

**Determinación de los tiempos de espera de Deltametrina (DTM)
luego del tratamiento de bovinos y ovinos con Butox**

Dr. Karlheinrich Schmid

14 de diciembre de 2000

Traducción del documento:

“Expert Opinion – Determination of withdrawal periods of Deltamethrin after treatment of cattle and sheep with Butox”.

Dr. Karlheunrich Schmid

Intervet International

Animal Health Reserarch and Development

Industriepark Höchst Buidg. H 813

D-65926 Frankfurt

December 14, 2000

Contenidos

1. Introducción

2. Estudios de depleción de residuos

2.1. Residuos de Deltametrina (DTM) en tejidos bovinos (estudio V-0193-0007)

2.2. Residuos de Deltametrina (DTM) en leche bovina (estudio V-0193-0012)

2.3. Residuos de Deltametrina (DTM) en tejidos ovinos (estudio V-0193-0056)

2.4. Calidad de los estudios de depleción de Deltametrina (DTM)

3. Determinación de los períodos de retiro para Butox 50

3.1. Tejidos comestibles bovinos

3.2. Leche bovina

3.3. Tejidos comestibles ovinos

4. Conclusión

5. Anexo 1

6. Informes internacionales

1. Introducción

La Deltametrina (98% isómero cis) es un insecticida y acaricida piretroide tipo II. La marca Butox esta aprobada para uso tópico para la prevención y tratamiento de garrapatas, moscas, piojos y sarna en bovinos y ovinos.

Este informe tiene como objetivo establecer los períodos de retiro de tejidos comestibles bovinos y ovinos y la leche de vaca en base a estudios de depleción de los residuos relevantes, y los límites máximos de residuos de acuerdo a lo establecido por el Comité para Productos Medicinales Veterinarios (CVMP) (EMA/MRL/530/98-Rev.5: Deltamethrin Summary Report of the CVMP, 14.04.1999):

Residuo marcador	Especie animal	Tejido estudio	Límite Máximo de Residuos
Cis – Deltamethrin	Bovino	Músculo	10 µg/kg
		Grasa	50 µg/kg
		Hígado	10 µg/kg
		Riñón	10 µg/kg
		Leche	20 µg/kg
	Ovino	Músculo	10 µg/kg
		Grasa	50 µg/kg
		Hígado	10 µg/kg
Riñón		10 µg/kg	

2. Estudios de depleción de residuos

2.1. Residuos de Deltametrina (DTM) en tejidos bovinos

Estudio V-0193-007: residuos de DTM en tejidos bovinos después de la administración por aspersión de Butox 50

24 vaquillonas con 169 – 231 kg peso vivo fueron tratadas por aspersión 2 veces con intervalos de 10 días con Butox 50 a la concentración de 1 mL/L agua. Un volumen de 4 L de la emulsión se aplicó por aspersión en toda la superficie corporal mediante el uso de equipo (presión de 5 bar) hasta alcanzar la saturación total de la piel. Grupos de 4 animales fueron sacrificados a 12, 24 y 48 horas y 4, 7 y 14 días después de la segunda aplicación. Se determinaron los residuos de DTM (cromatografía por espectrometría de masa) en muestras de músculos, hígado y riñón tomados a las 12, 24 y 48 horas después de la segunda administración y en muestras de grasa subcutánea tomadas en todos los momentos de la faena.

No se encontraron concentraciones por encima de los límites de detección (LOQ, Limits Of Quantification) en músculo, grasa subcutánea, hígado y riñón en ninguno de los animales sacrificados.

2.2. Residuos de Deltametrina (DTM) en leche bovina

Estudio V-0193-0012: residuos de DTM en leche de vacas lecheras después de la administración por aspersión de Butox 50

4 vacas de baja producción y 4 vacas de alta producción entre 462 – 690 kg de peso vivo fueron tratadas por aspersión 2 veces con intervalos de 10 días con Butox 50 a la concentración de 1 mL/L agua. Un volumen de 4 L de la emulsión se aplicó por aspersión en toda la superficie corporal mediante el uso de equipo (presión de 5 bar) hasta alcanzar la saturación total de la piel. Se determinaron los residuos de DTM (cromatografía por espectrometría de masa) en muestras de leche tomadas en 4 ordeños sucesivos luego de la segunda administración de Butox 50.

No se encontraron concentraciones por encima de los límites de detección (LOQ, Limits Of Quantification) en las muestras de leche investigadas.

2.3. Residuos de Deltametrina (DTM) en tejidos ovinos

Estudio V-0193-0056: residuos de DTM en tejidos ovinos después de la administración por aspersión de Butox 50

En este estudio 24 hembras Merino de 23 – 30 kg de peso vivo fueron tratadas por aspersión 2 veces con intervalos de 10 días con Butox 50 a la concentración de 1 mL/L agua. Un volumen de 3 L de la emulsión se aplicó por aspersión en toda la superficie corporal mediante el uso de equipo (presión de 5 bar) hasta alcanzar la saturación total de la piel. Se aplicó un volumen superior a efectos de lograr que la lana quedara totalmente mojada. Se sacrificaron grupos de 4 animales a las 12, 24 y 48 horas y a los 4, 7 y 14 días siguientes a la segunda administración. Se determinaron los residuos de DTM en muestras de músculo, hígado y riñón tomadas a las 12, 24 y 48 horas después del segundo tratamiento y en muestras de grasa subcutánea tomadas en los diferentes puntos del sacrificio.

No se encontraron concentraciones por encima de los límites de detección (LOQ, Limits Of Quantification) en músculo, hígado y riñón en ninguno de los animales sacrificados. En las muestras de grasa subcutánea se midieron esporádicamente en algunos animales concentraciones por encima de los Límites De Detección pero debajo de los Límites Máximos de Residuos (MRL, Maximum Residues Limits). En una oveja sacrificada 24

horas luego del tratamiento se encontraron valores ligeramente por encima del LMR.

Tiempo	Concentraciones DTM ($\mu\text{g}/\text{kg}$) en grasa subcutánea en ovejas			
12 h	< LDD	< LDD	34,00	< LDD
24 h	61,94 *	< LDD	< LDD	< LDD
48 h	< LDD	32,12	< LDD	68,85 *
4 d	29,95	< LDD	< LDD	31,37
7 d	< LDD	< LDD	< LDD	40,63
14 d	< LDD	< LDD	< LDD	48,17

* Encima del LMR ($50 \mu\text{g}/\text{kg}$)

2.4. Calidad de los estudios de depleción de Deltametrina /DTM) V-0193-0007, V-0193-0012 y V-0193-0056

Los estudios se realizaron para investigar los residuos de cis – deltametrina (DTM) en tejidos comestibles de bovino y ovino y en leche de vacas lecheras luego de la administración de Butox 50 a un elevado régimen de dosificación por medio de aspersion de 1 mL de Butox 50/L de agua dos veces con intervalos de 10 días de acuerdo a la recomendación para el tratamiento curativo de garrapatas, moscas, piojos y sarna en bovinos y ovinos. Mediante este régimen de dosificación de doble tratamiento los estudios de residuos de DTM fueron realizados en las peores circunstancias en términos de exposición de los animales a la DTM.

Los estudios fueron realizados de acuerdo a la Directiva del Consejo 81/852/EEC, el Volumen VI de las Reglas para los Productos Medicinales de la Comunidad Europea y el OECD Principios de Buenas Prácticas de Laboratorio (Directiva 87/18/EEC, Directiva 88/320/EEC).

El método analítico (cromatografía por espectrometría de masa) ha sido validado previamente (A. Renoux y P Blain – Violeau, 2000) en términos de linealidad, recuperación, repetibilidad, reproductibilidad, Límite de Cuantificación, especificidad y estabilidad de largo plazo. Los Límites de Cuantificación fueron establecidos en $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ para músculo, hígado y riñón; $25 \mu\text{g}/\text{kg}$ para grasa y $10 \mu\text{g}/\text{L}$ para leche, el cual es la mitad de los respectivos Límites Máximos de Residuos y por lo tanto suficientemente sensibles para detectar concentraciones de DTM por debajo de los respectivos LMR.

3. Determinación de los períodos de retiro para Butox 50

3.1. Tejidos comestibles bovinos (estudio V-0193-0007)

Las concentraciones de Deltametrina (DTM) establecidas en el estudio V-0193-0007 estuvieron debajo del Límite de Detección en todos los tejidos de todos los animales investigados.

De acuerdo a lo establecido por la EMEA en la guía “Aproximación hacia la Harmonización de los tiempos de retiro” (“Approach towards Harmonisation of Withdrawal Periods” EMEA/CVMP/036/95) no es posible utilizar métodos estadísticos cuando todos los valores están debajo del Límite de Detección; por lo tanto se ha considerado un método alternativo para estimar los períodos de retiro.

Como las concentraciones de DTM en tejidos comestibles estuvieron por debajo de los respectivos LMR, e incluso de los respectivos Límites de Detección a lo largo de todo el estudio y en todos los puntos considerados (grasa: 12, 24, 48 horas y 4, 7 y 14 días después de la segunda administración; músculo, hígado y riñón: 12, 24 y 48 horas luego de la segunda administración), puede concluirse con una alta probabilidad que el tratamiento de bovinos con Butox con el régimen de dosificación recomendado no produce residuos de DTM cuantificables en los tejidos comestibles.

Por lo tanto, se establece un tiempo de espera igual a 0 para los tejidos comestibles de bovinos luego del tratamiento con Butox 50

3.2. Leche bovina (estudio V-0193-0012)

Las concentraciones de DTM determinadas en el estudio V-0193-0012 estuvieron debajo de los Límites de Detección (10 µg/L) en todas las muestras de leche tomadas hasta 4 ordeños consecutivos luego del segundo tratamiento con Butox 50.

De acuerdo a lo establecido por la EMEA en la guía “Aproximación hacia la Harmonización de los tiempos de retiro” (“Approach towards Harmonisation of Withdrawal Periods” EMEA/CVMP/036/95) no es posible utilizar métodos estadísticos cuando todos los valores están debajo del Límite de Detección; por lo tanto se ha considerado un método alternativo para estimar los períodos de retiro.

Como las concentraciones de DTM en leche estuvieron por debajo de los respectivos LMR, e incluso debajo de los respectivos Límites de Detección lo largo de todo el estudio y en todos los puntos considerados (ordeños a 12, 24, 36 y 48 horas después de la segunda administración), puede concluirse con una alta probabilidad que el tratamiento de vacas lecheras con Butox 50 con el régimen de dosificación recomendado no produce residuos de DTM cuantificables en la leche.

Por lo tanto, se establece un tiempo de espera igual a 0 para la leche de vacas lecheras luego del tratamiento con Butox 50

3.3. Tejidos comestibles ovinos (estudio V-0193-0056)

Las concentraciones de Deltametrina (DTM) establecidas en el estudio V-0193-0056 estuvieron debajo del Límite de Detección en todos los tejidos de todos los animales investigados.

Se midieron concentraciones por encima del Límite de Detección (25 µg/kg) pero menores del Límite Máximo de Residuos (50 µg/kg) en la grasa subcutánea 12 horas (1 animal: 34 µg/kg), 48 horas (1 animal: 32 µg/kg), 4 días (2 animales: 30 y 31 µg/kg), 7 días (1 animal: 41 µg/kg) y 14 días luego de tratamiento (1 animal: 48 µg/kg). Se determinaron valores por encima del LMR en dos ocasiones: 24 horas (1 animal: 62 µg/kg) y 48 horas luego del tratamiento (1 animal: 69 µg/kg).

El uso de modelos estadísticos como los recomendados por la EMEA en la guía “Aproximación hacia la Harmonización de los tiempos de retiro” (“Approach towards Harmonisation of Withdrawal Periods” EMEA/CVMP/036/95) no es posible porque la mayoría de los valores están por debajo del Límite de Detección.

Como alternativa se toman como períodos de espera el momento en el cual las concentraciones de residuos en todos los tejidos de todos los animales esta por debajo de los LMR, el cual es a los 4 días luego del tratamiento.

La ingesta diaria de DTM fue calculada sobre la base de los residuos medidos en el estudio V-0193-0056 y asumiendo un consumo diario de 300 g de músculo, 100 g de hígado, 50 g de riñón y 50 g de grasa. Los resultados muestran claramente que en todos los puntos evaluados la ingesta diaria de DTM esta muy por debajo de la Ingesta Diaria Admisible (IDA) de 240 µg, lo cual destaca la seguridad de los tejidos comestibles de ovinos tratados con Butox 50 para consumo humano.

Tiempo	Cálculo de Ingesta diaria de DTM (μg)*	%de Ingesta Diaria Admisible (IDS)**
12 h	3,61	1,50
24 h	3,96	1,65
48 h	3,76	1,57
4 d	3,64	1,52
7 d	3,69	1,54
14 d	3,79	1,58

* Total de DTM (μg) ingerida por grasa, músculo, hígado y riñón

** IDA = 240 μg de acuerdo a EMEA/MRL/530/98-Rev. 5: Deltamethrin Summary Report of the CVMP, 14.04.1999

Teniendo en cuenta que en el estudio V-0193-0056 las concentraciones de DTM en las muestras de grasa de todos los animales estuvieron por debajo de los LMR a los 4 días y la ingesta diaria calculada de DTM estuvo muy por debajo de la IDA en todos los momentos del estudio, se recomienda un período de retiro de 4 días para los tejidos comestibles ovinos luego del tratamiento con Butox 50.

4. Conclusión

Los estudios de depleción de residuos de Butox (250 ppm DTM/L emulsión por aspersión) en tejidos bovinos y ovinos y en leche bovina realizados de acuerdo a los lineamientos y principios de las Buenas Practicas de Laboratorio permiten establecer las siguientes recomendaciones para los tiempos de espera de Butox:

Bovinos	Tejidos comestibles (músculos, hígado, riñón, grasa)	0 días
	Leche	0 días
Ovinos	Tejidos comestibles (músculos, hígado, riñón, grasa)	4 días

5. Anexo 1

Cálculo de la ingesta diaria de Deltametrina basado en los estudios de residuos V-0193-0056 y de un consumo diario de 300 g de músculo, 100 g de hígado, 50 g de riñón y 50 g de grasa (para calcular los valores por debajo de los Límites de Detección se estableció 5 µg/kg para músculo, hígado y riñón y 25 µg/kg para grasa)

Tiempo	Tejido	Concentraciones de DTM (µg/kg)					Ingesta Diaria (µg/kg)	Total Ingesta Diaria (µg/kg)	% de la Ingesta Diaria Admisible*
		Valores individuales				Media			
12 h	Grasa	25,00	25,00	34,00	25,00	27,25	1,36	3,61	1,50
	Músculo	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	1,5		
	Hígado	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	0,5		
	Riñón	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	0,25		
24 h	Grasa	61,94	25,00	25,00	25,00	34,23	1,71	3,96	1,65
	Músculo	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	1,5		
	Hígado	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	0,5		
	Riñón	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	0,25		
48 h	Grasa	25,00	32,12	25,00	68,85	30,19	1,51	3,76	1,57
	Músculo	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	1,5		
	Hígado	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	0,5		
	Riñón	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	0,25		
4 d	Grasa	29,95	25,00	25,00	31,37	27,83	1,39	3,64	1,52
	Músculo	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	1,5		
	Hígado	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	0,5		
	Riñón	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	0,25		
7 d	Grasa	25,00	25,00	25,00	40,63	28,91	1,44	3,69	1,54
	Músculo	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	1,5		
	Hígado	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	0,5		
	Riñón	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	0,25		
14 d	Grasa	25,00	25,00	25,00	48,17	30,79	1,54	3,79	1,58
	Músculo	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	1,5		
	Hígado	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	0,5		
	Riñón	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	0,25		

* IDA = 240 µg de acuerdo a EMEA/MRL/530/98-Rev. 5: Deltamethrin Summary Report of the CVMP, 14.04.1999

6. Intervet Informes Internacionales

V-0193-0007

K Schmid: Investigation of residues of Deltamethrin in edible tissues of cattle following spraywash – administration of Butox at the recommended concentration of 1 mL Butox/50 L water (November 07, 2000)

V-0193-0012

K Schmid: Investigation of residues of Deltamethrin in the milk of dairy cows following spraywash – administration of Butox at the recommended concentration of 1 mL Butox/50 L water (November 14, 2000)

V-0193-0056

K Schmid: Investigation of residues of Deltamethrin in edible tissues of sheep following spraywash – administration of Butox at the recommended concentration of 1 mL Butox/50 L water (November 21, 2000)

A. Renoux and P. Blain – Violeau

Validation of a GC/KS Assay for the Determination of Cis - Deltamethrin in Bovine and Ovine (November 17, 2000)