

# BENOMILO

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL BENOMILO

DLEP 102

2016

VLA-ED<sup>®</sup>: 1 mg/m<sup>3</sup>

VLA-EC<sup>®</sup>: -

Notación: Sen

Sinónimos: Benlate<sup>®</sup>; Metil-1-(butilcarbamoil)-2-bencimidazol-carbamato

Nº CAS: 17804-35-2

Nº CE: 241-775-7

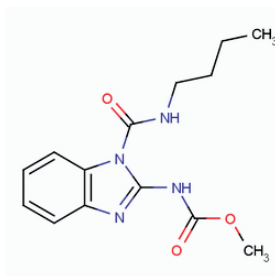
### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El benomilo es un sólido blanco cristalino con un ligero olor acre.

Peso molecular: 290,32

Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Fórmula estructural:



**Solubilidad:** a 25 °C: 18g/kg en acetona; 94 g/kg en cloroformo; 53 g/kg en dimetilformamida; 4 g/kg en etanol; 0,4 g/kg en heptano; 10 g/kg en xileno. A 20°C; 3,8 ppm en agua.

**Punto de fusión:** se descompone sin fundir por encima de 140°C

**Presión de vapor:** 4,9 x 10<sup>-10</sup> kPa a 25 °C

**Producto de descomposición:** en disolución acuosa se descompone a metil N-(2-bencimidazolil) carbamato y al derivado etílico análogo.

## USOS MÁS FRECUENTES

El benomilo ha sido, durante muchos años, el ingrediente activo de numerosos fungicidas de tipo sistémico, como el Benlate<sup>®</sup>, desarrollado por Dupont en 1968 y usado mayoritariamente como fungicida post-cosecha en el almacenamiento de algunas frutas. Fue excluido formalmente del Anexo I de la Directiva 91/414/CEE relativa a la comercialización de productos fitosanitarios, por lo que no ha pasado a formar parte del Anexo I del Reglamento (CE) n° 1107/2009 relativo también a la comercialización de productos fitosanitarios. El benomilo también se ha usado en la industria textil y en la fabricación de pigmentos de pintura.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

### Absorción, distribución, metabolismo y eliminación

En estudios con animales de laboratorio se vio que la absorción por vía inhalatoria y por vía oral es alta, sin embargo, por vía dérmica la absorción es baja.

Su metabolización es rápida y los metabolitos se excretan en la orina. La excreción en las heces es una ruta secundaria. El principal metabolito que se produce es metil 5-hidroxi-2-benzimidazol carbamato, que se encuentra en la orina conjugado con ácido glucurónico o con sulfato.

## ESTUDIOS EN ANIMALES

### Toxicidad aguda

El benomilo presenta una baja toxicidad aguda, ya que solo a altas dosis resulta letal. Así, la DL<sub>50</sub> para ratas está cercana a los 10.000 mg/kg, mientras que en ratones resulta ser de 5.600 mg/kg. Por inhalación se observaron valores de CL<sub>50</sub> de 4.000 mg/m<sup>3</sup> en ratas para 4 horas de exposición.

Desde el punto de vista de la toxicidad aguda, se estableció un NOEL para 4 horas de inhalación de 200 mg/m<sup>3</sup> en ratas y de 650 mg/m<sup>3</sup> en perros.

### Toxicidad subcrónica

En ratas alimentadas con benomilo a dosis de 300, 600 y 1.000 mg/kg, después de 32 días se observa disminución del peso corporal medio y disminución en la ingesta a dosis de 600 mg/kg y superiores.

En un estudio en ratas expuestas por vía inhalatoria, 6h/día, 5 días/semana durante 60 días, a 1, 10, 50 y 200 mg/m<sup>3</sup>, se observó degeneración del epitelio olfativo, disminución del peso corporal medio y disminución en la ingesta. El NOEL obtenido fue de 10 mg/m<sup>3</sup> en ratas macho y de 50 mg/m<sup>3</sup> en ratas hembra.

### Toxicidad crónica

Ratones alimentados con benomilo a niveles mayores de 500 ppm desarrollaron un incremento en el peso del hígado, un aumento en los niveles de enzimas hepáticas y la aparición de tumores benignos. Los pasos críticos incluyen hepatotoxicidad, aumento del peso del hígado, proliferación celular,

hipertrofia y la eventual progresión a la neoplasia.

### **Carcinogenicidad**

En un estudio a dos años con varios grupos de ratones alimentados con benomilo a dosis respectivas de 0, 500, 1.500 y 5.000 mg/kg, se observó que la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos se incrementó en cada grupo de forma significativa a medida que la dosis de benomilo iba siendo mayor.

### **Genotoxicidad**

Una revisión del año 2002 de la EPA puso en evidencia que había una clara evidencia en la relación dosis-respuesta entre la exposición a benomilo y su metabolito, carbendacima, en el desarrollo de aneuploidías.

### **Toxicidad para la reproducción**

En un estudio con ratas preñadas alimentadas con comida conteniendo hasta 500 ppm de benomilo, no se observaron anomalías en el embarazo ni en el desarrollo de los embriones. Sin embargo, varios estudios han demostrado que, cuando el benomilo se suministra mediante alimentación forzada a ratas Wistar preñadas, se produce un aumento significativo de malformaciones craneoencefálicas en los fetos.

En un estudio con ratas, mediante administración por vía inhalatoria, se observó a nivel histológico, una reducción de la actividad espermática en algunos animales expuestos. El NOEL para una exposición de 4 horas fue establecido en más de 200 mg/m<sup>3</sup>,

mientras que el LOEL quedó fijado en 820 mg/m<sup>3</sup>.

### **ESTUDIOS EN HUMANOS**

El benomilo tiene un carácter irritante bastante menor que el de sus formulaciones. Así, tanto las irritaciones oculares como las dermatitis documentadas en trabajadores expuestos han sido atribuidas a las sustancias que acompañaban al benomilo.

Por lo que respecta a los efectos sensibilizantes, tres pacientes voluntarios desarrollaron reacciones de sensibilización tras la aplicación de parches en la piel conteniendo un 1% de benomilo. También, en una población de 227 trabajadores de una plantación de bananas en Panamá, se detectó la existencia de sensibilización en tres de ellos. Se han detectado asimismo casos de dermatitis en un conjunto de mujeres japonesas que trabajaban en invernaderos donde el benomilo había sido aplicado.

En un estudio de casos-control realizado en Costa Rica, se observó una relación clara entre la exposición a plaguicidas de los progenitores, entre ellos al benomilo, y el desarrollo de leucemia en su descendientes.

Finalmente hay que indicar que estudios que se han llevado a cabo en distintos países como Nueva Zelanda, Australia, Inglaterra y Estados Unidos sobre recién nacidos, en áreas en las que se había utilizado benomilo, han arrojado resultados preocupantes, como por ejemplo casos de anoftalmia (nacidos sin ojos).

## RECOMENDACIÓN

El VLA-ED<sup>®</sup> de 1 mg/m<sup>3</sup>, a pesar de su baja toxicidad aguda, se ha establecido para proteger de los riesgos potenciales hepáticos, genotóxicos y tóxicos para la reproducción. Se recomienda la notación Sen para advertir de la posibilidad de sensibilización en determinados individuos.

No existen datos concluyentes para asignar la notación “vía dérmica”.

Aunque el benomilo no se utilice en España como fitosanitario, sí podría tener aplicación como colorante en la industria textil.

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

## BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 1330 Kemper Meadow Drive, Cincinnati, Ohio 45240, 513-742-2020. *Documentation of the TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup>* (Benomyl, 2008)

DFG (2006) Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area.

International Programme on Chemical Safety (IPCS): Benomyl, Environmental Health Criteria 148; 1993.

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc148.htm>

US National Library of Medicine (NLM). In: Hazardous Substances Data Bank. Toxicology Data Net Bank. Toxicology Data Network (TOXNET).

<http://toxnet.nlm.nih.gov/>