	Report name BCS-CL73507-	% of TRR	mg/kg	% of TRR	mg/kg
Organic phase of the conventional extract					
8	parent compound	22.4	<0.001	24.5	0.001
10	N-methyl-quinazolinone	10.7	<0.001	33.7	0.002
Total identified compounds		**33.1**	**<0.001**	**58.2**	**0.003**
1	unknown 1	14.5	<0.001	---	---
2	unknown 2	15.5	<0.001	---	---
3	unknown 3	---	---	1.8	<0.001
4	unknown 4	---	---	3.4	<0.001
5	unknown 5	---	---	3.9	<0.001
6	unknown 6	---	---	2.1	<0.001
7	unknown 7	---	---	1.9	<0.001
9	unknown 8	---	---	4.4	<0.001
Total characterised compounds *		**30.0**	**<0.001**	**17.5**	**0.001**
Losses of the organic phase during SPE		4.6	<0.001	---	---
Aqueous phase of the conventional extract **		**22.9**	**<0.001**	**18.3**	**0.001**
Total extracted		**90.7**	**<0.001**	**93.9**	**0.005**
Post extraction solids (PES)		**9.3**	**<0.001**	**6.1**	**<0.001**
Accountability		100.0	<0.001	100.0	0.005

* characterised by extraction, partitioning and chromatographic behaviour
** characterised by extraction and partitioning (most likely polar compounds)

BCS-CL73507 se metaboliza moderadamente en los tomates. La única reacción metabólica observada era una condensación intramolecular (ciclación) que conduce a BCS-CL73507-Nmethyl- quinazolinona.

Basándose en los resultados obtenidos el metabolismo de [pirazol-carboxamida-14C] BCSCL73507 en los tomates se entiende adecuadamente

The proposed pathway is shown below:



BCS-CL73507

BCS-CL73507-N-methyl-quinazolinone

Bibliografía:

M-495009-01-1.Metabolism of [pyrazole-carboxamide-14C]BCS-CL73507 in tomatoes. Bongartz, R.; Schmeling, S.2014

INGREDIENTE ACTIVO GRADO TECNICO SPIROTETRAMAT

Título:

Acute Toxicity Of BYI 08330 (TECHN) To Fish (Oncorhynchus mykiss)

Objetivos:

Evaluar la toxicidad aguda de BYI08330 (Spirotetramat) en trucha arcoiris (Oncorhynchus mykiss).

Metodología:

EPA 72-1, OPPTS 850.1075, EEC C.1 y OECD 203

Dosis evaluadas:

Grupos de peces fueron expuestos durante 96 hrs bajo condiciones estáticas a las siguientes concentraciones medidas: 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 y8.0 mg/lt.

Resultados y conclusiones:

Se determino una CL50 (96 hrs) para trucha arcoiris de 2.54 mg/L

Bibliografía:

M-182649-01-2. Acute Toxicity Of BYI 08330 (TECHN) To Fish (Oncorhynchus mykiss). Dorgerloh, M. Bayer CropScience AG. 2004.

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

Título:

BYI 08330: 5 Techn: 5 Day Dietary LC50 Bobwhite Quial (Colinus virginianus)

Objetivos:

Evaluar la toxicidad subaguda de BYI08330 (Spirotetramat) en codornices Colinus virginianus

Metodología:

Guías OPPTS 850.2200 y OECD 205

Dosis evaluadas:

El compuesto fue administrado durante 5 días en la dieta de grupos de aves en dosis (medidas) de 300, 624, 1218, 2552 y 4997 mg/kg.

Resultados y conclusiones:

Se determino una CL_{50} para codornices > 5000 mg/kg.

No se observaron efectos sobre el comportamiento de los animales.

No hubo efectos sobre el consumo de alimentos, ni sobre la ganancia de peso corporal.
Con las dos concentraciones mayores se presentó aversión del alimento.
Bibliografía:
M-084796-01-2. BYI 08330: 5 Techn: 5 Day Dietary LC_{50} Bobwhite Quial (Colibas virginianus) Barfnecht, R. Bayer CropScience AG. 2004.

Efectos en la reproducción.
No se requieren, de acuerdo con el uso recomendado no se espera que las aves vayan a estar sujetas a periodos continuos de exposición. Igualmente los estudios de reproducción en mamíferos no indicaron efectos adversos sobre la reproducción. (LogPow >3)

- Efectos sobre organismos acuáticos

A 5.2.1 - Toxicidad aguda para peces, trucha arco iris, carpas u otras especies validadas

Título:

Acute Toxicity Of BYI 08330 (TECHN) To Fish (Oncorhynchus mykiss)

Objetivos:

Evaluar la toxicidad aguda de BYI08330 (Spirotetramat) en trucha arcoiris (Oncorhynchus mykiss).

Metodología:

EPA 72-1, OPPTS 850.1075, EEC C.1 y OECD 203

Dosis evaluadas:

Grupos de peces fueron expuestos durante 96 hrs bajo condiciones estáticas a las siguientes concentraciones medidas: 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 y8.0 mg/lt.

Resultados y conclusiones:

Se determino una CL50 (96 hrs) para trucha arcoiris de 2.54 mg/L

Bibliografía:

M-182649-01-2. Acute Toxicity Of BYI 08330 (TECHN) To Fish (Oncorhynchus mykiss). Dorgerloh, M. Bayer CropScience AG. 2004.

A 2.2.2 - Toxicidad crónica para peces, trucha arco iris, carpas u otras especies validadas

Título:

Early-Life Stage Toxicity OF BYI 08330 Techn To Fish (Pimephales promelas)..

Objetivos:

Evaluar los efectos de BYI08330 técnico (Spirotetramat) sobre etapas de vida tempranos de peces Pimephales promelas.

Metodología:

Guías EPA 72-$a, OPPTS 850.1400 y OECD 210

Dosis evaluadas:

Estadios tempranos de los peces (huevos, larvas y alevitos) fueron expuestos bajo condiciones de flujo continuo por 33 días a las siguientes concentraciones nominales del compuesto según grupo estudio: 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5 y 1 mg ia/lt.

Resultados y conclusiones:

De acuerdo con los resultados obtenidos y el análisis estadístico de estos no hubo efectos sobre tiempo aeclosión, éxito de la eclosión, supervivencia de los alevitos o efectos morfológicos o comportamentales. Se obtuvieron los siguientes NOEC.

Tiempo para eclosión (día 4-5)	NOEC ≥ 1.16 mg ia/lt	LOEC > 1.16 mg ia/lt
Éxito de la eclosión (día 5)	NOEC ≥ 1.16 mg ia/lt	LOEC > 1.16 mg ia/lt
Supervivencia de los alevitos (dia 33)	0.534 mg ia/lt	L1.16 mg ia/lt
Longitud (día 33)	NOEC ≥ 1.16 mg ia/lt	LOEC > 1.16 mg ia/lt
Peso (día 33)	NOEC ≥ 1.16 mg ia/lt	LOEC > 1.16 mg ia/lt
Efectos morfológicos o Comportamentales NOEC	NOEC ≥ 1.16 mg ia/lt	LOEC > 1.16 mg ia/lt

El NOEC general para BYI08330 para los 33 días es de 0.534 mg ia/L (basado en la supervivencia de los alevitos) y el LOEC general para los 33 días es de 1.16 mg ia/L

Bibliografía:

M-260676-01-2. Early-LIFE STAGE TOXICITY OF BYI 08330 TECHN TO FISH (Pimephales promelas). Dorgerloh, M. Bayer CropScience AG. 2005.

Efectos en la reproducción y tasa de crecimiento de peces, trucha arco iris, carpas u otras espe...

Título:

Early-Life Stage Toxicity OF BYI 08330 Techn To Fish (Pimephales promelas)..

Objetivos:

Evaluar los efectos de BYI08330 técnico (Spirotetramat) sobre etapas de vida tempranos de peces Pimephales promelas.

Metodología:

Guías EPA 72-$a, OPPTS 850.1400 y OECD 210

Dosis evaluadas:

Estadios tempranos de los peces (huevos, larvas y alevitos) fueron expuestos bajo condiciones de flujo continuo por 33 días a las siguientes concentraciones nominales del compuesto según grupo estudio: 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5 y 1 mg ia/lt.

Resultados y conclusiones:

De acuerdo con los resultados obtenidos y el análisis estadístico de estos no hubo efectos sobre tiempo aeclosión, éxito de la eclosión, supervivencia de los alevitos o efectos morfológicos o comportamentales. Se obtuvieron los siguientes NOEC.

Tiempo para eclosión (día 4-5)	NOEC ≥ 1.16 mg ia/lt	LOEC > 1.16 mg ia/lt
Éxito de la eclosión (día 5)	NOEC ≥ 1.16 mg ia/lt	LOEC > 1.16 mg ia/lt
Supervivencia de los alevitos (dia 33)	0.534 mg ia/lt	L1.16 mg ia/lt
Longitud (día 33)	NOEC ≥ 1.16 mg ia/lt	LOEC > 1.16 mg ia/lt
Peso (día 33)	NOEC ≥ 1.16 mg ia/lt	LOEC > 1.16 mg ia/lt
Efectos morfológicos o Comportamentales NOEC	NOEC ≥ 1.16 mg ia/lt	LOEC > 1.16 mg ia/lt

El NOEC general para BYI08330 para los 33 días es de 0.534 mg ia/L (basado en la supervivencia de los alevitos) y el LOEC general para los 33 días es de 1.16 mg ia/L

Bibliografía:

M-260676-01-2. Early-LIFE STAGE TOXICITY OF BYI 08330 TECHN TO FISH (Pimephales promelas). Dorgerloh, M. Bayer CropScience AG. 2005.

Bioacumulación en peces, trucha arco iris, carpas u otras especies validadas

No se requiere, de acuerdo con el coeficiente de partición octanol/agua (Log Pow 2.51) este compuesto no presenta potencial de bioacumulación.

Toxicidad aguda para Daphnia magna

Título:
Acute Toxicity Of BYI 08330 Techn To The Water flea Daphnia magna Under Static Conditions.

Objetivos:
Evaluar la toxicidad aguda de BYI08330 (Spirotetramat) en pulgas de agua Daphnia magna.

Metodología:
Guías OECD 202, EEC C.2, OPPTS 850.1010 y JMAFF 8147

Dosis evaluadas:
Grupos de organismos fueron expuestos durante 48 hrs bajo condiciones estáticas a las siguientes concentraciones nominales: 0, 6.25, 12.5, 25, 50 y 100 mg/lt sin alimento.

Resultados y conclusiones:
La concentración máxima de exposición obtenible fue de 42.7 mg/L, debido a la baja solubilidad del compuesto en agua. Con la máxima concentración alcanzable se registró un 23 % de inmovilización, por lo tanto no fue posible calcular un valor exacto para la concentración letal.
Se determino una CE_{50} (48 hr) mayor a 42.7 mg/L
Durante las primeras 24 hrs de exposición no se observó inmovilización o efectos sobre el comportamiento

Bibliografía:
M-242683-01-2. Acute Toxicity Of BYI 08330 Techn To The Water flea Daphnia magna Under Static Conditions. Dorgerloh, M. Bayer CropScience AG. 2005.

Estudios crónicos en Daphnia magna

Título:

Influence of BY1 08330 (tech.) on Development and Reproductive Output of the Waterflea Daphnia magna in a Static Renewal Laboratory Test System.

Objetivos:

El objetivo del estudio fue determinar la influencia del elemento de prueba en el desarrollo, capacidad reproductiva y el comportamiento de *Daphnia magna* más bajo 21 días de exposición estática- renovación, expresados como NOEC crónico para la salud del parental y el rendimiento reproductivo.

Metodología:

OECD-Guideline No. 21 1 September 21, 1998.
U.S. EPA-Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision E,
U.S. EPA- OPPTS Guideline 850.1300.

Dosis evaluadas:

Se evaluaron durante 21 días, concentraciones nominales de 12,5, 5,0, 2,0, 0,8, 0,32, 0,13 y 0,05 mg/ L (correspondientes a las concentraciones ponderadas en el tiempo-promedio calculadas 10,9, 4,41, 1,84, 0,796, 0,322, 0,129 y 0,0553 mg / L).

Resultados y conclusiones:

El NOEC crónico general de BYI 08.330 a 21 días de exposición estática de renovación para Daphnia magna expresada como concentración de ensayo nominal es de 2,0 mg / L.
Este NOEC basado en la inmovilización del parental causado por los niveles de tratamiento de 5,0 mg /L (LOEC) y 12,5 mg / L.
Por lo tanto la "Concentración máxima Tóxica Aceptable" (MATC), calculado como la media geométrica entre NOEC y LOEC, es de 3,2 mg / L (nominalmente).

Bibliografía:

M-251843-01-2. Influence of BY1 08330 (tech.) on Development and Reproductive Output of the Waterflea Daphnia magna in a Static Renewal Laboratory Test System. Dorgerloh M. Bayer CropScience AG. Alemania. 2005.

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

Título:

Pseudokirchneriella subcapitata – Growth Inhibition Test with BYI 08330 Tech

Objetivos:

Evaluar los efectos de BYI08330 (Spirotetramat) sobre algas Pseudokirchneriella subcapitata

Metodología:

Guía OECD 201, EEC, JMAFF, OPPTS 850.5400 y EPA 122-2 y 123-2

Dosis evaluadas:

Los organismos fueron expuestos durante 3 días bajo condiciones estáticas a las siguientes concentraciones nominales: 0.31, 1.0, 3.1, 10, 31 y 100 mg/lt.

Resultados y conclusiones:

Se determinó una ErC50 (0-72 hrs) para algas de 8.15 mg/lt.

Bibliografía:

M-128874-01-2. Pseudokirchneriella subcapitata – Growth Inhibition Test with BYI 08330 Tech. Bayer CropScience AG. 2004.

- Efectos sobre otros organismos distintos al objetivo

5.3.1 Toxicidad aguda para abejas oral y por contacto.

Título:

Effects OF BYI 08330 (Acute contact an Oral) On Honey Bees (Apis mellifera L). In The Laboratory

Objetivos:

Evaluar la toxicidad aguda oral y por contacto de BYI 08330 (Spirotetramat) en abejas *Apis mellifera*.

Metodología:

OECD 213

US EPA OPPTS Gudeline No. 850.3020

Resultados y conclusiones:

Se obtuvieron los siguientes resultados:

DL50 (48 hrs) contacto Apis mellifera > 100 µg ia/abeja.

DL50 (48 hrs) oral Apis mellifera > 107.3 µg ia/abeja.

Bibliografía:

M-081227-01-2. Effects OF BYI 08330 (Acute contact an Oral) On Honey Bees (Apis mellifera L). In The Laboratory. Schmitzer, S. Bacón – Bayer CropScience AG. 2004.

5.3.2 Toxicidad aguda para artrópodos benéficos.

Utilizado en las dosis recomendadas y bajo las normas de buena práctica agrícola, el i.a. Spirotetramat no representa riesgo para la fauna benéfica.

5.3.3 Toxicidad para lombrices de tierra (*Eisenia foetida*).

Título:

BYI 08330 Techn Acuate Toxicity To Earthworms (Eisenia fetida) Tested In Artificial Soil WITH 5% Peat. Lechelt-Kunze

Objetivos:

Evaluar los efectos de BYI08330 (Spirotetramat) sobre lombrices de tierra

Metodología:

Guía OECD 207

Dosis evaluadas:

Los organismos fueron expuestos durante 14 días a las siguientes concentraciones nominales en suelo artificial: 32, 100, 178, 316, 562 y 1000 mg/kg.

Resultados y conclusiones:

Se determino una CL50 para Eisenia fetida > 1000 mg/kg sustrato seco.

Bibliografía:

M-104105-01-2. BYI 08330 Techn Acuate Toxicity To Earthworms (Eisenia fetida) Tested In Artificial Soil WITH 5% Peat. Lechelt-Kunze, C. Bayer CropScience AG 2004.

5.3.4 Toxicidad para microorganismos del suelo (nitrificadores).

Título:

BYI 08330 Tech. Determination Of Effects On Carbon Transformation In Soil.

Objetivos:

Evaluar los efectos de BYI08330 (Spirotetramat) sobre la transformación del carbón en el suelo.

Metodología:

Guía OECD 217

Dosis evaluadas:

Durante 28 días un suelo de tipo areno franco fue expuesto a concentraciones de 0.13 y 1.32 mg ia/kg de suelo seco (correspondiente

a concentraciones de de 0.099 y 0.99 kg ia/ha). Se añadió glucosa para inducir la máxima tasa de respiración.

Resultados y conclusiones:

Después de 28 días la diferencia con el control en ambas dosis fue < 25 %.

Se concluye que la dosis en campo de BYI 08330 (0.099 kg ia/ha) y diez veces esta dosis no tuvieron efectos adversos sobre la transformación del carbón en suelos areno francos.

Bibliografía:

M-087840-01-1. BYI 08330 Tech. Determination Of Effects On Carbon Transformation In Soil. Lechelt-Kunze, C. Bayer CropScience AG. 2004.

A 5.4 - Otros estudios

A 5.4.1 - Desarrolló de diseños experimentales de campo: simulados o reales para el estudio de efectos espe...

De acuerdo con los estudios hasta ahora presentados no se justifican estudios de efectos específicos

N. INFORMACIÓN SOBRE ESTUDIOS BÁSICOS DE RESIDUALIDAD, DEGRADABILIDAD Y PERSISTENCIA

2. INGREDIENTE ACTIVO GRADO TECNICO TETRANILIPROLE

Título:

Metabolism of [pyrazole-carboxamide-14C]BCS-CL73507 in tomatoes

Resultados y conclusiones

El metabolismo de BCS-CL73507 en los tomates fue investigado después de una sola aplicación en drench. El compuesto de ensayo, [pirazol-carboxamida-14C] BCS-CL73507, fue formulado como una SC 200 y se aplico a dos plantas de tomate en la etapa de crecimiento BBCH 15 16 (cuarta a la sexta hoja en el tallo principal desplegada). La velocidad de aplicación era 7,81 mg a.s./plant acuerdo con 156,3 g a.s./ha basado en una densidad de siembra de 20.000 plantas / ha.

Los toamtes fueron recogídos de las plantas durante todo el periodo de maduración (BBCH 81 – 89). Al final del periodo, después que tosdas las frutas fueron cosechadad (BBCH 89)uan hoja de muestra fue tomada de cada planta. Los valores de TRR de las muestras fueron muy bajos.
Se muestran en la siguiente tabla:

RAC	Timing and Application	Growth stage at harvest	PHI [days]	a.s. equivalents [mg /kg]
tomato fruits	1 x drench treatment at growth stage BBCH 15 – 16, 7.81 mg a.s./plant according to 156.3 g a.s./ha	BBCH 81 – 89	83 – 99	<0.001
tomato leaves		BBCH 89	99	0.005

Los frutos de tomate y de las hojas de muestra se extrajeron de manera eficiente por métodos convencionales con una mezcla de ácido acetonitrilo / agua / ácido fórmico seguido de una etapa de partición de los extractos combinados contra diclorometano. Los valores TRR de las muestras extraídas se calcularon sobre la base de la radiactividad se determinó en las fases y los sólidos restantes. La eficacia de la extracción de los frutos de tomate representó el 90,7% (<0,001 mg / kg) de la TRR y la radiactividad en los sólidos de extracción enviar ascendió a 9,3% (<0,001 mg / kg) del TRR. Para hojas, la eficacia de la extracción representó el 93,9% (0.005 mg / kg) de la TRR y la radiactividad en los sólidos de extracción enviar ascendió a 6,1% (<0,001 mg / kg) del TRR.

Para los frutos de tomate, se detectó la parte principal de la radiactividad (67,8% de la TRR) en la fase orgánica y 22.9% de la TRR en la fase acuosa. Similar a los frutos, se detectó la parte principal de la radiactividad (75,7% de la TRR) de la muestra de hojas en la fase orgánica. La radiactividad en la fase acuosa ascendía a 18,3% de la TRR

After an additional SPE clean-up step of the organic phases, parent compound and
BCS-CL73507-N-methyl-quinazolinone were quantified and identified with nonradiolabelled reference compounds by TLC in fruits and by HPLC in

leaves. The
aqueous phases of both extracts were not further analysed, due to their high matrix
content and a very low amount of radioactivity.

El compuesto padre era un compuesto importante en frutos y hojas y ascendió al 22,4% (<0,001 mg / kg) de la TRR para las frutas y el 24,5% (0.001 mg / kg) de la TRR para las hojas. BCS-CL73507-N-metil-quinazolinona era un metabolito principal y ascendió a 10,7%.

(<0,001 mg / kg) de la TRR para las frutas y 33.7% (0,002 mg / kg) de la TRR para las hojas. Todos los otros metabolitos detectados en el extracto de hojas se caracterizan por su extracción y comportamiento cromatográfico y cada ascendieron a ≤ 4,4% (0.001 mg / kg) de la TRR, solamente.

Los detalles sobre la distribución de compuesto original y metabolitos en las muestras son mostrados en la siguiente tabla:

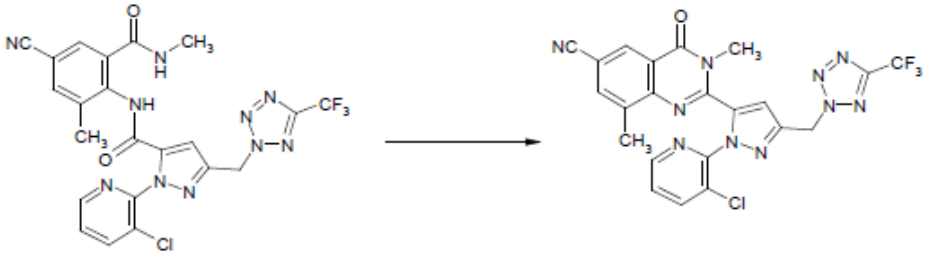
Sample		Fruits		Leaves	
TRR [mg/kg]		<0.001		0.005	
Region ID	Report name BCS-CL73507-	% of TRR	mg/kg	% of TRR	mg/kg
Organic phase of the conventional extract					
8	parent compound	22.4	<0.001	24.5	0.001
10	N-methyl-quinazolinone	10.7	<0.001	33.7	0.002
Total identified compounds		**33.1**	**<0.001**	**58.2**	**0.003**
1	unknown 1	14.5	<0.001	---	---
2	unknown 2	15.5	<0.001	---	---
3	unknown 3	---	---	1.8	<0.001
4	unknown 4	---	---	3.4	<0.001
5	unknown 5	---	---	3.9	<0.001
6	unknown 6	---	---	2.1	<0.001
7	unknown 7	---	---	1.9	<0.001
9	unknown 8	---	---	4.4	<0.001
Total characterised compounds *		**30.0**	**<0.001**	**17.5**	**0.001**
Losses of the organic phase during SPE		4.6	<0.001	---	---
Aqueous phase of the conventional extract **		**22.9**	**<0.001**	**18.3**	**0.001**
Total extracted		**90.7**	**<0.001**	**93.9**	**0.005**
Post extraction solids (PES)		**9.3**	**<0.001**	**6.1**	**<0.001**
Accountability		100.0	<0.001	100.0	0.005

* characterised by extraction, partitioning and chromatographic behaviour
** characterised by extraction and partitioning (most likely polar compounds)

BCS-CL73507 se metaboliza moderadamente en los tomates. La única reacción metabólica observada era una condensación intramolecular (ciclación) que conduce a BCS-CL73507-Nmethyl- quinazolinona.
Basándose en los resultados obtenidos el metabolismo de [pirazol-

carboxamida-14C] BCSCL73507 en los tomates se entiende adecuadamente

The proposed pathway is shown below:



BCS-CL73507

BCS-CL73507-N-methyl-quinazolinone

Bibliografía:

M-495009-01-1.Metabolism of [pyrazole-carboxamide-14C]BCS-CL73507 in tomatoes. Bongartz, R.; Schmeling, S.2014

1. INGREDIENTE ACTIVO GRADO TECNICO SPIROTETRAMAT

6.1 Identificación de los productos de degradación y la reacción de metabolitos en plantas o productos tratados.

Título:

Metabolism Of [14C]BYI 08330 In Potatoes.

Objetivos:

Se realizó un estudio para evaluar el metabolismo y naturaleza de los residuos del insecticida BYI08330 (Spirotetramat) en hojas y tuberculos de papa.

Metodología:

Japanese MAFF
US EPA OPPTS 860.1300
Directive 91/414/EEC

Dosis evaluadas:

Se efectuaron tres aplicaciones del compuesto radiomarcado en dosis de 288 g ia/ha total, utilizando un formulación 150 OD.

Resultados y conclusiones:

Se identificaron los siguientes compuestos en los tubérculos y hojas: compuesto original, seis metabolitos fase I y 3 metabolitos fase II. El compuesto original no fue detectado en los tubérculos, pero fue el principal componente del residuo en las hojas siendo un 49.4 % (5.455 mg/kg) del residuo radioactivo total (RRT). El principal metabolito en el tubérculo fue BYI08330-enol siendo un 65.8 % (0.168 mg/kg) del RRT, este solo se encontró en porciones menores en las hojas (7.8 % del RRT, correspondiente a 0.87 mg/kg).

El BYI 08330-ketohydroxy correspondió a 6.8 % (0.018 mg/kg) y 24.8 % (2.745 mg/kg) del RRT en tubérculos y hojas respectivamente. Los otros metabolitos fueron de menor importancia.

Las principales reacciones metabólicas incluyen:

-Hidrólisis del compuesto original a BYI08330-enol.
-Oxidación de BYI08330-enol a BYI08330-ketohydroxy.
-Conjugación de BYI08330-enol a BYI08330-enol-glucoside.
-O-demetilación de BYI08330-enol a BYI08330-desmethyl-enol.

Bibliografía:

M-267707-01-2. Metabolism Of [14C]BYI 08330 In Potatoes. Sur, R. Bayer CropScience AG. 2005.

6.2 Comportamiento de los residuos

de la sustancia activa y sus metabolitos desde la aplicación a la cosecha, cuando sea relevante. Absorción, distribución o conjugación con los ingredientes de la planta y la disipación del producto para el ambiente.

Título:

Metabolism Of [14C]BYI 08330 In Potatoes.

Objetivos:

Se realizó un estudio para evaluar el metabolismo y naturaleza de los residuos del insecticida BYI08330 (Spirotetramat) en hojas y tuberculos de papa.

Metodología:

Japanese MAFF
US EPA OPPTS 860.1300
Directive 91/414/EEC

Dosis evaluadas:

Se efectuaron tres aplicaciones del compuesto radiomarcado en dosis de 288 g ia/ha total, utilizando un formulación 150 OD.

Resultados y conclusiones:

Se identificaron los siguientes compuestos en los tubérculos y hojas: compuesto original, seis metabolitos fase I y 3 metabolitos fase II. El compuesto original no fue detectado en los tubérculos, pero fue el principal componente del residuo en las hojas siendo un 49.4 % (5.455 mg/kg) del residuo radioactivo total (RRT). El principal metabolito en el tubérculo fue BYI08330-enol siendo un 65.8 % (0.168 mg/kg) del RRT, este solo se encontró en porciones menores en las hojas (7.8 % del RRT, correspondiente a 0.87 mg/kg).

El BYI 08330-ketohydroxy correspondió a 6.8 % (0.018 mg/kg) y 24.8 % (2.745 mg/kg) del RRT en tubérculos y hojas respectivamente. Los otros metabolitos fueron de menor importancia.

Las principales reacciones metabólicas incluyen:

-Hidrólisis del compuesto original a BYI08330-enol.
-Oxidación de BYI08330-enol a BYI08330-ketohydroxy.
-Conjugación de BYI08330-enol a BYI08330-enol-glucoside.
-O-demetilación de BYI08330-enol a BYI08330-desmethyl-enol.

Bibliografía:

M-267707-01-2.Metabolism Of [14C]BYI 08330 In Potatoes. Sur, R. Bayer CropScience AG. 2005.

6.3 Datos sobre los residuos, obtenidos mediante pruebas controladas (estudio de residuos)

Título:

BYI08330 150 OD and BYI08330 240 SC - Magnitude of the residue on fruiting vegetables (crop group 8 - tomato, bell pepper, non-bell pepper)

Metodología:

EPA Ref.: OPPTS 860.1500, Crop Field Trials

Dosis evaluadas:

Se realizaron 21 ensayos de campo para medir la magnitud de los residuos de BYI08330 radiomarcado en vegetales de fruto después de dos aplicaciones foliares de BYI08330 100 OD o BYI 08330 240 SC (spirotetramat). Los ensayos res realizaron en tomates, pimentones, chili, ulizando la dosis de 0.078 lb (acre/aplicación (88 g ia/ha/aplicación), para una aplicación total por temporada de 0.178 lb ia /acre (0.176 kg ia/ha

Resultados y conclusiones:

La primera aplicación de los tomates se efectuó cuando los frutos alcanzaron su tamaño y forma típica . La primera aplicación en los pimentones se efectuó en la novena inflorecencia . la primera aplicación a los chiles se efectuo cuando del 30 al 80% de los frutos alcanzaron su tamaño final . El intervalo entre aplicaciones fue de 5 a 7 días .

Se realizaron 12 ensayos en tomate (11 a cosecha y 1 con curva), 6 en pimentón y tres en chile

El residuo total de BYI08330 fue cuantificado por cromatografía liquida de alta eficiencia y espectometria de masas LC/MS/MS. Se determin el compusto original BYI08330 y los metabolitos BYI08330-enol, BYI08330-ketohydroxy, BYI08330mono-hydroxy y BYI08330-enol-glucoside. El limite de cuantificación fue d 0.01 ppm.

Al intervalo presocecha de 1 día el residuo mazimo total de BYI08330 courrió con la formulación OD. Para tomates el residuo HAFT fur 0.199 ppm y el máximo residuo fue 0.206 ppm. Para el pimenton el residuo HAFT fue 0.648 ppm y el residuo máximo fue 0.674 ppm. Para el Chili el residuo HAFT fue 1.225 ppm y el maxímo residuo fue 1.371 ppm.

Para las tres matrices el residuo HAFT y el residuo maximo total se determinaron para el día 1,3 y 7. Al ingresar los datos para todos los intervalos prescosecha, el residuo HAFY total fue de 0.247 ppm con el maximo de 0.291 ppm, ambos ocurriendo al día 7. para pimenton el residuo HAFT total de fue 0.842 ppm con un residuo máximo de 1.062 ppm al día 7, Para Chile el HAFT total fue de 1.225 ppm al intervalo precosecha 1, el maximo residuo de 1.463 ppm los días 7.

Para el día 1 los residuos totales de BYI08330 estuvieron en un factor de 7. Para los días 3 y 7 los residuos totales estuvieron dentro de un factor de 5 entre ellos, y por lo tanto dentro de la guías para el establecimiento de una toletancia de grupo 8

Bibliografía:

M-277197-01-1. BYI08330 150 OD and BYI08330 240 SC - Magnitude of the residue on fruiting vegetables (crop group 8 - tomato, bell pepper, non-bell pepper) (including residue reduction information). Mackie, S. J. W. Bayer CropScience LP.2006

O. PRECAUCIONES DE USO:

Durante la preparación del producto debe:

- ✓ Leer la etiqueta y seguir las indicaciones de uso
- ✓ Utilizar ropa adecuada de protección: overol, guantes, botas y careta.
- ✓ No fumar, comer, ni beber en la durante la aplicación, manejo o preparación del producto.
- ✓ No emplear utensilios domésticos para medir o mezclar el caldo de aspersión. Usar instrumentos de medición adecuados y previamente marcados para su fácil identificación.
- ✓ No mezclar el producto o la mezcla con la mano
- ✓ Evitar derrames al pasar la mezcla al equipo de aplicación.

Cuando el producto sea aplicado el producto debe:

- ✓ Leer la etiqueta y seguir las indicaciones de uso
- ✓ Utilizar ropa adecuada de protección: overol, guantes, botas y careta.

- ✓ No fumar, comer, ni beber en la durante la aplicación.
- ✓ Verificar el buen estado de los equipos de aplicación. No contaminar fuentes de agua durante la aplicación. Contaminación con residuos, enjuagues y envases.
- ✓ Evitar el ingreso de personas o animales domésticos al área de tratamiento de semilla.
- ✓ Al finalizar la jornada, bañarse todo el cuerpo con abundante agua y jabón.

Almacenamiento:

- ✓ Guardar fuera del alcance de los niños.
- ✓ No fumar, comer, ni beber durante el almacenamiento.
- ✓ Utilizar ropa adecuada de protección.
- ✓ Los almacenistas deben conocer los símbolos de peligro.
- ✓ Almacenar el producto contra factores de deterioro. El producto debe protegerse de la humedad, el sol directo y el calor excesivo, principales factores que contribuyen a su deterioro en un sitio oscuro, fresco, seco y bajo llave.
- ✓ No almacenar conjunto con alimentos para consumo humano o animal.
- ✓ Los envases o embalajes del producto no deben colocarse directamente en el suelo, sino colocar sobre cualquier sistema que evite el contacto con el piso
- ✓ Los productos deben revisarse, no solamente cuando ingresan a la bodega sino, también, periódicamente de manera rutinaria por el encargado de la bodega y el representante comercial, para revisar que no existan filtraciones, derrames o deterioro y verificar su fecha de vencimiento.
- ✓ Productos parcialmente usados deben guardarse con las tapas bien apretadas. Las bolsas deben enrollarse con cuidado de abajo hacia arriba, para sacarles la mayor cantidad posible de aire y asegurarlas con una cinta adhesiva, una banda de caucho o colocarlas dentro de una bolsa plástica. Cuando se requiera una nueva aplicación, debe utilizarse primero los envases parcialmente usados.
- ✓ La bodega debe permanecer ordenada y limpia. Para barrer el piso se debe usar materiales absorbentes húmedos, como aserrín.
- ✓ Debe tenerse el equipo de limpieza respectivo
- ✓ La bodega no debe llenarse al 100% de su capacidad.

Transporte:

El transporte de productos para la protección de cultivos es una actividad en la cual deben tomarse todas las precauciones necesarias para asegurar que los productos lleguen a su destino sin problemas. Los principales objetivos son:

A- Minimizar los riesgos para las personas y el ambiente
B- Disponer de respuesta ante eventuales emergencias como derrames o incendios.
C- Mantener la calidad de los productos, la cual puede afectarse por la luz del sol, alta temperatura, movimiento y humedad.
D- Asegurar la disponibilidad de productos a tiempo

Para ello deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones:

Generalidades

- ✓ No transportar con alimentos, bebidas, medicinas o productos veterinarios.
- ✓ No transportar la carga con personas o animales. La cabina del conductor debe estar aislada del compartimiento de carga.
- ✓ No transportar plaguicidas que muestren signos de fugas o derrames. La carga a transportar debe encontrarse en perfectas condiciones.
- ✓ No se deben colocar mercancías pesadas sobre los plaguicidas porque se pueden romper. Cuando se transportan cajas con frascos y cajas con bolsas, las cajas con frascos deben ir abajo.
- ✓ Los envases que contengan líquidos deben colocarse con sus tapas hacia arriba.
- ✓ La carga debe ir protegida de la lluvia.

P. ELEMENTOS DE PROTECCIÓN PARA MANEJO Y CONTROLES DE SALUD DE LOS APLICADORES:

Se debe contar con el equipo de protección para el manejo de productos formulados y estar compuesto por varios elementos, con el fin de evitar la exposición de los ojos, vía dermal y la inhalatoria. Estos equipos incluyen el uso de:

Ropa de protección: preferiblemente usar ropa impermeable, fabricada con materiales como neopreno, PVC o caucho revestido. Se puede utilizar el equipo de protección AgroVida® (pantalón impermeable, chaqueta de algodón hidro-repelente, guantes de nitrilo, protector facial, botas de caucho y gorro estilo árabe). Como complemento de la ropa, se recomienda el uso de overol y delantales que cubran el pecho y los lados del cuerpo.

Guantes: la longitud de los mismos debe ser tal que cubra por lo menos hasta la mitad del antebrazo. Son fabricados en diversos materiales impermeables (PVC, caucho, nitrilo, etc)

Botas: fabricadas en neopreno, PVC o caucho revestido en PVC. Se debe verificar que no tengan rajaduras o perforaciones y las mangas del pantalón deben cubrir las botas.

Protección de cabeza: utilizando gorras, sombreros, etc, para evitar la contaminación por salpicaduras por los polvos en suspensión que puedan caer al cabello y luego, por el sudor entre en contacto con el cuero cabelludo.

Protectores faciales: para prevenir contaminación por salpicaduras o por la nube de aspersión originada al momento de aplicación. Estos son fabricados en acetato, PVC policarbonato y otros materiales

Q. TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN DE DESECHOS Y RESIDUOS:

En caso de derrame, utilizando máscara completa, botas y guantes protectores para manipular productos químicos, recoger el material vertido con material absorbente (por ejemplo. aserrín, turba, aglutinante de productos químicos).

Introducir el material recogido en recipientes cerrados. Para limpiar el suelo y los objetos contaminados por este producto, use agua y humectante. Depositar también el material empleado en la limpieza en recipientes cerrados.

Envases: Bayer CropScience a través de la Corporación Campo Limpio cuenta con el proyecto de recolección de envases vacíos. El objetivo principal es el manejo de los envases de productos, los envases son recolectados y almacenados temporalmente en lugares específicamente utilizados para este fin. Estos sitios de acopio temporal cuentan con las medidas de seguridad y se encuentran estratégicamente ubicados.

Los envases deben cumplir con el triple lavado, debe inutilizarse y llevarse a los centros de acopio más cercanos

Producto: No se conocen métodos específicos de neutralización.

Las pequeñas cantidades de producto deben recogerse, sellarse, marcarse y ser remitidas para incineración cumpliendo con la normatividad local.

Se recomienda la neutralización alcalina con carbón activado: 2 kg de Carbón activado por cada litro de caldo.

El carbón activado es un material de carbón que se prepara en la industria para que tenga una elevada superficie interna y así poder adsorber (retener sobre su superficie) una gran cantidad de compuestos muy diversos, tanto en fase gaseosa como en disolución.

Son dos las características fundamentales en las que se basan las aplicaciones del carbón activado: elevada capacidad y baja selectividad de retención. La elevada capacidad de eliminación de sustancias se debe a la alta superficie interna que posee, si bien porosidad y distribución de tamaño de poros juegan un papel importante. En general, los microporos (tamaño inferior a 2nm) le confieren la elevada superficie y capacidad de retención, mientras que los mesoporos (tamaño comprendido entre 2-50nm) y macroporos (tamaño>50nm) son necesarios para retener moléculas de gran tamaño, como pueden ser colorantes o coloides, y para favorecer el acceso y la rápida difusión de las moléculas a la superficie interna del sólido [1]. Por otra parte, el carbón activado tiene escasa especificidad ante un proceso de retención, es un adsorbente “universal”.

No obstante, por su naturaleza apolar y por el tipo de fuerzas implicadas en el proceso de adsorción, retendrá preferentemente moléculas apolares y de alto volumen molecular (hidrocarburos, fenoles, colorantes...), mientras que sustancias como el nitrógeno, oxígeno y agua prácticamente no se retienen por el carbón a temperatura ambiente. De ahí que más de 60.000 Tm/año (de las 370.000 producidas) se destinen a la eliminación de contaminantes procedentes de sectores muy variados, tanto en fase gas (sulfuro de hidrógeno, dióxido de azufre, óxidos de nitrógeno, vapores de gasolinas...) como líquida (aguas industriales, aguas residuales, tintorerías...).

Neutralización

Mezclar efluentes ácidos y alcalinos en un ecualizador y disponer de alguna capacidad de retención de cargas fuertes en ácido o álcali. Si la actividad industrial del caso genera desechos tanto ácidos como alcalinos, se deben utilizar tanto la acidez como la alcalinidad excedentes para producir un efluente neutro.

Neutralizar ácidos en lechos de caliza. La caliza se da en forma natural como piedras y tal nombre se refiere al carbonato de calcio; la disolución del carbonato genera alcalinidad. Los lechos pueden ser tanto de flujo ascendente

como descendente, la tasa de carga de diseño -sin información adicional de laboratorio- es del orden de los 4*10-2m3/(min*m2); esta tasa está definida por las constantes de la caliza y por el tiempo de residencia típico de neutralización de caudales ácidos del tipo industrial.

Si hay ácido sulfúrico, la concentración de ácido no debiera exceder un 0,6% de H2SO4 para no formar una capa excesiva de $CaSO_4$ (no reactiva) y se debe vigilar que la evolución de CO2 no sea excesiva (pues produce un efecto tampón)

Mezcla de ácidos con lodos de cal. Se suele llamar "cal" al hidróxido de calcio, también citado como "cal viva" (cuando la "cal apagada" es el óxido de calcio). El grado de neutralización dependerá del tipo de cal utilizada. Si hay una fracción magnésica, la reacción de neutralización es muy rápida y llega a pH bajo 4,2. El diseño depende de la curva de titulación de la cal a utilizar.

La reacción de la cal se acelera - como muchas otras- por calor y por agitación física. En sistemas altamente reactivos, se requieren unos diez minutos. La cal se utiliza en lodos al 8 a 15 %.

Otros agentes neutralizantes (alcalinos) típicos son el NaOH, el Na_2CO_3 o el NH_4OH.

Incineración

Este método se emplea para la eliminación de residuos sólidos y líquidos. Se emplean hornos a altas temperaturas entre 1100 a 1200 °C.

El objetivo primario de la incineración es romper la estructura de los pesticidas a productos inorgánicos (gases y sólidos) y evitar la formación de nuevos compuestos que pudieran ser tóxicos. Una buena combustión requiere además de una buena dotación de oxígeno, tres características: temperatura, turbulencia y tiempo. La incineración puede llevarse a cabo en instalaciones especialmente construidas para tal fin o plantas adaptadas como en hornos de cementeras.

Los incineradores deben contar con equipos que prevengan la emisión de gases contaminados a la atmósfera. Estos equipos varían de acuerdo al tipo de material por incinerar y el rango de limpieza requerido, Así se tienen los siguientes equipos:

Unidades extinguidores: para enfriar los gases calientes derivados de la combustión y reducir los niveles de cloruro de hidrógeno y la formación de dioxinas.

Unidad alcalina: para remover gases ácidos remanentes, mayormente

Dióxidos de azufre.

Unidad para eliminar polvos.

R. FORMA DE ELIMINACIÓN DE LOS CULTIVOS TRATADOS.

El método para la destrucción de los cultivos tratados y hacerlos inviable es mediante un proceso mecánico, el cual garantiza que el material vegetal o su producto no pueda ser comercializado y sirva como materia orgánica para incorporar al suelo o para compostaje. El método consiste en que una vez finalizado el ensayo, mediante un proceso mecánico utilizando una desbrozadora, machete, o arrancando las plantas y posterior picado se hace inviable el material vegetal el cuál es incorporado posteriormente al suelo o llevado a un sitio para compostaje. Dicha metodología hace parte de los procedimientos globales de Bayer S.A.; el cuál siempre para los ensayos en que hay que hacer destrucción queda debidamente documentado (Fotografías y Formato) además, en Scout (herramienta para reporte de ensayos) queda todos los soportes incluyendo el método de destrucción.

S. RECOMENDACIONES PARA EL MÉDICO Y TRATAMIENTOS

Instrucciones de primeros auxilios

Descripción de los primeros auxilios

Recomendaciones Generales: Retire a la persona de la zona peligrosa. Acostar y transportar al afectado en posiciónlateral estable. Quistarse inmediatamente la ropa contaminada y retirarla de forma controlada.

Inhalación: Trarladarse a un espacio abierto, Mantener al paciente en reposo y abrigado. Llamar inmediatamente a un médico o un centro de información toxicológica.

Contacto con la piel: Lavar con abundante aguamy jabón, si esta disponible co polietilenglicol 400, y después con agua. Si los sintomas persisten consultar a un médico.

Contacto con los ojos: Enjuagar inmediatemente con abundante agua, también debajo de los parpados, al menos durante 15 minutos. Después de los primeros 5 minutos retirar las lentillas, si presentes, y continuar enjuagando el ojo. Consultar a un médico si aparece y persiste una irritación.

Ingestión: Enjuagarse la boca. No provocar el vómito. Llamar inmediatamente a un médico o aun centro de información toxicologíca**.**

Guia para el médico. Tratar sintomaticamente. En caso de ingestiones significativas debe considerarse la realización de un lavado gástrico en las dos primeras horas. Asimismo, la adinistración de carbón activado y sulfato de sodio es siempre recomendable. No existe antídoto específico.

Antídoto

No existe un antídoto específico.

Protocolo para experimentación SIN FINES DE REGISTRO, del insecticida VAYEGO CARE SC 360 para el control de trips en el cultivo de rosa (*Rosa* sp.)

ROSSS – 26 – INS - 01

EMPRESA

Bayer CropScience, una división de Bayer S.A.

DEPARTAMENTO TECNICO

Departamento de Desarrollo

RESPONSABLE

I.A. Luis Fernando Vanegas TP: 11000

CONFIDENCIAL
El uso, la reproducción y la distribución de este documento sólo son permitidas con la autorización escrita de BAYER S.A.

RESTRICTED

TABLA DE CONTENIDO

A. CONDICIONES EXPERIMENTALES *3*

1. Objetivo del ensayo *3*

2. Selección del cultivo y cultivar *3*

3. Identificación de la(s) plaga(s) a controlar *3*

4. Condiciones del Experimento. *3*
a) En área abiertas 3
b) En ambientes confinados 3

5. Ubicación geográfica y características agro-ecológicas *3*

6. Diseño del Experimento *3*
a) Tamaño de Parcelas: 3
b) Número de repeticiones: 3

B. APLICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS: *4*

1. Épocas de aplicación: *4*

2. Modo de aplicación *4*
a) Tipo de aplicación **¡Error! Marcador no definido.**
b) Tipo de equipo usado **¡Error! Marcador no definido.**
c) Momento y frecuencia de aplicación **¡Error! Marcador no definido.**
d) Dosis y volúmenes **¡Error! Marcador no definido.**

CONFIDENCIAL
El uso, la reproducción y la distribución de este documento sólo son permitidas con la autorización escrita de BAYER S.A.

RESTRICTED

Protocolo para experimentación SIN FINES DE REGISTRO, del insecticida VAYEGO CARE SC 360 / SP 102000037742 para el control de trips en el cultivo de rosa (*Rosa* sp.)

A. CONDICIONES EXPERIMENTALES

1. Objetivo del ensayo

1.1 Determinar la eficacia biológica de **SPT+TTP 37742 SC360 / SP 102000037742** como insecticida en el cultivo de rosa (Rosa *sp.).*

1.2 Determinar la selectividad de productos en fases tempranas de desarrollo en el cultivo de rosa (*Rosa* sp.*).*

2. Selección del cultivo y cultivar

Rosa (*Rosa* sp.*).* Se van a utilizar las principales variedades comerciales.

3. Identificación de las(s) malezas (s) a controlar

Frankliniella occidentalis (FRANOC)

4. Condiciones del Experimento.

a) En área abiertas

Los ensayos se realizarán en lotes de rosa sembrados de acuerdo con las prácticas utilizadas por los agricultores. Las pruebas se llevarán a en los departamentos de Cundinamarca o Boyacá.

b) En ambientes confinados

Los ensayos se realizarán en condiciones de campo (ver numeral anterior)

5. Ubicación geográfica y características agro-ecológicas

Los ensayos se realizarán en los departamentos de Cundinamarca o Boyacá, en municipios representativos del cultivo.

6. Diseño del Experimento - BCA

a) Tamaño de Parcelas:

5x10 (50 M2)

b) Número de repeticiones:

4

CONFIDENCIAL
El uso, la reproducción y la distribución de este documento sólo son permitidas con la autorización escrita de BAYER S.A.

RESTRICTED

B. APLICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS:

1. Épocas de aplicación:

Enero a Diciembre de 2026

2. Modo de aplicación

Tipo de aplicación

La recomendación es aplicar **SPT+TTP 37742 SC360 / SP 102000037742** al detectar los primeros trips en el botón floral.

Tipo de equipo a utilizar

Equipo de aplicación exacto con aire comprimido. TXVK-6.
Volumen de mezcla: 1000-1500 l/ha
Presión de aplicación: 30 P.S.I

Momento y frecuencia de aplicación

Se realizarán 2 aplicaciones con un intervalo de 5 a 7 días entre cada una.

Dosis y volúmenes

TRATAMIENTOS	DOSIS		CANTIDAD POR ENSAYO* (CC)	CANTIDAD TOTAL (10 ensayos) (CC)
	L PC/ha	g i.a/ha		
1. TESTIGO	-	-		
2. **SPT+TTP 37742 SC 360**	0.2	72	8	80
3. **SPT+TTP 37742 SC 360**	0.4	144	16	160
4. **SPT+TTP 37742 SC 360**	0.6	216	24	240
5. **SPT+TTP 37742 SC 360**	0.8	288	32	320
6. **SPT+TTP 37742 SC 360**	1.0	360	40	400
			TOTAL	**1200 cc**

*Cálculos basados en parcela de 50 m2 x 4 Réplicas por ensayo. 200 m^2 por tratamiento y con 2 aplicaciones.
Cantidad total de producto a importar: 1200 cc de SPT+TTP

El volumen de aplicación será de 1000-1500 l/ha.

CONFIDENCIAL
El uso, la reproducción y la distribución de este documento sólo son permitidas con la autorización escrita de BAYER S.A.

RESTRICTED

SECCIÓN 1: IDENTIFICACIÓN DE LA SUSTANCIA O LA MEZCLA Y DE LA SOCIEDAD O LA EMPRESA

1.1 Identificador del producto

Nombre comercial SPT+TTP 37742 SC360 U-WW

Código del producto (UVP) 86731231

Identificación de la muestra

1.2 Usos pertinentes identificados de la sustancia o de la mezcla y usos desaconsejados

Uso Insecticida

1.3 Datos del proveedor de la ficha de datos de seguridad

Proveedor
BAYER AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemania

Telefax +49(0)2173384967

Departamento Responsable
Crop Science Division
BAG-CS-RD-FS-AGOP-SLO
Sample Logistics
40789 Monheim
E-mail: musterversand_mon@bayer.com

1.4 Teléfono de emergencia

Teléfono de emergencia
Teléfono global de respuesta a emergencias (24 horas)
+1 (760) 602-8892 ("3E Company" for Bayer AG, Crop Science Division)

SECCIÓN 2: IDENTIFICACIÓN DE LOS PELIGROS

2.1 Clasificación de la sustancia o de la mezcla

Clasificación según el Reglamento (CE) nº 1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y sus enmiendas.

Toxicidad para la reproducción: Categoría 2
H361fd Se sospecha que puede perjudicar la fertilidad. Se sospecha que puede dañar el feto.

Toxicidad específica en determinados órganos - exposición única: Categoría 3
H335 Puede irritar las vías respiratorias.

Peligro a corto plazo (agudo) para el medio ambiente acuático: Categoría 1
H400 Muy tóxico para los organismos acuáticos.

Peligro a largo plazo (crónico) para el medio ambiente acuático: Categoría 1
H410 Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos duraderos.

2.2 Elementos de la etiqueta

Etiquetado según Reglamento (CE) no 1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y sus enmiendas.

Etiquetado como peligroso para el suministro y el uso.

Componentes determinantes del peligro para el etiquetado:

- Espirotetramato
- Tetraniliprole



Palabra de advertencia: Atención

Indicaciones de peligro

H335	Puede irritar las vías respiratorias.
H361d	Se sospecha que puede dañar el feto.
H410	Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos duraderos.
EUH208	Contiene Espirotetramato, Tetraniliprole, 1,2-benzoisotiazolin-3-ona, Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1). Puede provocar una reacción alérgica.
EUH401	A fin de evitar riesgos para las personas y el medio ambiente, siga las instrucciones de uso.

Consejos de prudencia

P201	Solicitar instrucciones especiales antes del uso.
P280	Llevar guantes/ ropa de protección/ equipo de protección para los ojos/ la cara.
P308 + P311	EN CASO DE exposición manifiesta o presunta: Llamar a un CENTRO DE TOXICOLOGÍA/médico.
P391	Recoger el vertido.
P501	Eliminar el contenido/el recipiente de conformidad con la normativa local.

2.3 Otros peligros

No se conocen peligros adicionales además de los mencionados.

Espirotetramato: Esta sustancia no se considera que sea persistente, bioacumulable y tóxica (PBT). Esta sustancia no se considera que sea muy persistente y muy bioacumulable (vPvB). Tetraniliprole: Esta sustancia no se considera que sea persistente, bioacumulable y tóxica (PBT). Esta sustancia no se considera que sea muy persistente y muy bioacumulable (vPvB). 1,2-benzoisotiazolin-3-ona: Esta sustancia no se considera que sea persistente, bioacumulable y tóxica (PBT). Esta sustancia no se considera que sea muy persistente y muy bioacumulable (vPvB). Masa de reacción de 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1): Sin datos disponibles

Información ecológica: La sustancia/la mezcla no contienen componentes que tengan propiedades alteradoras endocrinas de acuerdo con el artículo 57(f) de REACH o el Reglamento delegado de la Comisión (UE) 2017/2100 o

el Reglamento de la Comisión (UE) 2018/605 en niveles del 0,1 % o superiores.

Información toxicológica: La sustancia/la mezcla no contienen componentes que tengan propiedades alteradoras endocrinas de acuerdo con el artículo 57(f) de REACH o el Reglamento delegado de la Comisión (UE) 2017/2100 o el Reglamento de la Comisión (UE) 2018/605 en niveles del 0,1 % o superiores.

SECCIÓN 3: COMPOSICIÓN/INFORMACIÓN SOBRE LOS COMPONENTES

3.2 Mezclas

Naturaleza química

Suspensión concentrada (SC)
spirotetramat 240 g/l, tetraniliprole 120 g/l

Componentes peligrosos

Indicaciones de peligro de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1272/2008

Nombre	**No. CAS / No. CE / REACH Reg. No.**	**Clasificación REGLAMENTO (CE) No 1272/2008**	**Conc. [%]**
Espirotetramato	203313-25-1	Repr. 2, H361fd STOT SE 3, H335 Aquatic Chronic 1, H410 Eye Irrit. 2, H319 Aquatic Acute 1, H400 Skin Sens. 1A, H317	21,8
Tetraniliprole	1229654-66-3	Skin Sens. 1, H317 Aquatic Acute 1, H400 Aquatic Chronic 1, H410	10,9
Éter alquilarilpoliglicólico	104376-75-2	Aquatic Chronic 3, H412	>= 1,0 – < 25,0
1,2-Bencisotiazol-3(2H)-ona	2634-33-5 220-120-9 01-2120761540-60-0003	Skin Irrit. 2, H315 Eye Dam. 1, H318 Skin Sens. 1, H317 Aquatic Acute 1, H400 Acute Tox. 4, H302	>= 0,005 – < 0,05
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1)	55965-84-9	Acute Tox. 3, H301 Acute Tox. 2, H310 Acute Tox. 2, H330 Skin Corr. 1C, H314 Eye Dam. 1, H318 Skin Sens. 1A, H317 Aquatic Acute 1, H400 Aquatic Chronic 1, H410	>= 0.00015 – < 0.0015

Otros datos

Espirotetramato	203313-25-1	Factor-M: 1 (acute), 1 (chronic)
Tetraniliprole	1229654-66-	Factor-M: 1 (acute), 100 (chronic)

	3	
1,2-Bencisotiazol-3(2H)-ona	2634-33-5	Factor-M: 10 (acute)
1,2-Bencisotiazol-3(2H)-ona	2634-33-5	SCL: Skin Sens. 1; H317: SCL >= 0,05 %
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1)	55965-84-9	Factor-M: 100 (acute), 100 (chronic)
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1)	55965-84-9	SCL: Skin Corr. 1C; H314: SCL >= 0,6 %
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1)	55965-84-9	SCL: Skin Irrit. 2; H315: SCL 0,06 - < 0,6 %
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1)	55965-84-9	SCL: Eye Irrit. 2; H319: SCL 0,06 - < 0,6 %
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1)	55965-84-9	SCL: Skin Sens. 1A; H317: SCL >= 0,0015 %
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2-metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1)	55965-84-9	SCL: Eye Dam. 1; H318: SCL >= 0,6 %

Para el texto integro de las Declaraciones-H mencionadas en esta sección, véase la Sección 16.

Características de las partículas

Esta sustancia/mezcla no contiene nanoformas

SECCIÓN 4: PRIMEROS AUXILIOS

4.1 Descripción de los primeros auxilios

Recomendaciones generales Retire a la persona de la zona peligrosa. Acostar y transportar al afectado en posición lateral estable. Quitarse inmediatamente la ropa contaminada y retirarla de forma controlada.

Inhalación	Trasladarse a un espacio abierto. Mantener al paciente en reposo y abrigado. Llamar inmediatamente a un médico o a un centro de información toxicológica.
Contacto con la piel	Lavar con agua abundante y jabón, si está disponible, con polietilenglicol 400, y después con agua. Si los síntomas persisten consultar a un médico.
Contacto con los ojos	Enjuagar inmediatamente con abundante agua, también debajo de los párpados, al menos durante 15 minutos. Después de los primeros 5 minutos retirar las lentillas, si están presentes, y continuar enjuagando el ojo. Si la irritación ocular o enrojecimiento persiste, visitar al oculista.
Ingestión	Enjuagarse la boca. No provocar el vómito. Llamar inmediatamente a un médico o a un centro de información toxicológica.

4.2 Principales síntomas y efectos, agudos y retardados

Síntomas	Ningun síntoma conocido o esperado.

4.3 Indicación de toda atención médica y de los tratamientos especiales que deban dispensarse inmediatamente

Tratamiento	Tratar sintomáticamente. En caso de ingestiones significativas debe considerarse la realización de un lavado gástrico en las dos primeras horas. Asimismo, la administración de carbón activado y sulfato de sodio es siempre recomendable. No existe antídoto específico.

SECCIÓN 5: MEDIDAS DE LUCHA CONTRA INCENDIOS

5.1 Medios de extinción

Adecuados	Spray de agua, Dióxido de carbono (CO2), Espuma, Arena
5.2 Peligros específicos derivados de la sustancia o la mezcla	En caso de incendio se formarán gases peligrosos.

5.3 Recomendaciones para el personal de lucha contra incendios

Equipo de protección especial para el personal de lucha contra incendios	En caso de incendio o de explosión, no respire los humos. Utilizar equipo respiratorio autónomo y traje de protección.
Información adicional	Contener la expansión de las aguas de extinción. Impedir que las aguas de extinción de incendios lleguen al alcantarillado o a cursos de agua.

SECCIÓN 6: MEDIDAS EN CASO DE VERTIDO ACCIDENTAL

6.1 Precauciones personales, equipo de protección y procedimientos de emergencia

Precauciones	Evitar el contacto con los productos derramados o las superficies contaminadas. Utilícese equipo de protección individual.
6.2 Precauciones relativas al medio ambiente	Evitar que penetre en las aguas superficiales, el alcantarillado y aguas subterráneas.

6.3 Métodos y material de contención y de limpieza

Métodos de limpieza	Recoger con un producto absorbente inerte (por ejemplo, arena, diatomita, fijador de ácidos, fijador universal, serrín). Observando las normas de protección del medio ambiente, limpiar a fondo todos los utensilios y el suelo contaminados. Guardar en contenedores apropiados y cerrados para su eliminación.
Consejos adicionales	Verificar también la existencia de procedimientos internos en el centro de trabajo.
6.4 Referencia a otras secciones	Indicaciones relativas a manipulación segura, ver sección 7. Indicaciones relativas al equipo de protección individual, ver sección 8. Indicaciones relativas a eliminación de residuos, ver sección 13.

SECCIÓN 7: MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

7.1 Precauciones para una manipulación segura

Consejos para una manipulación segura	Utilizar solamente en áreas provistas de ventilación y extracción apropiadas.
Indicaciones para la protección contra incendio y explosión	No se requieren precauciones especiales.
Medidas de higiene	Evitar el contacto con la piel, ojos y ropa. Mantenga separadas las ropas de trabajo del resto del vestuario. Al terminar el trabajo, lavarse inmediatamente las manos o, dado el caso, ducharse. Quitarse inmediatamente la ropa contaminada y reutilizar la ropa solamente después de una limpieza a fondo. Destruir (quemar) la ropa que no puede limpiarse.

7.2 Condiciones de almacenamiento seguro, incluidas posibles incompatibilidades

Exigencias técnicas para almacenes y recipientes	Almacenar en el envase original. Cerrar los recipientes herméticamente y mantenerlos en lugar seco, fresco y bien ventilado. Almacenar en un lugar accesible sólo a personas autorizadas. Almacenar el producto a granel o envasado en un almacén cerrado o en lugares protegidos de la luz directa del sol y de las heladas.
Indicaciones para el almacenamiento conjunto	Manténgase separado de alimentos, bebidas y piensos.
Clase alemán de	6.1C Líquidos combustibles, toxicidad aguda Cat. 3 / efectos de

almacenamiento	toxicidad aguda o crónica
Materiales adecuados	HDPE (polietileno de alta densidad) HDPE - contenedor de acero Coex HDPE/EVOH

SECCIÓN 8. CONTROLES DE EXPOSICIÓN/PROTECCIÓN INDIVIDUAL

8.1 Parámetros de control

Componentes	No. CAS	Parámetros de control	Actual.	Base
Espirotetramato	203313-25-1	1,4 mg/m3 (SK-SEN)		OES BCS*

*OES BCS: Valor límite de exposición laboral interna Bayer AG, Crop Science Division (Occupational Exposure Standard)

8.2 Controles de la exposición

Protección personal
En condiciones normales de uso y manipulación referirse a las instrucciones de la etiqueta y/o el prospecto. En el resto de casos deberán aplicarse las siguientes recomendaciones.

Protección respiratoria
No es necesaria protección respiratoria en las condiciones de exposición previstas.
La protección respiratoria debe ser usada solo para evitar el riesgo residual de actividades de corta duración, cuando todas las medidas posibles para reducir la exposición en la fuente hayan sido tomadas, p.e. contención o extracción y ventilación local. Seguir siempre las instrucciones del fabricante del equipo de protección respiratoria en cuanto a utilización y mantenimiento.

Protección de las manos
Por favor, observe las instrucciones en cuanto a la permeabilidad y el tiempo de adelanto que son provistos por el proveedor de los guantes. También tener en cuenta las condiciones locales específicas bajo las cuales el producto es utilizado, tal como el peligro de cortes, de abrasión y el tiempo de contacto.
Lavar los guantes cuando estén contaminados. Desechar cuando estén contaminados por dentro, cuando estén perforados o cuando no se pueda eliminar la contaminación del exterior. Lávese las manos con frecuencia y siempre antes de comer, beber, fumar o ir al baño.

Material	Caucho nitrílo
Tasa de permeabilidad	> 480 min
Espesor del guante	> 0,4 mm
Índice de protección	Clase 6
Directiva	Guantes de protección cumpliendo con la EN 374.

Protección de los ojos
Utilice gafas de protección (conformes con la EN166, campo de uso = 5 u homologación equivalente).

Protección de la piel y del cuerpo
Utilizar un mono estándar y ropa de protección de categoría 3 tipo 6. En caso de riesgo de exposición significativa, considerar un tipo superior de ropa de protección.

	Llevar dos capas de ropa siempre que sea posible. Un mono de algodón o de poliéster/algodón debería llevarse bajo el traje de protección química y debería ser lavado profesionalmente de manera frecuente. Si el traje de protección química es salpicado, rociado o contaminado significativamente, descontaminar todo lo posible y quitárselo cuidadosamente. Eliminar según las indicaciones del fabricante.
Medidas generales de protección	En caso de manipulación directa y de posible contacto con el producto: Traje de protección completo contra productos químicos

SECCIÓN 9: PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS

9.1 Información sobre propiedades físicas y químicas básicas

Forma	suspensión
Color	de blanco a beige
Olor	Sin datos disponibles
Umbral olfativo	Sin datos disponibles
Punto/intervalo de fusión	Sin datos disponibles
Punto /intervalo de ebullición	98 °C
Inflamabilidad	Sin datos disponibles
Límite superior de explosividad	Sin datos disponibles
Límites inferior de explosividad	Sin datos disponibles
Punto de inflamación	> 98 °C Sin punto de inflamación - medición hasta la temperatura de ebullición.
Temperatura de auto-inflamación	423 °C
Temperatura de descomposición autoacelerada (TDAA)	Sin datos disponibles
pH	4,0 - 4,5 (100 %) (23 °C)
Viscosidad, dinámica	500 - 1.000 mPa.s (20 °C) Gradiente de velocidad 7,5 /s 300 - 550 mPa.s (20 °C) Gradiente de velocidad 20 /s 100 - 200 mPa.s (20 °C)

	Gradiente de velocidad 100 /s
Viscosidad, cinemática	Sin datos disponibles
Solubilidad en agua	puede suspenderse
Coeficiente de reparto n-octanol/agua	Espirotetramato: log Pow: 2,5(pH 7)
	Tetraniliprole: log Pow: 2,6
	1,2-benzoisotiazolin-3-ona: Sin datos disponibles
	Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1): log Pow: 0,401
Presión de vapor	Sin datos disponibles
Densidad	aprox. 1,11 g/cm³ (20 °C)
Densidad relativa	Sin datos disponibles
Densidad relativa del vapor	Sin datos disponibles
Valoración nano partículas	Esta sustancia/mezcla no contiene nanoformas
Tamaño de partícula	Sin datos disponibles
9.2 Otra información	
Explosividad	No explosivo
Propiedades comburentes	No propiedades comburentes
Tasa de evaporación	Sin datos disponibles
Otras propiedades fisicoquímicas	No se conocen más datos físico-químicos relevantes para la seguridad.

SECCIÓN 10: ESTABILIDAD Y REACTIVIDAD

10.1 Reactividad	Estable en condiciones normales.
10.2 Estabilidad química	Estable bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas.
10.3 Posibilidad de reacciones peligrosas	Almacenando y manipulando el producto adecuadamente, no se producen reacciones peligrosas.

10.4 Condiciones que deben evitarse	Temperaturas extremas y luz directa del sol.
10.5 Materiales incompatibles	Almacenar solamente en el contenedor original.
10.6 Productos de descomposición peligrosos	No se esperan productos de descomposición bajo condiciones normales de uso.

SECCIÓN 11: INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

11.1 Información sobre las clases de peligro definidas en el Reglamento (CE) n.o 1272/2008

Toxicidad oral aguda	DL50 (Rata) > 2.000 mg/kg
Toxicidad aguda por inhalación	CL50 (Rata) > 3,36 mg/l Tiempo de exposición: 4 h Producto evaluado en forma de aerosol respirable. Concentración más alta alcanzable. Ninguna muerte
Toxicidad cutánea aguda	DL50 (Rata) > 2.000 mg/kg
Corrosión o irritación cutáneas	No irrita la piel (Conejo)
Lesiones o irritación ocular graves	Ligeramente irritante - no requiere etiqueta por este concepto. (Conejo)
Sensibilización respiratoria o cutánea	Piel: No sensibilizante. (Ratón) OCDE Línea Directriz de Prueba 429, ensayo con ganglios linfáticos locales (Local Lymph Node Assay, LLNA)

Evaluación toxicidad específica en determinados órganos (STOT) - exposición única

Espirotetramato: Puede irritar las vías respiratorias.
Tetraniliprole: A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación.
1,2-benzoisotiazolin-3-ona: A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación.
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1): A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación.

Evaluación toxicidad específica en determinados órganos (STOT) - exposiciones repetidas

Espirotetramato no causó toxicidad específica en órganos diana durante los estudios experimentales con animales.
Tetraniliprole no causó toxicidad específica en órganos diana durante los estudios experimentales con animales.
1,2-benzoisotiazolin-3-ona: A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación.
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1): Esta información no está disponible.

Evaluación de la mutagénicidad

Espirotetramato no fue mutagénico o genotóxico basado en la evidencia global de una serie de pruebas in vitro e in vivo.
Tetraniliprole no fue mutagénico o genotóxico en una batería de estudios in vitro e in vivo.
1,2-benzoisotiazolin-3-ona no fue mutagénico o genotóxico en una batería de estudios in vitro e in vivo.
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1) no está considerado mutagéno.

Evaluación de la carcinogénesis

Espirotetramato no fue carcinogénico en estudios de alimentación de por vida en ratas y ratones.
Tetraniliprole causó un ligero aumento en la incidencia de tumores uterinos en estudios de alimentación de por vida en ratas, pero solo a niveles de dosis superiores a una dosis límite de 1000 mg/kg de peso corporal/día. Es muy improbable que los seres humanos estén expuestos a niveles tan altos de tetraniliprol.

1,2-benzoisotiazolin-3-ona: Esta información no está disponible.
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1): A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación.

Evaluación de la toxicidad para la reproducción

Espirotetramato causó toxicidad reproductiva masculina en presencia de toxicidad general en la rata a dosis muy altas de experimentación. No hubo efectos sobre la fertilidad masculina en ratones y perros.
La toxicidad reproductiva observada con Espirotetramato se debe a la capacidad de eliminación abrumado a dosis altas. Los niveles de dosis alta, necesaria para este efecto, ni siquiera se puede lograr en un escenario del peor caso de exposición.
Tetraniliprole no causa toxicidad a la reproducción en un estudio de dos generaciones en ratas.
1,2-benzoisotiazolin-3-ona: A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación.
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1): A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación.

Evaluación de toxicidad del desarrollo

Espirotetramato causó toxicidad en el desarrollo solo a niveles de dosis tóxicos para las madres.
Espirotetramato causó retraso del crecimiento fetal, un aumento en la incidencia de las variaciones.
Tetraniliprole no resultó una sustancia tóxica para el desarrollo en ratas y conejos.
1,2-benzoisotiazolin-3-ona: A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación.
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1): A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación.

Peligro de aspiración

A la vista de los datos disponibles, no se cumplen los criterios de clasificación.

Información adicional

No hay más información toxicológica disponible.

11.2 Información relativa a otros peligros

Propiedades de alteración endocrina

Valoración	La sustancia/la mezcla no contienen componentes que tengan propiedades alteradoras endocrinas de acuerdo con el artículo 57(f) de REACH o el Reglamento delegado de la Comisión (UE) 2017/2100 o el Reglamento de la Comisión (UE) 2018/605 en niveles del 0,1 % o

superiores.

SECCIÓN 12: INFORMACIÓN ECOLÓGICA

12.1 Toxicidad

Toxicidad para los peces	CL50 (Cyprinus carpio (Carpa)) = 30,7 mg/l Ensayo semiestático; Tiempo de exposición: 96 h
Toxicidad para los invertebrados acuáticos	CE50 (Daphnia magna (Pulga de mar grande)) = 0,091 mg/l Ensayo semiestático; Tiempo de exposición: 48 h
Toxicidad crónica para invertebrados acuáticos	EC10 (Chironomus riparius (quirnomido)): 0,00071 mg/l Tiempo de exposición: 28 d El valor indicado corresponde a la materia activa técnica tetraniliprole.
Toxicidad para las plantas acuáticas	CE50r (Raphidocelis subcapitata (alga verde de agua dulce)) = 70,1 mg/l Tasa de crecimiento; Tiempo de exposición: 72 h

12.2 Persistencia y degradabilidad

Biodegradabilidad	Espirotetramato: No es rápidamente biodegradable Tetraniliprole: No es rápidamente biodegradable 1,2-benzoisotiazolin-3-ona: rápidamente biodegradables Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1): < 50 %, Tiempo de exposición: 10 d No es rápidamente biodegradable
Koc	Espirotetramato: Koc: 289 Tetraniliprole: Koc: 195 - 252 1,2-benzoisotiazolin-3-ona: Koc: 235 - 566

12.3 Potencial de bioacumulación

Bioacumulación	Espirotetramato: No debe bioacumularse. Tetraniliprole: No debe bioacumularse. 1,2-benzoisotiazolin-3-ona: Según el coeficiente de reparto n-octanol/agua (log pOW) no es probable que el producto se acumule en organismos. Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1): Según el coeficiente de reparto n-octanol/agua (log pOW) no es probable que el producto se acumule en organismos.

12.4 Movilidad en el suelo

Movilidad en el suelo	Espirotetramato: Moderadamente móvil en suelos

Tetraniliprole: Moderadamente móvil en suelos
1,2-benzoisotiazolin-3-ona: Moderadamente móvil en suelos
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1): Sin datos disponibles

12.5 Resultados de la valoración PBT y mPmB

Valoración PBT y mPmB Espirotetramato: Esta sustancia no se considera que sea persistente, bioacumulable y tóxica (PBT). Esta sustancia no se considera que sea muy persistente y muy bioacumulable (vPvB).
Tetraniliprole: Esta sustancia no se considera que sea persistente, bioacumulable y tóxica (PBT). Esta sustancia no se considera que sea muy persistente y muy bioacumulable (vPvB).
1,2-benzoisotiazolin-3-ona: Esta sustancia no se considera que sea persistente, bioacumulable y tóxica (PBT). Esta sustancia no se considera que sea muy persistente y muy bioacumulable (vPvB).
Masa de reacción de 5-cloro-2- metil-2H-isotiazol-3-ona y 2- metil-2H-isotiazol-3-ona (3:1): Sin datos disponibles

12.6 Propiedades de alteración endocrina

Valoración La sustancia/la mezcla no contienen componentes que tengan propiedades alteradoras endocrinas de acuerdo con el artículo 57(f) de REACH o el Reglamento delegado de la Comisión (UE) 2017/2100 o el Reglamento de la Comisión (UE) 2018/605 en niveles del 0,1 % o superiores.

12.7 Otros efectos adversos

Información ecológica complementaria Ningún otro efecto a mencionar.

SECCIÓN 13: CONSIDERACIONES RELATIVAS A LA ELIMINACIÓN

13.1 Métodos para el tratamiento de residuos

Producto Observando las normas en vigor y, en caso necesario, después de haber consultado al responsable de la eliminación y a la autoridad competente, el producto puede ser llevado a un vertedero o a una planta incineradora.

Envases contaminados Los envases con restos de producto deberán ser eliminados como residuos peligrosos.

SECCIÓN 14: INFORMACIÓN RELATIVA AL TRANSPORTE

ADR/RID/ADN

14.1 Número ONU	**3082**
14.2 Designación oficial de transporte de las Naciones Unidas	SUSTANCIA LÍQUIDA PELIGROSA PARA EL MEDIO AMBIENTE, N.E.P. (SPIROTETRAMAT, TETRANILIPROLE SOLUTION)
14.3 Clase(s) de peligro para el transporte	9

14.4 Grupo de embalaje	III
14.5 Marca de peligroso para el medio ambiente	SI
No. de peligro	90
Código de Túnel	-

En principio esta clasificación no es válida para el transporte en buque cisterna por vías interiores navegables. Por favor, consulte al fabricante para obtener más información.

IMDG

14.1 Número ONU	**3082**
14.2 Designación oficial de transporte de las Naciones Unidas	ENVIRONMENTALLY HAZARDOUS SUBSTANCE, LIQUID, N.O.S. (SPIROTETRAMAT, TETRANILIPROLE SOLUTION)
14.3 Clase(s) de peligro para el transporte	9
14.4 Grupo de embalaje	III
14.5 Contaminante marino	SI

IATA

14.1 Número ONU	**3082**
14.2 Designación oficial de transporte de las Naciones Unidas	ENVIRONMENTALLY HAZARDOUS SUBSTANCE, LIQUID, N.O.S. (SPIROTETRAMAT, TETRANILIPROLE SOLUTION)
14.3 Clase(s) de peligro para el transporte	9
14.4 Grupo de embalaje	III
14.5 Marca de peligroso para el medio ambiente	SI

14.6 Precauciones particulares para los usuarios
Ver secciones 6 a 8 de la presente Ficha de Datos de Seguridad.

14.7 Transporte a granel de acuerdo con los instrumentos de la OMI
No transportar a granel de acuerdo con el Código IBC.

SECCIÓN 15: INFORMACIÓN REGLAMENTARIA

15.1 Reglamentación y legislación en materia de seguridad, salud y medio ambiente específicas para la sustancia o la mezcla

Información adicional

Clasificación OMS: III (Ligeramente peligroso)

Clase de contaminante del agua (Alemania) WGK 3 muy contaminante para el agua

15.2 Evaluación de la seguridad química

No se requiere una Evaluación de Seguridad Química.

SECCIÓN 16: OTRA INFORMACIÓN

Texto de las indicaciones de peligro mencionadas en la Sección 3

H301	Tóxico en caso de ingestión.
H302	Nocivo en caso de ingestión.
H310	Mortal en contacto con la piel.
H314	Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves.
H315	Provoca irritación cutánea.
H317	Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
H318	Provoca lesiones oculares graves.
H319	Provoca irritación ocular grave.
H330	Mortal en caso de inhalación.
H335	Puede irritar las vías respiratorias.
H361fd	Se sospecha que puede perjudicar la fertilidad. Se sospecha que puede dañar el feto.
H400	Muy tóxico para los organismos acuáticos.
H410	Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos duraderos.
H412	Nocivo para los organismos acuáticos, con efectos duraderos.

Abreviaturas y acrónimos

ADN	Acuerdo Europeo sobre el Transporte Internacional de Mercancías Peligrosas por Vía Navegable
ADR	Acuerdo Europeo sobre el Transporte Internacional de Mercancías Peligrosas por Carretera
CAS-Nr.	Número del Chemical Abstracts Service
CEx	Concentración efectiva de x%
CIx	Concentración de inhibición de x%
CLx	Concentración letal de x%
Conc.	Concentración
DLx	Dosis letal de x%
EINECS	Inventario Europeo de Sustancias Comerciales Existentes
ELINCS	Lista Europea de Sustancias Químicas Notificadas
EN/NE	Norma Europea
ETA	Estimación de la toxicidad aguda
EU/UE	Unión Europea
IATA	International Air Transport Association: Asociación de Transporte Aéreo Internacional
IBC	International Code for the Construction and Equipment of Ships Carrying Dangerous Chemicals in Bulk (IBC Code) - Código internacional para la construcción y el equipo de buques que transporten productos químicos peligrosos a granel (Código CIQ)
IMDG	International Maritime Dangerous Goods: Código Marítimo Internacional de Mercancías Peligrosas
LOEC/LOEL	Menor concentración/nivel con efecto observado
MARPOL	MARPOL: International Convention for the prevention of marine pollution from ships: Convenio internacional para prevenir la contaminación por los buques
MPT	Media ponderada en el tiempo
N.O.S./N.E.P	Not otherwise specified / No especificado en otra parte
NOEC/NOEL	Concentración/nivel sin efecto observable
No. CE	Número de la Comunidad Europea
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
RID	Reglamento relativo al Transporte Internacional de Mercancías Peligrosas por Ferrocarril
UN	Naciones Unidas

La información contenida en esta Ficha de Datos de Seguridad es conforme a las disposiciones del Reglamento (UE) 1907/2006 y el Reglamento (UE) 2020/878 que modifica el Reglamento (UE) 1907/2006 (y posteriores enmiendas). Esta ficha de datos de seguridad complementa las instrucciones técnicas para el usuario, pero no las reemplaza. Los datos que contiene están basados en el conocimiento disponible sobre el producto referido en la fecha de revisión indicada. Se advierte encarecidamente a los usuarios de los posibles riesgos que supone usar un producto con propósitos distintos a aquellos para los que ha sido creado. La información proporcionada es conforme a las disposiciones reglamentarias comunitarias en vigor. Se requiere de los destinatarios de esta ficha que observen cualquier requisito reglamentario nacional adicional.

Razon para la revisión: Ficha de datos de seguridad según el Reglamento (CE) nº 2020/878. Comprobado y revisado a efectos editoriales debido a ajustes según el actual Anexo II del reglamento REACH.

Los cambios desde la última versión serán destacados en el margen. Esta versión reemplaza todas las versiones anteriores.