



Especificaciones de Plaguicidas y Equivalencia





Especificaciones de Plaguicidas y Equivalencia

© 2014, CropLife Latin America

Todos los derechos reservados. Este material no se puede reproducir por ningún medio sin previa autorización por escrito de CropLife Latin America.

Carretera a Santa Ana.
Frente a Price Smart de Escazú
Condominio Trilogía
Edificio 1, Oficina 112
Teléfono: (506) 2288 6772
www.croplifela.org

Diseño y diagramación:
www.lightformconcept.net

Impresión:
Panamericana Formas e Impresos S.A.





La presente obra pretende servir como referencia de conceptos técnicos relacionados con especificaciones y evaluación de equivalencia de productos fitosanitarios. No intenta presentar de forma exhaustiva los elementos existentes o futuros, al momento de su elaboración. El texto ha sido redactado con la esperanza de asistir al entendimiento del lector de los elementos más comunes en el espacio y tiempo de su preparación. Tanto el autor como el patrocinador de la publicación no pretenden hacer recomendaciones a autoridades regulatorias sobre requisitos específicos para normar el establecimiento de especificaciones ni la evaluación de la equivalencia de productos fitosanitarios. Ambos son conscientes de la libertad de los países para establecer los requisitos regulatorios para la evaluación y aprobación de comercialización de dichos productos.



Contenido

Presentación	8
Agradecimiento	9
I. Introducción	11
II. Formas de Plaguicidas	15
II.1. Ingrediente Activo Purificado (IAP)	15
II.2. Ingrediente Activo Grado Técnico (IAGT)	15
II.3. Producto Final o Formulado (PF)	16
III. Especificaciones	19
III.1. Propiedades requeridas para el establecimiento de Especificaciones del IAGT	22
III.1.a. Identidad y contenido de ingrediente activo	22
III.1.b. Propiedades físico-químicas del ingrediente activo	23
III.1.c. Bosquejo de la ruta de síntesis	24
III.1.d. Pureza y límites máximos de impurezas de manufactura	24
III.1.e. Compuestos agregados intencionalmente	25
III.1.f. Resúmenes toxicológicos	25
III.1.g. Otra información	25
III.2. Propiedades requeridas para el establecimiento de Especificaciones del PF	26
III.3. Métodos para las Especificaciones FAO/OMS	27
Métodos analíticos CIPAC	27
III.4. Especificaciones – Nuevo Procedimiento	27
IV. Equivalencia	29
IV.1. Concepto de Equivalencia	31
IV.2. Perfil de Referencia	32



IV.3. Información requerida para la evaluación de la Equivalencia	33
IV.4. Impurezas y Equivalencia	36
IV.4.a. Impurezas Significativas	36
IV.4.b. Impurezas Relevantes y el Criterio para establecerlas	36
IV.5. Determinación de la Equivalencia	39
IV.5.a. Enfoque FAO/OMS	39
IV.5.b. Enfoque SANCO	42
V. Registro Fitosanitario por Equivalencia	45
VI. Recomendaciones	49
VII. Bibliografía	53
VIII. Anexos	57
Anexo 1: Principales propiedades físicas de las formulaciones	59
Anexo 2: Niveles máximos de Impurezas Relevantes en Especificaciones FAO/OMS	68
Anexo 3: Esquema de evaluación y toma de decisiones en la perspectiva toxicológica	71
Anexo 4: Ejercicios de Equivalencia	72



Presentación

Plaguicidas, la clave una adecuada evaluación

Los plaguicidas o productos para la protección de cultivos son sustancias químicas diseñadas para el control de plagas, malezas y enfermedades ayudando a la producción de cosechas sanas y abundantes, a precios razonables. Para garantizar que su uso no significa un riesgo inaceptable para la salud o el ambiente, se hace una evaluación de datos científicos para determinar la calidad, seguridad y eficacia del producto.

Dicha valoración puede realizarse con un significativo número de estudios, que a la fecha son 180 estudios y requieren de casi 10 años en terminar. Sin embargo, la ciencia ha permitido el desarrollo de técnicas de evaluación que permiten comparar la calidad, seguridad y eficacia de otros fabricantes con un número menor de estudios. A ese proceso se le ha llamado determinación de equivalencias y, si es bien llevado a cabo, puede ser una eficiente herramienta de evaluación que no sacrifica la seguridad de usuarios, agricultores, consumidores y el medio ambiente.

En un mercado donde más del 75% de los plaguicidas a disposición de los agricultores tienen varios oferentes, guardar ese delicado equilibrio, puede hacer una diferencia significativa.

En la versión más reciente del Manual para el Desarrollo y Uso de las Especificaciones, la FAO y OMS incorporan criterios técnicos para determinar la equivalencia entre productos plaguicidas. Sin embargo, hoy tenemos el gusto de presentarles una herramienta complementaria para facilitar la comprensión de las especificaciones y la determinación de la equivalencia. Nuestro agradecimiento al autor, el Ingeniero Carlos Hidalgo, que nuevamente contribuye de forma desinteresada a ampliar el entendimiento de temas regulatorios en Latinoamérica. Este libro se suma a su anterior publicación, titulada "Registro Fitosanitario de Plaguicidas" editado y publicado en 2013.

Para ampliar su difusión, es un gusto anunciarles que las dos publicaciones se encuentran disponibles y pueden ser descargados desde www.croplifela.org.

José Perdomo

Presidente Ejecutivo CropLife Latin America



Agradecimiento



Mi profundo agradecimiento a colegas y compañeros que contribuyeron en la revisión del presente trabajo, cuyos valiosos aportes ayudaron a enriquecerlo.

Ellos son: John Dawson y Bernhard Johnen, miembros del Grupo de Expertos en Especificaciones de CropLife International; Ricardo Pancelli (BASF), Diego Castañeda (Dow AgroSciences) y Javier Fernández (CropLife Latin America).

Del Autor



El autor es Ingeniero Agrónomo de la Universidad de Costa Rica. Desde el año 1984 ha estado vinculado a la Industria de Productos Fitosanitarios, laborando para compañías como Bayer, Abonos Superior y Dow AgroSciences, donde ha liderado la función de Investigación & Desarrollo y la de Asuntos Regulatorios & Gobierno. Fue Director Ejecutivo y Presidente de la Junta Directiva de la Cámara Nacional de Insumos Agropecuarios. Actualmente es el líder para Latinoamérica de Asuntos de Ambiente, Salud y Seguridad de Dow AgroSciences. Preside el Comité Regulatorio de *CropLife Latin America* y es miembro, representando a Latinoamérica, en el *Regulatory Steering Committee* de *CropLife International*.





I. Introducción



I. Introducción

El desarrollo actual de un nuevo agroquímico con características adecuadas para el control de las plagas agrícolas, sin impactar inaceptablemente la salud y el ambiente, es una ardua labor que toma en promedio 9,8 años entre la primer síntesis y la entrada en el mercado, con un costo aproximado a los US\$ 256 millones (Phillips McDougall, 2010). Esta alta inversión tiene dos grandes componentes. El primero contempla la investigación química que lleva a la síntesis exitosa de la nueva molécula, con el afinamiento de los procesos de fabricación correspondientes. El segundo abarca los estudios necesarios para demostrar la eficacia sobre las plagas agrícolas que se pretenden controlar, así como su seguridad para la salud y el ambiente, al aplicarse de acuerdo a las recomendaciones de la etiqueta. Siendo dos componentes diferenciados que requieren cada uno por su lado altos niveles de inversión, cuentan actualmente en todos aquellos países que han suscrito los acuerdos ADPIC¹ de la Organización Mundial del Comercio (OMC), con regímenes específicos de protección a la propiedad intelectual. El primero, referido al producto en sí y su proceso de síntesis es protegido por el régimen de la Patente. El segundo, que tiene que ver con los estudios sobre el comportamiento del producto, tal como lo demandan las regulaciones para su registro y comercialización, es cubierto por

1 ADPIC: "Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio", que constituye el Anexo 1C de los Acuerdos del Acta Final en que se incorporaron los resultados de la Ronda de Uruguay (Acuerdo de Marrakech de 1994)



la protección a los Datos de Registro². Dicha protección es esencial a fin de incentivar el desarrollo de nuevos plaguicidas con perfiles deseados de eficacia y seguridad.

Los períodos de exclusividad o protección otorgados en ambos casos (Patentes y Datos de Registro), son limitados, por lo que una vez agotados los mismos, se abre la oportunidad para que productos genéricos que no cuenten con un paquete completo y propio para registro, puedan optar por la modalidad de registro conocida en inglés como "me too" (yo también), al soportarse en información técnica correspondiente a los productos originales. Para esto es necesario que dichos productos genéricos demuestren su equivalencia respecto a los originales, para asegurar que no poseen un riesgo mayor ni un beneficio menor.

El Manual para el Desarrollo y Uso de las Especificaciones de FAO³ y OMS⁴ (en adelante el Manual, siendo la versión actualizada la correspondiente a Noviembre de 2010, que es la que figura en la bibliografía de este documento), a partir de su 5ª edición de 1999, incorpora criterios técnicos para evaluar la equivalencia de especificaciones entre productos. Los mismos han servido de base a las autoridades regulatorias en diversos países del mundo, para establecer el registro fitosanitario de productos genéricos por equivalencia respecto a los productos originalmente registrados. La Dirección General para la Protección de la Salud y el Consumidor (DG SANCO por sus siglas comúnmente utilizadas) de la Comisión Europea, ha desarrollado también directrices técnicas en esa dirección.

El presente documento hace una descripción técnica sobre las especificaciones de plaguicidas y como están relacionadas con la eficacia biológica y la seguridad. Así mismo, explica los enfoques del Manual y SANCO⁵ sobre la evaluación de la equivalencia.

2 Datos de Registro: entiéndase a aquellos datos que se someten en un expediente de registro, que no constituyen información confidencial o secretos industriales.

3 FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

4 OMS: Organización Mundial de la Salud, de las Naciones Unidas

5 SANCO: Health & Consumer Protection Directorate General of the European Commission



II. Formas de Plaguicidas



II. Formas de Plaguicidas

Antes de entrar a definir las especificaciones de los plaguicidas, es necesario describir las diferentes formas en que se pueden encontrar estos productos, a saber: Ingrediente Activo Purificado (IAP), Ingrediente Activo Grado Técnico (IAGT), y Producto Final o Formulado (PF).

II.1. Ingrediente Activo Purificado (IAP)

El IAP resulta de la purificación a nivel de laboratorio de un material proveniente de la síntesis (conocido como Ingrediente Activo Grado Técnico); tiene generalmente una pureza mayor a 99 % de ingrediente activo, aunque puede ser menor para algunas sustancias como por ejemplo productos obtenidos por fermentación. Se utiliza para ciertos estudios físico-químicos en los cuales se evalúa solubilidad, coeficiente partición octanol / agua, presión de vapor, entre otros. No es posible encontrar esta categoría a nivel comercial debido al alto costo que implica su producción, además de lo impráctico que sería su aplicación en el campo. Los estándares analíticos de sustancias activas son también usualmente IAP's.

II.2. Ingrediente Activo Grado Técnico (IAGT)

Se puede encontrar en forma de Material Técnico (TC) o Concentrado Técnico (TK), y es el material resultante del proceso de síntesis, que contiene al ingrediente activo junto con algunas impurezas asociadas. La diferencia entre el TC y



el TK, es que el primero puede contener pequeñas cantidades de aditivos necesarios (ej. estabilizantes), mientras que el segundo además de dichos aditivos necesarios, puede contener diluyentes apropiados. Éste último (TK) está más asociado con el material para uso en manufactura (preparación de formulaciones).

Con este tipo de material (usualmente el tipo TC) se llevan a cabo los estudios de comportamiento (toxicología, ecotoxicología, destino ambiental, etc.) y de caracterización de algunas propiedades físico-químicas.

El IAGT (TC) tiene generalmente una pureza mayor a 90 % de ingrediente activo, pudiendo existir casos de pureza igual o mayor a 99 %. Para algunos productos naturales de fermentación la pureza del TC puede ser <90%.

II.3. Producto Final o Formulado (PF)

Normalmente los IAGT's no se encuentran en una forma o concentración que los haga adecuados para ser aplicados por los agricultores directamente en los cultivos. Por tanto es necesario desarrollar el Producto Final (PF), que permita su aplicación de manera efectiva y segura al tratar las plagas.

El plaguicida tipo PF es obtenido a partir de un IAGT (TC o TK), al formularlo y mezclarlo con los aditivos de formulación o coadyuvantes, más solventes o diluyentes, inertes, estabilizantes, etc.



III. Especificaciones



III. Especificaciones

En términos generales, cuando hablamos de especificaciones, nos referimos a aquella serie de características que tiene un producto determinado, y que guardan relación con su desempeño para el fin que fue diseñado y con aspectos de seguridad. Esto aplica para productos tan variados como pueden ser un electrodoméstico, un vehículo, o un plaguicida, por citar sólo algunos ejemplos.

Cuando nos referimos a plaguicidas, las especificaciones serán aquellas propiedades físicas y químicas que influyen en el efecto contra las plagas, y en la magnitud del riesgo que pudieran tener sobre la salud de las personas, los animales y el ambiente en general. Dichas propiedades están enmarcadas en lo que podríamos llamar el perfil del producto: perfil físico-químico, toxicológico, eco-toxicológico y de destino ambiental. El norte de la Industria de Investigación y Desarrollo (I&D) de agroquímicos es desarrollar productos con perfiles cada vez más favorables; es decir, con especificaciones tales que logren una alta efectividad contra las plagas agrícolas y un mínimo o nulo impacto en la salud y el ambiente.

Desarrollar productos con perfiles adecuados es imprescindible para que la industria logre obtener las licencias de comercialización (registros fitosanitarios) que otorgan las entidades regulatorias alrededor del mundo, que establecen requerimientos cada vez más rigurosos en cuanto a eficacia y seguridad.

Es común en la industria de I&D principalmente, después de logrados los registros fitosanitarios en diversos países del



mundo, proponer las especificaciones de sus productos al grupo de expertos en especificaciones de la FAO/OMS (denominado JMPS: "Joint Meeting on Pesticides Specifications"), el cual después de evaluar la información técnica sometida, reconoce la calidad de los productos, proponiéndolos como modelo de lo que es un buen producto. Dicho reconocimiento no es un requisito para comercialización, por tratarse de productos ya registrados y porque no es la FAO/OMS una entidad regulatoria que expida licencias. Sin embargo, al avalar y publicar la FAO/OMS las especificaciones de dichos productos, los reconocen como estándares de calidad en el mercado internacional.

La FAO ha venido publicando desde el año 1971, lo que hoy se titula el "Manual para el Desarrollo y Uso de las Especificaciones FAO y OMS", el cual es una guía sobre las características a ser evaluadas y que están relacionadas con la eficacia y seguridad. Indica además qué información técnica es requerida para evaluar dichas características, así como los parámetros deseados para cada una de ellas. De esta manera, el Manual es el marco sobre el cual el JMPS evalúa las especificaciones de aquellos plaguicidas sometidos por los fabricantes. Sirve a la vez para que los fabricantes preparen el paquete de información técnica a someter al JMPS para el establecimiento de especificaciones FAO/OMS de sus productos.

La información con la cual el JMPS desarrolla las especificaciones es suplida por los fabricantes, quienes son en primera instancia los que proponen dichas especificaciones en base a los diversos estudios que realizan para la caracterización en los aspectos físico-químicos y de seguridad (toxicología, ecotoxicología, destino ambiental, etc.) de los plaguicidas.

El JMPS desarrolla y publica especificaciones tanto de IAGT's como de PF's. Sin embargo, la metodología de equivalencia que propone está enfocada a los IAGT's principalmente.

III.1. Propiedades requeridas para el establecimiento de Especificaciones del IAGT

En esta sección se indica la información citada en el Manual como necesaria para establecer las especificaciones iniciales de los IAGT's.

III.1.a. Identidad y contenido de ingrediente activo

- Nombre común aceptado por ISO (*International Organization for Standardization*) o su estatus si está en proceso y no aceptado aún. Opcionalmente, el nombre INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*) cuando aplique.
- Cualquier otro nombre común o sinónimo.
- Nombre químico según IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) y CA (*Chemical Abstracts*)



- Número CAS (*Chemical Abstracts Service*). Además, cuando aplique, para cada isómero o la mezcla de isómeros.
- Número CIPAC (*Collaborative International Pesticides Analytical Council*).
- Fórmula estructural (incluyendo la estereoquímica de los isómeros activos, si aplica y son conocidos).
- Composición isomérica, cuando aplique.
- Fórmula molecular.
- Masa molecular relativa.
- Contenido mínimo de ingrediente activo (TC's). El rango de concentración mínima y máxima de ingrediente activo (TK's).
- Contenido máximo de cualquier impureza relevante (ver definición de Impureza Relevante en la sección IV.4.B.).
- Cuando aplique, el rango de límites de cualquier aditivo importante para la estabilidad del ingrediente activo.

III.1.b. Propiedades físico-químicas del ingrediente activo

- Cuando el ingrediente activo es una mezcla de diastereoisómeros, se debe presentar la data físico-química para cada diastereoisómero, si está disponible. Cuando la fracción biológicamente activa se forma a partir del ingrediente activo, la data físico-química de dicha fracción debe ser presentada, de estar disponible.
- Estudios y sus datos correspondientes al ingrediente activo puro (equivalente en pureza a la de estándar analítico), para las siguientes propiedades:
 - » Presión de vapor.
 - » Punto de fusión.
 - » Temperatura de descomposición.
 - » Solubilidad en agua.
 - » Coeficiente partición Octanol : Agua.
 - » Características de disociación, cuando aplique.
 - » Hidrólisis, fotólisis y otras características de degradación.
- Estudios y sus datos para el IAGT se requieren para la siguiente propiedad:
 - » Punto de fusión (para ingredientes activos que son sólidos por encima de 0 °C).
- Estudios y sus datos para solubilidad en solventes orgánicos a temperatura ambiente se requiere para el ingrediente activo puro o el IAGT.



III.1.c. Bosquejo de la ruta de síntesis

- El bosquejo de la ruta de síntesis del IAGT con un resumen de las condiciones y procesos empleados. Esta información es considerada confidencial. A diferencia de los dos regímenes de protección antes mencionados (Patentes y Datos de Registro), que poseen lapsos limitados, la información relativa a procesos de manufactura y análisis de multi-batches, es clasificada como Confidencial y su período de protección de los datos nunca expira.

III.1.d. Pureza y límites máximos de impurezas de manufactura

- Se debe declarar el límite mínimo de pureza de los TC's y el rango de límites mínimo y máximo de los TK's. Estos límites se basan en los estudios de multi-batches (5 batches como mínimo), llevados a cabo en muestras **representativas** de manufactura.
- **Límites máximos de impurezas de manufactura** presentes a o sobre 1 g/kg, soportado con **datos de al menos cinco lotes** representativos de síntesis. Si los batches son recientes, se requiere que los estudios sean conducidos bajo GLP (Del inglés: "Good Laboratory Practices"). Esta información es confidencial. Si el proceso de manufactura es conducido en más de un sitio, la información de los cinco lotes debe provenir de al menos dos de los sitios, que representen rangos típicos de impurezas. La base de los límites de manufactura debe ser explicada (por ejemplo: niveles máximos encontrados en la práctica o, el valor promedio más 3 veces la desviación estándar encontrada en la práctica, etc.). Las impurezas relevantes reportadas presentes a o sobre 1 g/kg deben ser identificadas. Típicamente, la fracción no identificada y/o cuantificada en el TC/TK, no debe exceder 20 g/kg (información confidencial excepto los límites especificados de impurezas relevantes).
- **Límites máximos de manufactura de impurezas reportadas como relevantes a niveles < 1 g/kg.** Los límites máximos para estas impurezas deben también soportarse con datos de al menos cinco lotes representativos de síntesis, y se debe explicar la base para los límites reportados (información confidencial).
- **Información sobre las impurezas relevantes**, explicando los efectos observados (por ejemplo, efectos toxicológicos, o efectos en la estabilidad del ingrediente activo). Esta información debe ser acompañada con los límites establecidos por el JMPS de la FAO/OMS y/o autoridades de registro, identificando la autoridad responsable de dichos establecimientos.
- Los métodos de análisis de pureza del ingrediente activo deben ser probados a través de un proceso de validación inter-laboratorio. Los métodos de análisis de impurezas relevantes son también normalmente suplidos, después de haber pasado un proceso de revisión por pares ("peer review"). Ma-



por información sobre el proceso de validación de métodos requerido por JMPS se puede encontrar en la sección de métodos de CIPAC. Es importante recalcar que JMPS no publicará ninguna especificación si antes los métodos analíticos no pasaron por dicho proceso de validación inter-laboratorio y revisión por pares.

- La información sobre pureza mínima de ingrediente activo y límites máximos de impurezas relevantes, así como los métodos validados inter-laboratorio para su evaluación, son considerados como información pública y por tanto disponible en los sitios web de FAO y OMS, junto a las especificaciones publicadas.

III.1.e. Compuestos agregados intencionalmente

- Identificación y contenido nominal (en g/kg) de aquellos compuestos que se agregan intencionalmente a los IAGT's, ya sea tipo TC o TK. Esta información es considerada confidencial. Para aquellos aditivos de importancia en la estabilidad del IAGT, se debe suministrar información sobre el rango de tolerancia de límites máximo y mínimo, acompañado de los métodos analíticos apropiados.

III.1.f. Resúmenes toxicológicos

- Perfil toxicológico del TC/TK basado en toxicidad aguda oral, dermal e inhalatoria; irritación cutánea y ocular, y sensibilización cutánea.
- Perfil toxicológico del TC/TK, basado en administración repetida (desde sub-agudo a crónico) y estudios tales como:
 - » Toxicidad reproductiva y del desarrollo (teratogénesis), genotoxicidad, carcinogenicidad, etc.
- Perfil ecotoxicológico del TC/TK, basado en toxicidad a organismos acuáticos y terrestres (ejemplos: peces, *Daphnia*, algas, aves, abejas), apropiado al patrón de uso, e información de persistencia.

III.1.g. Otra información

- Clasificación toxicológica por peligrosidad de la OMS.
- Referencias de evaluaciones toxicológicas, ecotoxicológicas y de destino ambiental realizadas por la JMPR (Joint Meeting on Pesticide Residues de la FAO/OMS), cuando existan. La data toxicológica y ecotoxicológica suplida a JMPS para evaluación, debe estar referenciada a los datos del análisis de los lotes de los materiales técnicos utilizados en dichos estudios.
- Resumen de donde los IAGT's y PF's están aprobados en las distintas geografías alrededor del mundo.



- Carta de acceso permitiendo a JMPS para confirmar con las autoridades regulatorias de un Estado Miembro apropiado, que el análisis confidencial de los baches y la especificación propuesta, es congruente con la aprobación en dicho Estado Miembro.

III.2. Propiedades requeridas para el establecimiento de Especificaciones del PF

Esta sección describe las principales características físicas y químicas solicitadas en el Manual, para la conformación de las especificaciones de las formulaciones.

- Tipo de formulación para la cual se pretende la especificación.
- Descripción breve y clara que pueda ser revisada por simple inspección.
- Identidad y contenido del ingrediente activo.
- Límites máximos de cualquier impureza relevante (puede incluso incluir, cuando sea apropiado, contenido de agua e insolubles).
- Los métodos de análisis para el contenido de ingrediente activo en el PF deben ser probados también a través de un proceso de validación inter-laboratorio. Los métodos de análisis de impurezas relevantes en PF's son también normalmente suplidos, después de haber pasado un proceso de revisión por pares ("peer review"). Mayor información sobre el proceso de validación de métodos requerido por JMPS se puede encontrar en la sección de métodos de CIPAC. Es importante recalcar que JMPS no publicará ninguna especificación si antes los métodos analíticos no pasaron por dicho proceso de validación inter-laboratorio y revisión por pares.
- Propiedades físicas a ser evaluadas en los distintos tipos de formulaciones, asociadas a características de seguridad y eficacia, que se pueden agrupar como sigue (en el Anexo 1 se hace una descripción detallada de las propiedades físicas de las formulaciones):
 - » (i) propiedades de densidad;
 - » (ii) propiedades de tensión superficial;
 - » (iii) propiedades de volatilización;
 - » (iv) propiedades granulométricas, de fragmentación y de adhesividad;
 - » (v) propiedades de dispersión;
 - » (vi) propiedades de flujo;
 - » (vii) propiedades de solución y disolución; y
 - » (viii) propiedades de estabilidad en almacenamiento.



III.3. Métodos para las Especificaciones FAO/OMS

Métodos analíticos CIPAC

Las especificaciones FAO/OMS no pueden completarse y publicarse hasta tanto estén disponibles las metodologías analíticas, validadas mediante pruebas colaborativas CIPAC⁶. JMPS también reconoce métodos evaluados inter-laboratorio por la AOAC⁷ Internacional.

Los métodos requeridos dependerán de la especificación, pero normalmente se incluirán los siguientes:

- » (i) Contenido de ingrediente activo del material técnico
- » (ii) Contenido de ingrediente activo para cada tipo de formulación
- » (iii) Métodos confirmatorios para el ingrediente activo en materiales técnicos y para cada tipo de formulación (ej. LC-MS, FTIR, etc.)
- » (iv) Contenido de ingrediente activo para las propiedades de formulaciones específicas (ej. Tasa de liberación para formulaciones tipo CS, contenido libre de activo de formulaciones CS)

Hay usualmente 10-15 laboratorios participando en las pruebas colaborativas. Donde sólo participen pocos laboratorios, como por ejemplo para establecer metodología analítica para determinar impurezas relevantes en productos formulados, el método debe ser validado por pares (*peer-review*).

III.4. Especificaciones – Nuevo Procedimiento

Antes de 1999, año en que FAO/OMS publicó la 5ª edición del Manual, las especificaciones evaluadas y publicadas, correspondientes al fabricante que sometía la información técnica solicitada por el JMPS, se podían aplicar igualmente a otros fabricantes del mismo producto (mismo ingrediente activo, misma formulación y concentración). Sin embargo, a partir de la 5ª edición, dicho procedimiento cambió, para lo cual se introduce la evaluación de equivalencia para el ingrediente activo grado técnico. De esta manera, especificaciones publicadas por FAO/OMS para TC/TK, aplicarán en el futuro, únicamente a los materiales técnicos evaluados como satisfactorios por el JMPS, en base a la información técnica suministrada por los fabricantes. Además, las especificaciones para formulaciones

6 CIPAC (Collaborative International Pesticides Analytical Council) es una organización internacional, no-gubernamental, sin fines de lucro, dedicada a promover: 1) acuerdos internacionales sobre métodos para el análisis de plaguicidas y pruebas físico-químicas para formulaciones, y 2) programas inter-laboratorio para la evaluación de los métodos de pruebas. Los métodos son propuestos por las compañías y son validados por laboratorios alrededor del mundo. Después de la evaluación y adopción de los métodos, éstos son publicados en los manuales de CIPAC.

7 AOAC (Association of Analytical Communities).



aplicarán únicamente a productos preparados con TC/TK de fabricantes cuyos datos han sido evaluados para dicho TC/TK. Se habla entonces para estos casos, de especificaciones desarrolladas bajo el nuevo procedimiento.



IV. Equivalencia



IV. Equivalencia

Es importante mencionar que la evaluación de equivalencia introducida por FAO/OMS a partir de la 5ª edición del Manual, es con el afán de estimular a la industria a que sus productos se ajusten a las especificaciones publicadas. En este sentido, lo que se pretende es que aquellos fabricantes que consideren que sus IAGT's son similares a aquellos para los cuales existen especificaciones, sometan la información técnica correspondiente para optar por la evaluación de equivalencia, para que sus materiales sean incluidos en dichas especificaciones. Por otro lado, si el titular de una especificación cambia significativamente la ruta de síntesis, la evaluación de equivalencia del nuevo producto obtenido, sirve para evaluar si se le puede seguir aplicando la especificación existente o debe generar nuevos estudios que demuestren que la nueva fuente posee un riesgo similar o menor al producto originalmente producido. Así mismo si una especificación está dada en base a un IAGT producido en una planta piloto, al pasar a escala comercial, debe ser sometido al proceso de equivalencia.

IV.1. Concepto de Equivalencia

El Manual (Noviembre 2010, disponible sólo en Internet) citando el Código Internacional de Conducta de FAO para



la Distribución y Uso de Plaguicidas, define equivalencia como “la determinación de la similaridad de los perfiles de impurezas y toxicológico, así como el de las propiedades físicas y químicas, presentados por materiales técnicos supuestamente similares originados por fabricantes diferentes, a fin de evaluar si presentan niveles similares de riesgo”.

El procedimiento para la evaluación de la equivalencia entre dos IAGT's supuestamente similares propuesto por el Manual, establece un proceso escalonado de dos fases o escalones, donde en el primer escalón se hace una comparación básicamente de los perfiles físico-químicos de ambos materiales, así como de los perfiles básicos mutagénicos (test de Ames). Si dichos perfiles resultan equivalentes de acuerdo a los criterios dados en el Manual, se concluye aquí el proceso con dictamen favorable de equivalencia. De lo contrario, se continúa con un segundo escalón, donde se comparan los perfiles toxicológicos y de ser necesario los ecotoxicológicos de ambos materiales.

Como ya se mencionó, el proceso de equivalencia descrito en el Manual aplica para IAGT's, no así para productos formulados.

Un proceso de evaluación de equivalencia se inicia generalmente cuando un segundo fabricante (al que llamaremos en adelante **SUSTENTANTE**), de un plaguicida que cuenta con una especificación FAO/OMS publicada correspondiente a un primer fabricante (en adelante **REFERENTE**), desea demostrar que su IAGT es equivalente en calidad al material Referente. Para tal efecto, el Sustentante tiene que proveer un paquete de información técnica que es mucho más reducido que el suplido por el Referente.

IV.2. Perfil de Referencia

El Perfil de Referencia para la evaluación de la equivalencia es el conjunto de información técnica presentada por el solicitante original (Referente) al optar por una especificación FAO/OMS. Este perfil debe contener toda la información que requiere el Manual para conformar una especificación.

El Manual (Noviembre, 2010) define el Perfil de Referencia como “el perfil de impurezas, toxicológico y ecotoxicológico en el cual se basó la especificación original para un ingrediente activo grado técnico.” En la sección III.1. se indica el paquete de información técnica requerido para conformar la especificación.

Por su lado SANCO (Julio, 2011) describe así el perfil de referencia: “Esta es la fuente en la cual se basó el análisis de riesgo en el reporte de evaluación preliminar y para la cual se ha tomado una decisión regulatoria por parte de la Comisión. Puede existir más de una fuente de referencia si aplicantes diferentes someten dosieres completos para la inclusión en el Anexo I”. Este Anexo I es el



listado de ingredientes activos que han recibido la aprobación en la Unión Europea. Los dosieres completos a que se refiere la definición anterior de perfil de referencia, incluyen el amplio paquete que exige la normativa de registro de la Unión Europea.

IV.3. Información requerida para la evaluación de la Equivalencia

En la sección III.1. se mencionó las propiedades físicas y químicas necesarias para el establecimiento de especificaciones de un IAGT Referente. En esta sección se indicará la información requerida en el Manual para determinar si la especificación existente se puede extender a una fuente nueva (proceso nuevo de síntesis, nuevo fabricante o diferente escala de fabricación). Esta fuente nueva es lo mismo que venimos denominando como Sustentante.

A continuación se indica la información correspondiente al primer escalón del proceso de 2 escalones:

Escalón 1

- Identidad del ingrediente activo contenido en el IAGT:
 - » Nombre común aceptado por ISO (*International Organization for Standardization*) o su estatus si está en proceso y no aceptado aún. Opcionalmente, el nombre INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*) cuando aplique.
 - » Cualquier otro nombre común o sinónimo.
 - » Nombre químico según IUPA (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) y CA (*Chemical Abstracts*)
 - » Número CAS (*Chemical Abstracts Service*). Además, cuando aplique, para cada isómero o la mezcla de isómeros.
 - » Número CIPAC (*Collaborative International Pesticides Analytical Council*).
 - » Fórmula estructural (incluyendo la estereoquímica de los isómeros activos, si aplica y son conocidos).
 - » Composición isomérica, cuando aplique.
 - » Fórmula molecular.
 - » Masa molecular relativa.



- **Según corresponda**⁸, las propiedades físico-químicas del ingrediente activo, así como los métodos y condiciones utilizados para generar la información.
 - » Cuando el ingrediente activo es una mezcla de diastereoisómeros, se debe presentar la data físico-química para cada diastereoisómero, si está disponible. Cuando la fracción biológicamente activa se forma a partir del ingrediente activo, la data físico-química de dicha fracción debe ser presentada, de estar disponible.
 - » Según corresponda, estudios y sus datos correspondientes al ingrediente activo puro (equivalente en pureza a la de estándar analítico), para las siguientes propiedades:
 - Presión de vapor.
 - Punto de fusión.
 - Temperatura de descomposición.
 - Solubilidad en agua.
 - Coeficiente partición Octanol : Agua.
 - Características de disociación, cuando aplique.
 - Hidrólisis, fotólisis y otras características de degradación.
 - » Estudios y sus datos para el IAGT se requieren para la siguiente propiedad:
 - Punto de fusión (para ingredientes activos que son sólidos por encima de 0 °C).
 - » Según corresponda, estudios y sus datos para solubilidad en solventes orgánicos a temperatura ambiente se requiere para el ingrediente activo puro o el IAGT.
- Bosquejo de la ruta de síntesis, resumiendo las condiciones y solventes empleados (información confidencial).
- Se debe declarar el límite mínimo de pureza de los TC's y el rango de límites mínimo y máximo de los TK's. Estos límites se basan en los estudios de multi-batches (5 batches como mínimo), llevados a cabo en muestras representativas de manufactura.
- Límites máximos de impurezas de manufactura presentes a o sobre 1 g/kg, soportado con datos de al menos cinco lotes representativos de síntesis. Si los

8 Notas específicas sobre propiedades físicas y químicas cuando la data es sometida para determinación de equivalencia (Manual, Noviembre 2010):

- i. Los estudios y data sobre propiedades físicas y químicas de un ingrediente activo puro se requieren únicamente cuando se presume que su composición (identidad) es diferente a la composición del material puro de referencia (p.ej. diferente o variable proporción de isómeros).
- ii. Se acepta que la composición del ingrediente activo puro es la misma en ambos materiales, el de referencia y el sustentante, cuando es un compuesto simple no quiral, un enantiómero simple o un compuesto quiral como un racemato de un par de enantiómeros.
- iii. Si el ingrediente activo puro es una mezcla, aparte de una racémica de un par de enantiómeros, se presume que la composición del ingrediente activo puro es diferente en el material de referencia y el sustentante si no hay evidencia de que la composición es la misma.
- iv. Se acepta que la data disponible de propiedades físicas y químicas del material de referencia en cuanto a los isómeros puros individuales de una mezcla isomérica, aplica a los isómeros puros individuales del material del sustentante.
- v. Se requiere estudios y data sobre solubilidad en solventes orgánicos a temperatura ambiente para el ingrediente activo puro o grado técnico. Sin embargo, si la data de solubilidad en solventes para el ingrediente activo puro ya se encuentra registrada en la evaluación que soporta la especificación del referente, no se requiere la data de solubilidad en solventes para el ingrediente activo puro (o técnico) del material sustentante, si tiene la misma composición (identidad) del material puro de referencia.



baches son recientes, se requiere que los estudios sean conducidos bajo GLP (Del inglés: "Good Laboratory Practices"). Esta información es confidencial.

- » Si el proceso de manufactura es conducido en más de un sitio, la información de los cinco lotes debe provenir de al menos dos de los sitios, que representen rangos típicos de impurezas. La base de los límites de manufactura debe ser explicada (por ejemplo: niveles máximos encontrados en la práctica o, el valor promedio más 3 veces la desviación estándar encontrada en la práctica, etc.). Las impurezas relevantes reportadas presentes a o sobre 1 g/kg deben ser identificadas. Típicamente, la fracción no identificada y/o cuantificada en el TC/TK, no debe exceder 20 g/kg (información confidencial excepto los límites especificados de impurezas relevantes).
- Límites máximos de manufactura de impurezas reportadas como relevantes a niveles < 1 g/kg.
 - » Los límites máximos para estas impurezas deben también soportarse con datos de al menos cinco lotes representativos de síntesis, y se debe explicar la base para los límites reportados (información confidencial).
- Información sobre las impurezas relevantes, explicando los efectos observados (por ejemplo, efectos toxicológicos, o efectos en la estabilidad del ingrediente activo).
 - » Esta información debe ser acompañada con los límites establecidos por el JMPS de la FAO/OMS y/o autoridades de registro, identificando la autoridad responsable de dichos establecimientos.
- Evidencia de que los métodos validados inter-laboratorio publicados para el análisis de pureza del ingrediente activo y los métodos revisados por pares para las impurezas relevantes, son aplicables a sus productos. Si este no es el caso, más validación inter-laboratorio puede ser necesaria.
- Según corresponda, identificación y rango de límites de tolerancia del contenido (g/kg) de compuestos intencionalmente agregados a los TC/TK.
- Estudio de mutagenicidad (*in vitro* en bacterias) del IAGT.

En caso de que con la información del escalón 1 no se pueda demostrar la equivalencia del Sustentante respecto al Referente, aquel debe presentar información adicional, tal como se describe en el siguiente escalón 2:

Escalón 2

- Perfil toxicológico del TC/TK basado en toxicidad aguda oral, dermal e inhalatoria; irritación cutánea y ocular, y sensitización cutánea.
- La siguiente información adicional puede ser requerida, en caso la equivalencia no puede ser determinada con la información anterior:
 - » Perfil toxicológico del TC/TK, basado en administración repetida (desde sub-agudo a crónico) y estudios tales como:



- Toxicidad reproductiva y del desarrollo (teratogénesis), genotoxicidad, carcinogenicidad, etc.
- Perfil ecotoxicológico del TC/TK, basado en toxicidad a organismos acuáticos y terrestres (ejemplos: peces, *Daphnia*, algas, aves, abejas), apropiado al patrón de uso, e información de persistencia.

La información anterior perteneciente al Sustentante se coteja con la del Referente, y se aplican los criterios que se explicarán en la sección IV.5. para la determinación de la equivalencia.

IV.4. Impurezas y Equivalencia

Un aspecto al que se le da gran importancia para evaluar equivalencia entre IAGT's tiene que ver con las impurezas que los mismos puedan contener, así como su cantidad. El Manual (Noviembre, 2010) describe las impurezas como "subproducto de la manufactura del ingrediente activo o derivado del ingrediente activo durante la formulación o el almacenamiento."

De acuerdo al criterio dado por SANCO en Europa, podemos hacer una clasificación de las impurezas según el aspecto cuantitativo y el cualitativo. Desde el punto de vista cuantitativo, existen impurezas que se les denomina **Significativas**. Desde el punto de vista cualitativo, las impurezas pueden ser **Relevantes**.

IV.4.a. Impurezas Significativas

"Impurezas resultantes o potenciales que ocurren debido a la variabilidad del proceso, en cantidades ≥ 1 g/kg en la sustancia activa tal como fabricada, son consideradas significativas. Estas impurezas deben ser identificadas químicamente e incluidas en la especificación técnica, declarando las concentraciones máximas. Las impurezas significativas pueden ser consideradas relevantes o no-relevantes dependiendo en particular en características toxicológicas o eco-toxicológicas conocidas" (SANCO).

La información sobre impurezas significativas – salvo que éstas sean relevantes – en un IAGT es confidencial.

IV.4.b. Impurezas Relevantes y el Criterio para establecerlas

Impurezas Relevantes son "Aquellas impurezas del proceso de manufactura o del almacenamiento de una sustancia activa que, comparadas con la sustancia activa, son toxicológicamente significantes a la salud o el ambiente, son fitotóxicas a plantas tratadas, causan contaminación de cultivos comestibles, afectan la estabilidad de la sustancia activa, o causan cualquier otro efecto adverso. Estas impurezas deben ser identificadas químicamente e incluidas en la especificación técnica, declarando las concentraciones máximas" (SANCO).



La información sobre identidad y niveles máximos de las impurezas relevantes en un IAGT es puesta en el dominio público.

El criterio dado por el JMPS para establecer la relevancia o no-relevancia de las impurezas, considera aspectos cualitativos y cuantitativos. La relevancia de las impurezas no viene dada únicamente por la toxicidad que pudieran tener en sí mismas las impurezas, sino también por la contribución al incremento de la toxicidad del IAGT al cual están asociadas. En este sentido, impurezas que pudieran ser relevantes en un IAGT no lo son necesariamente en otros, dado que en el primero podrían incrementar notablemente su toxicidad, mientras que en el segundo podría ocurrir que no se manifiesta su toxicidad o el incremento es despreciable. Es así como la relevancia o no-relevancia va a depender de la toxicidad del IAGT, la toxicidad de la impureza y su concentración.

Los límites máximos de impurezas relevantes establecidos por el JMPS (Manual, Noviembre 2010), son aquellos que incrementen como máximo un 10 % la toxicidad del IAGT al cual están asociadas. Este concepto aplica cuando el tipo de toxicidad de la impureza es el mismo del IAGT, y por tanto se produce un efecto aditivo. Por los diferentes grados de toxicidad que pudieran tener los diferentes IAGT's, cabe que para una misma impureza relevante, se tengan diferentes niveles máximos según sea el IAGT al cual están asociadas. Como ejemplo de lo anterior, nótese en el Anexo 2 como para la impureza relevante hexaclorobenceno, el nivel máximo establecido para clorotalonil es 0,04 g/kg mientras que para picloram es de 0,05 g/kg (0.005 %).

Por el impacto que podrían tener las impurezas relevantes desde el punto de vista toxicológico y otros, tanto FAO/OMS como algunas agencias regulatorias han establecido niveles máximos de concentración de las mismas en los ingredientes activos. La tabla del Anexo 2 muestra los niveles máximos de impurezas relevantes establecidos por FAO/OMS en especificaciones existentes de ingredientes activos grado técnico, ya sea TC o TK, desarrolladas bajo lo que se denomina el Nuevo Procedimiento. El Nuevo Procedimiento es el que aplica a partir de la quinta edición del Manual (1999), y establece que las especificaciones para TC/TK aplican únicamente a los materiales de fabricantes cuyos datos han sido evaluados para dicho TC/TK.

Nótese en los ejemplos de IAGT's mencionados en el Anexo 2, como la relevancia de las impurezas no está dada únicamente por criterios toxicológicos y ecotoxicológicos, sino que también se consideran aspectos de eficacia biológica, estabilidad de las formulaciones que podrían contener dichos IAGT's, entre otros. Con el IAGT bentazone por ejemplo, la presencia de impurezas insolubles podría tener efecto de bloqueo de boquillas de equipos de aplicación, afectando así la eficacia biológica. El agua presente en IAGT's tales como dimetoato, endosulfan, etofumezate, etofenprox, fention, fosefil-aluminio, niclosamide, pirimifos-metil, y propoxur, podría tener un efecto de inestabilidad en las formulaciones que se van a producir a partir de los mismos, debiendo ser declarada el agua en estos casos una impureza relevante.



IUPAC⁹ (2003) reporta para algunos ingredientes activos, la realidad en el mercado, donde se ha encontrado productos que exceden significativamente los niveles máximos recomendados para impurezas relevantes de importancia toxicológica, como se puede apreciar en la tabla 1.

Tabla 1: Niveles máximos de impurezas relevantes especificadas vs encontradas en el mercado

Ingrediente activo / Impureza	Nivel máximo de impureza especificado	Niveles de impurezas encontradas
Oxicloruro de cobre / Plomo	250 mg/kg	137 - 1037 mg/kg
Diazinon / Sulfotep	2.5 g/kg	0.3 - 0.4 % (3 - 4 g/kg)
Clorpirifos / Sulfotep	0.3 - 0.5 %	17 %
Dicofol / DDE	1 g/kg	≤ 575 g/kg
EBDC / ETU (etilen tiourea)	0.5 %	0.02 - 2.0 %
Propanil / TCAB (3,3',4,4'-tetracloroazobenzeno)	20 mg/kg	1.1 - 30 mg/kg
2,4-D / fenoles libres (e.g. 2,4-DCP)	3 g/kg	14 - 23 g/kg

Fuente: IUPAC, 2003

La situación encontrada en el mercado internacional llama la atención sobre la importancia para los países de controlar la calidad, para evitar la comercialización de productos que exceden los niveles máximos especificados de impurezas relevantes. Lo anterior sobre todo al considerar que existen casos donde la toxicidad de las impurezas es considerablemente más alta a la de los ingredientes activos a los cuales están asociadas, como se puede apreciar en la tabla 2.

Tabla 2: Toxicidad de algunos plaguicidas y sus impurezas

Ingrediente Activo		Impureza Relevante asociada	
Nombre	Toxicidad (DL ₅₀)	Nombre	Toxicidad
2,4,5-T	500, ratas	2,3,7,8-tetracloro dibenzo-p-dioxina (TCDD)	630,000 X en cobayos 10,000 X en ratas
Benomil		Fenazinas	mutagénicas
Carbendazim		Fenazinas	mutagénicas
Diazinon	300 - 400, ratas 80 - 135, ratones 250 - 355, cobayos	Sulfotep	IC ₅₀ O,S-TEPP / Diazinon = 14,000 (colinesterasa)
Fenitroton		Isómero S-metil de fenitroton	IC ₅₀ isofenitroton / fenitroton = 100 - 1000
Malation	6100, ratones 12500, ratas	isomalation (CH ₃ O) ₂ P(S)SH	1550, ratones

Fuente: IUPAC, 2003

9 IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry



La tabla anterior ilustra el aumento en toxicidad que le pueden imprimir impurezas relevantes al ingrediente activo al cual están asociadas. El herbicida 2,4,5-T, no disponible actualmente en el mercado, tiene una DL_{50} de 500 mg/kg de peso en ratas. La impureza relevante asociada al mismo, la dioxina TCDD, posee una toxicidad 10 mil veces mayor en ratas y 630 mil veces mayor en cobayos, al ingrediente activo.

Sulfotep, que puede estar presente en diazinon, tiene una capacidad 14 mil veces mayor a éste en la inhibición media (IC_{50}) de la colinesterasa. La impureza isofenitroton tiene una actividad inhibidora de colinesterasa, 100 a 1000 veces mayor al fenitroton.

En el caso de la impureza isomalation, nótese que posee una DL_{50} de 1550, mientras que el ingrediente activo malation, al cual puede estar asociada, posee una DL_{50} de 6,100 mg/kg en ratones y de 12,500 mg/kg en ratas.

Los ejemplos anteriores son claros en mostrar como niveles elevados de impurezas relevantes, son capaces de cambiarle el perfil toxicológico a los ingredientes activos a los cuales están asociados.

IV.5. Determinación de la Equivalencia

IV.5.a. Enfoque FAO/OMS

Escalón 1

En el escalón 1 se hace una comparación química y de mutagenicidad en bacterias (test de Ames), para determinar si el Sustentante es equivalente al Referente. De acuerdo a los criterios de JMPS descritos en el Manual, se estima que existe equivalencia en este primer escalón de evaluación, al darse todas y cada una de las siguientes situaciones:

- Confirmación de la identidad química (ej. Forma isomérica y contenido).
- La concentración mínima de pureza del ingrediente activo del Sustentante, no es menor a la del Referente.
- El Sustentante no posee impurezas diferentes al Referente, tanto en lo que se refiere a No-relevantes como Relevantes.
- Para el caso de Impurezas Relevantes, la concentración máxima para cada una de ellas en el Sustentante, no es mayor respecto al Referente.
- Para el caso de Impurezas No-relevantes, la concentración máxima para cada una de ellas en el Sustentante no excede el 50 % ó los 3 g/kg (aplica



el que permita el mayor incremento) de la concentración máxima en el Referente.

- El resultado de la evaluación de mutagenicidad (in vitro, en bacterias) del IAGT del Sustentante no es peor al del Referente. Esta evaluación que incorporó JMPS desde junio de 2009, viene siendo la única evaluación de tipo toxicológica en este primer escalón.

Si alguna de las condiciones anteriores no se cumple, queda la opción de presentar para el Sustentante las correspondientes justificaciones técnicas para evaluar si aún así, es equivalente al Referente. Esto obliga a pasar al segundo escalón de evaluación de la equivalencia.

Escalón 2

El criterio experto es esencial cuando se evalúa la data toxicológica. Los lineamientos del Escalón 2 deben utilizarse como un punto de partida en la toma de decisiones. Adherirse rígidamente a los parámetros dados en él, puede no ser apropiado en todos los casos.

En el Escalón 2 se evalúan los perfiles toxicológico y ecotoxicológico del Sustentante en relación con los del Referente. De acuerdo al criterio de la JMPS, el Sustentante será considerado equivalente al Referente al darse la siguiente situación:

- Perfil toxicológico
 - » Para todos y cada uno de los valores finales correspondientes a los estudios de toxicidad aguda oral, dermal e inhalatoria, el Sustentante no es menor al Referente en un factor mayor a 2. A manera de ilustración de lo anterior, si el Referente tiene una DL_{50} oral de 500 mg/kg, el Sustentante podría poseer un valor de 250 mg/kg y considerarse equivalente. En el caso de que el valor del Sustentante sea menor (indicación de mayor toxicidad) al Referente en un factor mayor a 2, se analizará el factor de variación de las dosis en los estudios correspondientes al Referente, para aplicarlo como criterio en vez del factor 2. Así por ejemplo, si para el estudio de toxicidad aguda correspondiente resultara que en el Referente se evaluó las siguientes dosis: 100 mg/kg, 300 mg/kg y 900 mg/kg, se podrá aplicar el factor 3 en vez de 2.
 - » En relación a los otros estudios agudos, a saber irritación cutánea y ocular, y sensibilización cutánea, los resultados de la evaluación en el Sustentante deberán ser iguales o más beneficiosos que en el Referente. Quiere decir por ejemplo, que si el Referente no requiere ser clasificado como irritante a la piel, a los ojos o como sensibilizante, el Sustentante no debería tampoco ser clasificado como tal.



- » Si con las evaluaciones anteriores en el perfil toxicológico, no se pudiera establecer la equivalencia, cabe todavía la posibilidad de mirar estudios de toxicología basada en administración repetida (desde sub-agudo a crónico) tales como: toxicidad reproductiva y del desarrollo (teratogénesis), genotoxicidad, carcinogenicidad, etc., en el supuesto de que los órganos afectados son los mismos. La dosis de referencia (en inglés *bench-mark*, que es la dosis a la cual se espera un efecto pre-especificado) del Sustentante no debe diferir más allá de un factor de 2 respecto al Referente, o los NOELs¹⁰ o NOAELs¹¹ al comparar Sustentante y Referente, no deben diferir en más de las diferencias de los niveles de dosis utilizados en los estudios toxicológicos correspondientes.

● Perfil eco-toxicológico

- » Se evalúan los resultados de los estudios en organismos acuáticos y terrestres (ejemplos: peces, *Daphnia*, algas, aves, abejas), apropiado al patrón de uso, e información de persistencia. O sea que entre las especies antes mencionadas, se evalúan aquellas que por la naturaleza de los productos que contendrán dicho IAGT, su forma de aplicación y persistencia, pudieran verse expuestas a los mismos. En la comparación entre el Sustentante y el Referente, se debe tratar de las mismas especies, para cada uno de los cotejos.
- » Para estas evaluaciones aplica el mismo criterio del factor explicado para los estudios toxicológicos, con la diferencia que el factor es 5 en vez de 2. Igualmente, si se excede el factor 5 al comparar los resultados del Sustentante en relación al Referente, se podrá utilizar el factor de diferencia entre las dosis evaluadas en el Referente, si fuera mayor a 5.

Como ya se mencionara, el procedimiento desarrollado por FAO/OMS y SANCO para la evaluación de la equivalencia está enfocado a los IAGT's. No se ha propuesto por parte de ninguna de estas instituciones un procedimiento para la evaluación de la equivalencia en los productos formulados (PF). El único criterio dado en el Manual (Noviembre, 2010) respecto a la equivalencia de las formulaciones indica lo siguiente: "Para los propósitos de las especificaciones FAO/OMS, las formulaciones son en general consideradas equivalentes si (i) el TC/TK ha sido juzgado equivalente y (ii) las formulaciones cumplen con la misma especificación." Sin embargo, el mismo Manual comenta a este respecto que "Productos equivalentes no son necesariamente apropiados para los mismos usos, o proveen igual eficacia, etc. Equivalencia significa únicamente que ellos cumplen con similar criterio básico de calidad."

En el Anexo 4 se desarrollan algunos ejemplos que ilustran los criterios explicados en este apartado de equivalencia de IAGT.

¹⁰ NOEL: del inglés *No Observed Effect Level* (Nivel de No Efecto Observable)

¹¹ NOAEL: del inglés *No Observed Adverse Effect Level* (Nivel de No Efecto Adverso Observable)



IV.5.b. Enfoque SANCO

SANCO ha elaborado una propuesta de procedimiento de equivalencia armonizada para los países miembros de la Unión Europea, para el registro de IAGT's por equivalencia, tal como está previsto en la regulación. El principio es básicamente el mismo al propuesto por el JMPS aunque incluye más criterios en el escalón 2, solicitando información adicional para demostrar la equivalencia de los perfiles toxicológico y eco-toxicológico del IAGT Sustentante.

Al igual que JMPS, SANCO considera que la evaluación de la equivalencia procede para fuentes diferentes de un IAGT dado, indicando tres situaciones que podrían llevar a esa diferencia, a saber:

1. Cuando el IAGT procede de un fabricante diferente a aquel que es el titular de la especificación existente.
2. Cuando la producción cambia de escala piloto a comercial, en el supuesto de que la especificación existente corresponde al IAGT producido a escala piloto.
3. Cuando hay variaciones en la fabricación, tales como cambios en los procesos, calidad de las materias primas y sitio de fabricación.





Como se puede ver en las situaciones antes descritas, la primera aplica a un fabricante diferente y las otras dos al mismo fabricante que introduce cambios en su proceso de manufactura. Esto quiere decir que hay situaciones en que los fabricantes pueden ser sometidos a auto-equivalencia, para comprobar que los estudios originales generados para establecer la especificación, pueden ser aplicados a los IAGT's producidos bajo proceso o escala diferente.

A continuación se resume el proceso en dos escalones propuesto por SANCO (Julio 2012) para evaluar la equivalencia:

Escalón 1

A diferencia del enfoque de JMPS, en este escalón se evalúan sólo aspectos de identidad y composición química del IAGT del Sustentante en comparación al Referente. No se incluye en esta etapa por tanto la evaluación de mutagenicidad. Similar al criterio de JMPS, la nueva fuente (Sustentante) de IAGT se considerará equivalente al Referente, si se dan las siguientes condiciones:

- La pureza mínima certificada de ingrediente activo no es menor a la del Referente.
- No hay nuevas impurezas presentes.
- Los límites de impurezas relevantes, tal como certificado en la fuente del Referente, no son aumentados, y los límites certificados de las impurezas no-relevantes no se exceden más de los siguientes niveles:

Límites certificados de impurezas No Relevantes en la especificación técnica del Referente	Incremento máximo aceptado
≤ 6 g/kg	3 g/kg
> 6 g/kg	50 % del límite certificado

Fuente: SANCO, Julio 2012

Si no se dan todas las condiciones indicadas anteriormente en el Escalón 1, no se podrá declarar la equivalencia de la nueva fuente (Sustentante) en base a los criterios aplicados en dicho escalón, y se tendrá que proceder con los criterios dados en el siguiente escalón (Escalón 2), y que a continuación se mencionan.

Escalón 2

- En esta fase SANCO, al igual que JMPS, propone criterios para comparar la toxicidad y eco-toxicidad del Sustentante en relación al Referente, estableciendo los factores de 2 y 3 respectivamente o aquellos correspondientes a



los cambios de dosis en los estudios. A diferencia de JMPS, SANCO establece el factor 3¹² para eco-toxicidad, en vez del factor 5.

- En el caso que el Sustentante muestre impurezas diferentes al Referente o que estén en mayor concentración, propone una serie de criterios técnicos, a manera de preguntas y respuestas, para ir evaluando escalonadamente, si el nuevo IAGT resulta equivalente o no. En el Anexo 3 se incluye el esquema de evaluación y toma de decisiones propuesto por SANCO (Julio 2012).

¹² El factor de 3 aplica cuando se comparan estudios eco-toxicológicos reales del Sustentante vs el Referente. Si se presentaran insumos de **QSAR** (del inglés **Quantitative Structure–Activity Relationship**: es una aplicación para identificar y llenar vacíos de información tox./eco-toxicológica para la evaluación de peligrosidad de las sustancias, agrupándolas en categorías por sus estructuras químicas) que indicaran que los resultados finales (*endpoints*) no aumentan en un factor mayor de 2, se utilizaría dicha referencia y no se necesitarían nuevos estudios.



V. Registro Fitosanitario por Equivalencia



V. Registro Fitosanitario por Equivalencia

El procedimiento de equivalencia propuesto en el Manual de FAO/OMS, no pretende ser una directriz para el registro de IAGT's genéricos, con base en la información técnica suministrada por los registrantes originales. Sin embargo, agencias regulatorias de algunos países latinoamericanos, como son Argentina, Brasil, Chile, Perú, Paraguay, Costa Rica, Guatemala y México, han adoptado el procedimiento FAO/OMS de evaluación de equivalencia en sus normativas de registro, para el registro de productos genéricos. Así mismo SANCO, a fin de instruir el procedimiento de equivalencia previsto en la normativa de registro de la Unión Europea, ha venido elaborando directrices, acorde a los criterios de FAO/OMS descritos anteriormente.

Aplicando el concepto y procedimiento de Equivalencia antes descrito al proceso de registro fitosanitario, el Referente es aquel IAGT que cuenta con una licencia de comercialización, previa evaluación de riesgo por parte de la autoridad regulatoria en base a un paquete extenso de datos (requisitos propios para el registro convencional de los IAGT's). Por otro lado el Sustentante será aquel IAGT para el que se solicita el registro a través de la demostración de su equivalencia respecto al Referente, argumentando así que posee un nivel de riesgo no mayor a éste.

Acorde a los principios regulatorios, los procesos de registro por equivalencia no deben eximir de ninguno de los requisitos indispensables tendientes a garantizar



una adecuada evaluación de la seguridad y eficacia. La diferencia respecto al proceso de registro seguido para el Referente, es que mientras éste es evaluado en su totalidad con su propio paquete de información técnica, el Sustentante es evaluado por un lado con su propia información (la que es necesaria para demostrar su equivalencia) y por otro, con aquella porción de información del Referente que se le puede aplicar en razón de su equivalencia. En este sentido, no es procedente hablar de perfiles de referencia incompletos, cuando nos referimos al expediente técnico del Referente, ya que no se debe otorgar un registro si no se cuenta con la información necesaria para realizar un adecuado análisis de riesgo.

Las especificaciones publicadas por FAO/OMS de IAGT's no pueden utilizarse como perfiles de referencia, de acuerdo a los lineamientos dados por estas mismas instituciones para la evaluación de la equivalencia. Estas especificaciones dan información resumida que incluye sólo algunos aspectos como son la apariencia, contenido mínimo de ingrediente activo y contenidos máximos de impurezas relevantes, entre otros. No publican toda la información que fue evaluada por el JMPS y que es necesaria para juzgar la equivalencia, por ser mucha de ella confidencial. La información confidencial no publicada comprende entre otros la naturaleza y contenido de impurezas no relevantes, los métodos de análisis de dichas impurezas, la ruta de síntesis y las características detalladas de los lotes de producción. Esta protección de la información confidencial es esencial para salvaguardar secretos industriales de los fabricantes.



VI. Recomendaciones



VI. Recomendaciones

Los criterios técnicos propuestos por el JMPS de FAO/OMS para evaluación de la equivalencia, son una herramienta útil que podrían aplicar, y en algunos países ya están aplicando, las autoridades regulatorias, para el registro de productos genéricos, que no cuentan con un paquete completo de información técnica.

El registro por equivalencia no debe ser una evaluación abreviada del riesgo donde se omita la referencia a estudios estipulados en la normatividad. Es más bien una modalidad diferente a la convencional, donde se complementan estudios propios con estudios de referencia. Propios, aquellos que tendrá que presentar el registrante para demostrar equivalencia. De referencia, aquellos correspondientes a un producto ya registrado con un paquete propio de datos, que podrán ser aplicados al nuevo registrante en virtud de la demostrada equivalencia. Es decir, bajo esta modalidad, la Autoridad regulatoria no estaría dejando de tutelar la protección de la salud de las personas, los animales y el ambiente en general, evaluando información incompleta o eximiendo al proceso de requisitos. Lo que hace es complementar fuentes de información, sin rebajar la exigencia del análisis. En este sentido, hablar de un perfil de referencia completo o incompleto no es procedente. Para cualquier modalidad de registro, la autoridad se asegurará de contar con la información técnica que requiere la norma que rige esta materia.

Es importante considerar por otro lado, que los datos de registro son objeto de protección en todos los países que han suscrito los acuerdos de la Organización



Mundial del Comercio en materia de propiedad intelectual, por lo que para cualquier proceso de registro por equivalencia, hay que asegurarse que la información técnica no se encuentra dentro del lapso de protección, o que el registrante cuente con una autorización del dueño de la información. La información confidencial relativa a rutas de manufactura, análisis de baches, etc., tanto del Referente como del Sustentante debe ser protegida y no hacerse del dominio público en ningún momento. Dicha información permanece confidencial indefinidamente pues no le aplican fechas de expiración.

Si bien los conceptos generales para la evaluación de la equivalencia son relativamente sencillos, para cada caso particular en la práctica se requiere el aporte de expertos en los campos de la química analítica, la toxicología y la eco-toxicología. Por tal razón es recomendable que las autoridades regulatorias en los países, cuenten con expertos en dichos campos, donde la resolución final de equivalencia – si bien la evaluación puede ser instruida individualmente por el experto correspondiente –, sea dictada colegiadamente por el equipo experto junto con la Autoridad regulatoria.



VII. Bibliografía



VII. Bibliografía

- CIPAC. <http://www.cipac.org/index.htm>
- FAO Specifications for Agricultural Pesticides. New Specifications List. <http://www.fao.org/agriculture/crops/core-themes/theme/pests/jmps/ps-new/en/>
- IUPAC. Significance of impurities in the safety evaluation of crop protection products. *Pure Appl. Chem.*, Vol. 75, No. 7, pp. 937–973, 2003.
- Phillips McDougall. The cost of new agrochemical product discovery, development and registration in 2005-08. 2010
- SANCO/10597/2003 –rev. 10.1, 13 July 2012. GUIDANCE DOCUMENT ON THE ASSESSMENT OF THE EQUIVALENCE OF TECHNICAL MATERIALS OF SUBSTANCES REGULATED UNDER Regulation (EC) No 1107/2009
- Woods S. Thomas, FAO/WHO Pesticide Specifications - Equivalence Exercises (workshop). San José, Costa Rica. June 2007
- WORLD HEALTH ORGANIZATION FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS Rome, Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides November 2010 - second revision of the First Edition



VIII. Anexos



Anexo 1: Principales propiedades físicas de las formulaciones

La información en la siguiente tabla se ha tomado del "Manual para el Desarrollo y Uso de Especificaciones FAO y OMS para Plaguicidas. Noviembre 2010". Describe las principales propiedades a ser evaluadas en los distintos tipos de formulaciones, al estar asociadas a características de seguridad y eficacia. Se incluye entre los paréntesis en la columna titulada "Finalidad", las metodologías MT (siglas de Miscellaneous Techniques) de CIPAC (Collaborative International Pesticides Analytical Council) recomendadas para la evaluación de la propiedad correspondiente, en aquellos casos en que se tenga disponible.

La dirección electrónica de CIPAC, para acceder mayores detalles sobre las metodologías es la siguiente: <http://www.cipac.org/cipacpub.htm>

i. Propiedades de densidad

Propiedad	Formulaciones a las que aplica	Finalidad	Requisito
Densidad aparente después de la compactación	Polvos y materiales granulados	Suministrar información para el embalaje, transporte y aplicación (Método: MT 186)	No se pueden dar límites generales



ii. Propiedades de tensión superficial

Propiedad	Formulaciones a las que aplica	Finalidad	Requisito
Mojabilidad o humectabilidad	Polvos mojables (WP), polvos dispersables en agua para formar una pasta para tratamiento de semillas (WS), gránulos dispersables en agua (WG) y polvos solubles (SP)	Asegurar que los polvos mojables, los polvos solubles y los gránulos dispersables en agua, se humecten rápidamente al mezclarlos con agua, por ejemplo en el tanque de la pulverizadora (Método: MT 53.3.1)	Normalmente la formulación deberá humectarse en 1 minuto, sin revolver
Persistencia de espuma	Todas las formulaciones que deben ser diluidas con agua antes de usar	Limitar la cantidad de espuma formada al llenar el tanque de la pulverizadora (Método: MT 47.3)	Deberá haber un máximo de 60 ml de espuma después de 1 minuto

iii. Propiedades de volatilización

Propiedad	Formulaciones a las que aplica	Finalidad	Requisito
Volatilidad	Líquidos para ultra bajo volumen (UL)	Asegurar que la aplicación de formulaciones de ultra bajo volumen no produzca una deriva inaceptable, por la evaporación excesivamente rápida de las gotitas pulverizadas	Generalmente no aceptado el método de evaluación disponible

iv. Propiedades granulométricas, de fragmentación y de adhesividad

Propiedad	Formulaciones a las que aplica	Finalidad	Requisito
Prueba del tamizado en húmedo	Polvos mojables, suspensiones concentradas incluyendo las destinadas a tratamiento de semillas, gránulos dispersables en agua, suspensiones de encapsulado acuosas, concentrados dispersables, suspo-emulsiones, tabletas solubles en agua y tabletas dispersables	Restringir el contenido de partículas insolubles de tamaños tales que puedan tapar boquillas y filtros (Método: MT 185)	Una cifra adecuada del residuo retenido podría ser: máximo 2% retenido en un tamiz de prueba de 75 µm



Prueba del tamizado en seco	Polvos y granulados de aplicación directa	Restringir el contenido de partículas de tamaños no deseados (Método: MT 170)	No se pueden dar límites generales
Rango nominal de tamaños	Granulados (GR)	Asegurar que una proporción aceptable de una formulación granulada esté dentro de un rango granulométrico adecuado, a fin de minimizar la segregación o separación de las partículas durante el transporte y la manipulación, garantizando de esta manera un flujo uniforme en el equipo de aplicación El rango de tamaños puede afectar la actividad biológica y la capacidad de funcionamiento del equipo de aplicación (Método: MT 170, MT 59.2)	No menos del 85% de la formulación deberá estar dentro del rango nominal de tamaño
Pulverulencia	Granulados (GR), gránulos dispersables en agua (WG), gránulos emulsificables (EG) y gránulos solubles (SG)	Restringir la pulverulencia o formación de polvo en formulaciones granuladas, que pueda producir liberación de polvo hacia el ambiente durante la manipulación y aplicación (Método: MT 171)	La formulación deberá tener un máximo de polvo colectado de 30 mg por el método gravimétrico, o factor de polvo máximo de 25 por el método óptico
Resistencia al atrito o a la abrasión	Formulaciones granuladas (GR, WG, SG y EG) y formulaciones en tabletas (DT, WT, ST, dependiendo en el modo de acción requerido)	Asegurar que las formulaciones granuladas permanezcan intactas hasta su uso; minimizar los riesgos del polvo generado por efecto de la desintegración producida durante la manipulación o uso y, en el caso de granulados (GR), evitar la generación de polvo y/o partículas finas que, además, pueden afectar la aplicación y la eficacia en el campo (Método: MT 178, MT 178.2, MT 193)	No se pueden dar límites generales



Integridad	Tabletas (DT, ST y WT)	Asegurar que las tabletas permanezcan intactas hasta ser usadas y, de esta manera, evitar riesgos derivados del polvo y asegurar que se aplique siempre la dosis prevista	No debe haber presencia de tabletas rotas. El grado de integridad deberá expresarse como porcentaje del peso
Adherencia a las semillas	Todas las formulaciones para tratamiento de semillas	Asegurar que la dosis prevista permanezca adherida a las semillas y no pueda ser removida fácilmente, ya que su desprendimiento incrementaría los riesgos durante la manipulación, y afectaría la eficacia (Método: MT 194, MT 83). MT 194 es actualmente el método preferido	No se pueden dar límites generales
Rango de tamaño de partículas.	Formulaciones de fase múltiple, si es apropiado	Restringir el tamaño de partículas suspendidas a la suficiente dimensión de rango, para asegurar una eficacia óptima y/o seguridad del producto (Método: MT 187)	Límites usualmente dependientes del producto
Dureza de Tabletadas	Tabletas que no deben desmoronarse antes o durante la aplicación	Asegurar que las tabletas permanezcan intactas durante el manejo y aplicación	Límites usualmente dependientes del producto

v. Propiedades de dispersión

Propiedad	Formulaciones a las que aplica	Finalidad	Requisito
Dispersibilidad y espontaneidad de la dispersión	Suspensiones concentradas (SC), suspo-emulsiones (SE), suspensiones acuosas de encapsulados (CS) y gránulos dispersables en agua (WG)	Asegurar que la formulación se disperse fácil y rápidamente al diluirse en agua (Método: MT 160; MT 174)	Para Espontaneidad de la dispersión (MT 160) un mínimo de 60 % de ingrediente activo debe permanecer en suspensión. Para MT 174, un mínimo de dispersibilidad de 60 % (suspensibilidad total determinada gravimétricamente), debe permanecer en suspensión



<p>Tiempo de desintegración y grado de dispersión o disolución</p>	<p>Tabletas solubles (ST) y tabletas dispersables en agua (WT)</p>	<p>Asegurar que las tabletas solubles o dispersables se desintegren rápidamente al agregarse al agua y que la formulación se disperse o disuelva rápidamente</p>	<p>Máximo tiempo de desintegración de la tableta completa: ... segundos (ó minutos)</p>
<p>Suspensibilidad</p>	<p>Polvos mojables (WP), suspensiones concentradas (SC), suspensiones de encapsulado (CS), y gránulos dispersables en agua (WG).</p>	<p>Asegurar que una cantidad suficiente del ingrediente activo esté homogéneamente disperso en suspensión en el caldo, a fin de mantener una mezcla satisfactoria y eficaz durante la aplicación (Método: MT 15.1, MT 161, MT 168, MT 177, MT 184). MT 184 es actualmente el método preferido.</p>	<p>En el caso de polvos mojables, suspensiones concentradas, suspensiones de encapsulado y gránulos dispersables en agua, no menos del 60% de ingrediente activo deberá permanecer en suspensión</p>
<p>Estabilidad de la dispersión</p>	<p>Suspo-emulsiones (SE), gránulos emulsificables (EG), polvos emulsificables (EP), concentrados dispersables (DC) y suspensiones concentradas base aceite (OD).</p>	<p>Asegurar que una cantidad suficiente del ingrediente activo se disperse homogéneamente en suspensión y emulsión en el caldo, para obtener una mezcla satisfactoria y efectiva durante la aplicación. (Método: MT 180)</p>	<p>La formulación, diluida a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ (a menos que se requieran otras temperaturas) con Aguas Estándar A y D CIPAC, deberá cumplir con determinados límites de estabilidad a diferentes tiempos (0, 0.5, 24 y 24.5 horas)</p>
<p>Estabilidad de la emulsión y re-emulsificación</p>	<p>Concentrados emulsionables (EC), emulsiones aceite en agua (EW), emulsiones para tratamiento de semillas (ES) y micro-emulsiones (ME)</p>	<p>Asegurar que una cantidad suficiente del ingrediente activo se disperse homogéneamente en emulsión, para formar una mezcla satisfactoria y efectiva durante la aplicación. (Método: MT 36.1, MT 36.3, MT 183). El método preferido es MT 36.3</p>	<p>La formulación, diluida a $30 \pm 2^\circ\text{C}$ (a menos que se requieran otras temperaturas) con Aguas Estándar A y D CIPAC, deberá cumplir con determinados límites de estabilidad a diferentes tiempos (0, 0.5, 2, 24 y 24.5 horas)</p>



vi. Propiedades de flujo

Propiedad	Formulaciones a las que aplica	Finalidad	Requisito
Floabilidad (Fluidez)	Gránulos dispersables en agua (WG), gránulos solubles en agua (SG), gránulos (GR) y gránulos emulsificables (EG)	Asegurar que los polvos de aplicación directa fluyan libremente desde la maquinaria de aplicación; y asegurar que los granulados o polvos dispersables en agua o solubles en agua fluyan libremente en lugar de aglutinarse, después del almacenamiento (Método: MT 172)	No se pueden dar límites generales
Vertido/vaciado	Suspensiones concentradas (SC, FS y OD), suspensiones acuosas de encapsulados (CS), suspo-emulsiones (SE) y formulaciones de similar viscosidad; también puede aplicarse a formulaciones en solución, tales como concentrados solubles (SL) y concentrados emulsionables (EC)	Asegurar que las formulaciones tengan propiedades que les permitan ser vertidas fácilmente de los envases. (Método: MT 148.1)	Residuo" máximo: 5 % Nota: El "residuo" es la porción de la formulación que queda en el cilindro
Viscosidad	Aplicable a formulaciones UL	Asegurar que las formulaciones tipo UL, tengan propiedades de viscosidad adecuadas para su uso. (Método: MT 192, MT 22)	Límites dependientes del producto

vii. Propiedades de solución y disolución

Propiedad	Formulaciones a las que aplica	Finalidad	Requisito
Acidez, alcalinidad o pH	Aplicable a cualquier producto	Minimizar la potencial descomposición del ingrediente activo, el deterioro de las propiedades físicas de la formulación, o la potencial corrosión del envase (Método: MT 31, MT 191, MT 75.3)	No se pueden dar límites generales La acidez y la alcalinidad deben expresarse como g/Kg. de H ₂ SO ₄ y NaOH, indistintamente de la naturaleza de las especies del ácido o álcali presentes. El pH se debe expresar como un rango con límite superior e inferior, así como con el dato de temperatura



Miscibilidad con aceites hidrocarbonados	Aplicable a cualquier formulación diseñada para ser diluida con aceite antes de usar (p. ej. OL)	Asegurar que se produzca una mezcla homogénea cuando una formulación es diluida con aceite (Método: MT 23)	No se pueden dar límites generales
Disolución de bolsas hidrosolubles	Aplicable a todas las formulaciones envasadas en bolsas hidrosolubles	Asegurar que las formulaciones envasadas en bolsas hidrosolubles se dispersen o disuelvan y no tapen los filtros o las boquillas del equipo de aplicación (Método: MT 176)	Un valor adecuado podría ser un máximo de 30 segundos
Grado de disolución y/o estabilidad de la solución	Aplicable a todas las formulaciones hidrosolubles	Asegurar que las formulaciones hidrosolubles se disuelvan rápidamente y, una vez diluidas, producen soluciones estables sin precipitación, floculación, etc.; los concentrados solubles produzcan soluciones estables al diluirse (Método: MT 179, MT 41.1)	No se pueden dar límites generales

viii. Propiedades de estabilidad en almacenamiento

Propiedad	Formulaciones a las que aplica	Finalidad	Requisito
Estabilidad a 0 °C y a altas temperaturas	Estabilidad a 0 °C: aplicable a todas las formulaciones líquidas	Estabilidad a 0 °C: asegurar que las propiedades de las formulaciones no sean afectadas adversamente por el almacenamiento durante períodos de frío, respecto de las propiedades de dispersión y de granulometría (Método: MT 39.3)	Estabilidad a 0°C: después de un almacenamiento a 0 ± 2°C por 7 días, la formulación deberá seguir cumpliendo con los requisitos de las cláusulas para dispersión inicial, estabilidad de emulsión o suspensión, y prueba de tamizado húmedo. La cantidad máxima normal permitida de sólidos y líquidos separados será de 0,3 ml



	<p>Estabilidad a temperatura elevada: aplicable a todas las formulaciones</p>	<p>Estabilidad a temperatura elevada: asegurar que las propiedades de las formulaciones no sean afectadas por el almacenamiento a alta temperatura, y evaluar su estabilidad a largo plazo en almacenamiento con una temperatura más moderada, en lo que respecta al contenido de ingrediente activo (y un posible incremento de impurezas significativas) y a las propiedades físicas</p> <p>(Método: MT 46.3)</p>	<p>Estabilidad a temperatura elevada: después de un almacenamiento a 54 ± 2 °C por 14 días, la formulación deberá seguir cumpliendo con los requisitos de las cláusulas apropiadas referidas al contenido de ingrediente activo, impurezas significativas, granulometría y dispersión. El contenido de ingrediente activo no deberá descender a menos del 95% del contenido previo a la prueba, y las propiedades físicas significativas no deberán cambiar al punto que puedan afectar la aplicación y/o la seguridad</p> <p>Debe proveerse información adicional si la degradación del ingrediente activo excede el 5 %</p> <p>o alguna propiedad física es afectada. Por ejemplo, los productos de degradación deben ser identificados y cuantificados. En formulaciones de 1 % o menos, pueden darse requisitos analíticos de identificar los productos de degradación que pueden estar únicamente a niveles de 0.05 %. En tales casos, se debe aportar evidencias disponibles y argumentos científicos sobre los posibles productos de degradación</p>
--	---	---	--



			<p>Cuando la formulación no sea adecuada ni haya sido prevista para usarse en climas cálidos, y sea afectada adversamente por temperaturas muy altas, las condiciones de la prueba pueden ser modificadas. Probablemente sea necesario evitar temperaturas que excedan los 50 °C cuando la formulación esté envasada en bolsas hidrosolubles. Las condiciones alternativas son: 4 semanas a 50 ± 2°C; 6 semanas a 45±2°C; 8 semanas a 40±2°C; 12 semanas a 35 ±2°C ó 18 semanas a 30±2°C</p> <p>En general, se espera que las formulaciones sigan siendo aptas para uso después de un almacenamiento</p> <p>(en envases originales intactos) de por lo menos 2 años desde la fecha de liberación, siempre y cuando los envases hayan sido almacenados de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta</p>
--	--	--	---



Anexo 2: Niveles máximos de Impurezas Relevantes en Especificaciones FAO/OMS

En la siguiente tabla se incluyen los niveles máximos de impurezas relevantes en las especificaciones FAO/OMS de IAGT'S, desarrolladas bajo el nuevo procedimiento.

Las especificaciones completas de los IAGT's incluidos, se pueden acceder en el portal <http://www.fao.org/agriculture/crops/core-themes/theme/pests/jmps/ps-new/en/>

Ingrediente Activo	Impureza relevante	Concentración máxima permitida
Azadiractina	Aflatoxinas (suma de aflatoxinas B ₁ , B ₂ , G ₁ y G ₂)	0.00003% (300 µg/kg)
Bentazone	Insolubles en agua	El producto debe pasar por un tamiz de 150 mm, dejando no más de 1g/kg
Cloruro de cloromequat	1,2-Dicloroetano	0.1 g/kg
Clorotalonil	Hexaclorobenceno	0.04 g/kg
	Decaclorobifenil	0.03 g/kg
Clorpirifos	Sulfotep	3 g/kg
	Acetonas insolubles	5 g/kg
Dimetoato	Ometoato	2 g/kg
	Isodimetoato	3 g/kg
	Agua	2 g/kg
Diquat	2,2-bipiridil libre	0.75 g/kg
	Terpiridinas totales	0.001 g/kg
	Dibromuro de etileno	0.01 g/kg
Endosulfan	Agua	10 g/kg
	Material insoluble en acetonas	10 g/kg
Etofumezate	Agua	5 g/kg
Etofenprox	Agua	5 g/kg
	Insolubles en acetona	1 g/kg



Fenitrotrion	S-metil fenitrotrion	5 g/kg
	Tetrametil pirofosforotioato (TMPP)	3 g/kg
Fention	Agua	1 g/kg
Fosetil-aluminio	Agua	7 g/kg
Glifosato	Formaldehido	1.3 g/kg
	N-Nitrosoglifosato	1 g/kg
	Insolubles en 1 M de NaOH	0.2 g/kg
Hexazinona	<i>Ácido carbámico, etil ester</i>	0.05 g/kg
Lambda-cyhalotrina	Acidez	0.5 g/kg, calculada como H ₂ SO ₄
1-Metil ciclopropene	3-cloro-2-metilpropene	0.05%
	1-cloro-2-metilpropene	0.05%
Malation	Malaoxon	1 g/kg
	Isomalation	4 g/kg
	MeOOSPS-triester	15 g/kg
	MeOOOPS-triester	5 g/kg
Hidrazida maleica	Hidrazina	0.001 g/kg
Niclosamide	Agua	10 g/kg
Paraquat dicloruro	Bipiridil-4,4 libre	1 g/kg
	Terpiridinas totales	0.001 g/kg
Metil paration	Paraoxon-metil	1 g/kg
	S-metil paration-metil	15 g/kg
	Paration	3 g/kg
Picloram	Hexaclorobenceno	0.005 %
Butóxido de piperonilo	Dihidrosafrole	0.1 g/kg

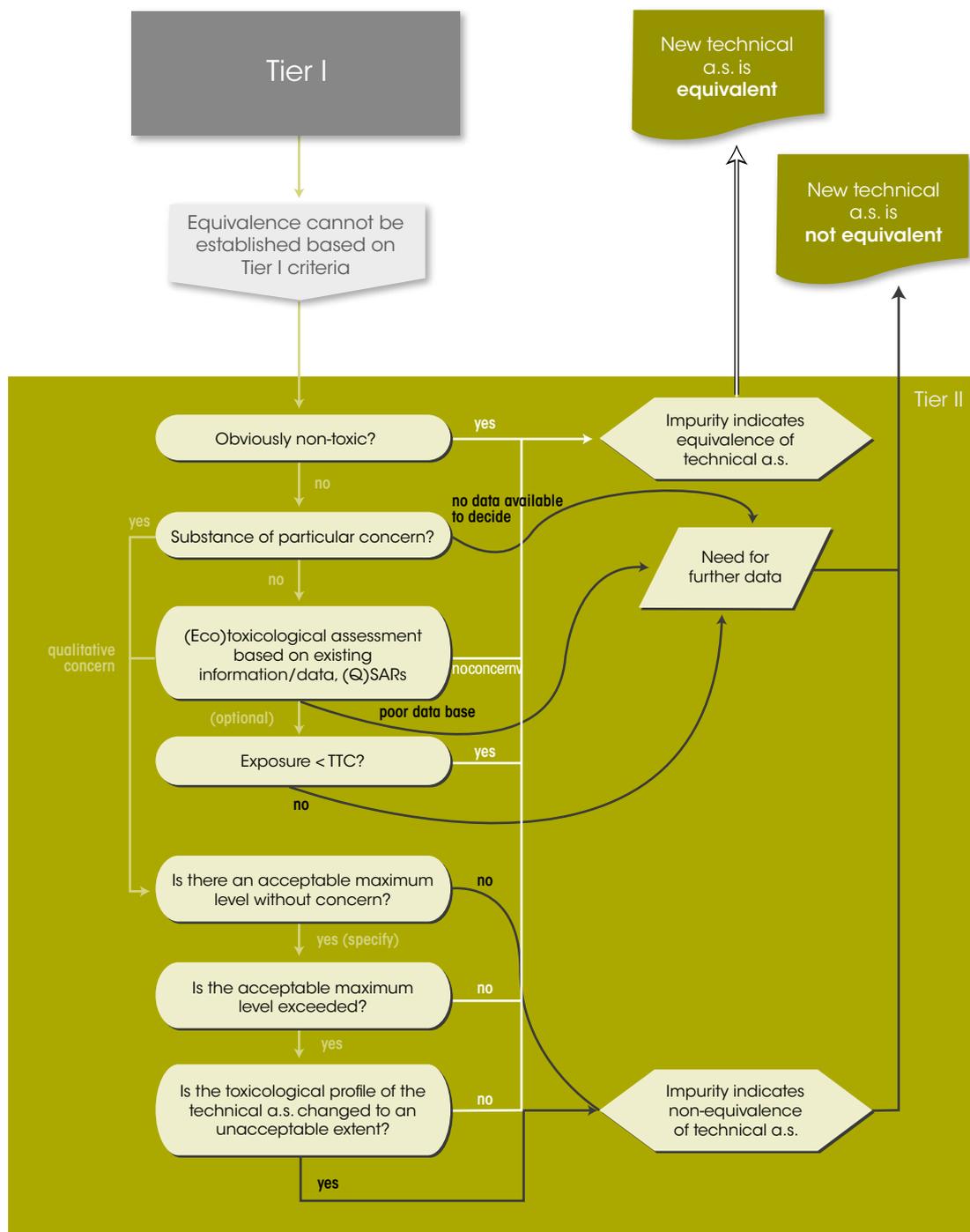


Pirimifos-metil	O,O-dimetil fosforocloridotoate (DMPCT)	5 g/kg
	O,O,S-trimetil fosforoditioate (MeOOSPS)	5 g/kg
	O,O,S-trimetil fosforotioate (MeOOSPO)	5 g/kg
	O,O,O-trimetil fosforotioate (MeOOOPS)	5 g/kg
	O-2-dietilamino-6-metilpirimidina-4-yl-O,S-dimetil fosforotioate	5 g/kg
	Agua	2 g/kg
Propoxur	Agua	2 g/kg
	Material insoluble en acetona	1 g/kg

Fuente: datos tomados de especificaciones FAO/OMS, nuevo procedimiento



Anexo 3: Esquema de evaluación y toma de decisiones en la perspectiva toxicológica



Fuente: SANCO, junio 2011



Anexo 4: Ejercicios de Equivalencia

(Tomados de Thomas S. Woods, 2007)

EJERCICIO # 1

Escalón 1

Referente

	Concentración (g/kg de IAGT)					Límites de manufactura
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5	
ABC (IAGT) - contenido de i.a.	996	997	992	990	991	> 975
Impureza # 1	0,8	0,4	0,5	0,4	0,5	7
Impureza # 2	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	2
Impureza # 3	1,5	1,2	1,6	1,3	1,4	8
Impureza # 4	0,2	0,4	0,2	0,2	0,1	1
Impureza # 5	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	5
Impureza # 6	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	3
Impureza # 7	1,5	0,7	1,7	1,9	1,5	7
Impureza # 8	0,9	0,6	0,9	1,2	2	8
Impureza # 9 (Relevante)	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3	1
Impureza # 10	0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	1
Impureza # 11	< 0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	1
Solvente A	2,1	1,5	1,6	1,6	1,5	4
Solvente B	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	1
Agua	0,7	0,6	0,7	0,5	0,4	4
iones	0,2	0,03	0,02	0,05	0,03	4
Total, g/kg	1005	1003	1000	998	999	



Sustentante

	Concentración (g/kg de IAGT)					Límites de manufactura
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5	
ABC (IAGT) - contenido de i.a.	996	997	992	990	991	> 975
Impureza # 1	0,8	0,4	0,5	0,4	0,5	7
Impureza # 2	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	2
Impureza # 3	1,5	1,2	1,6	1,3	1,4	8
Impureza # 4	0,2	0,4	0,2	0,2	0,1	4
Impureza # 5	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	5
Impureza # 6	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	3
Impureza # 7	1,5	0,7	1,7	1,9	1,5	7
Impureza # 8	0,9	0,6	0,9	1,2	2	8
Impureza # 9 (Relevante)	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3	1
Impureza # 10	0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	1
Impureza # 11	< 0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	1
Solvente A	2,1	1,5	1,6	1,6	1,5	4
Solvente B	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	1
Agua	0,7	0,6	0,7	0,5	0,4	4
iones	0,2	0,03	0,02	0,05	0,03	4
Total, g/kg	1005	1003	1000	998	999	

Observaciones y conclusiones: en este ejemplo se dan los límites de manufactura, que corresponde al contenido mínimo de ingrediente activo y los contenidos máximos de impurezas encontrados en el IAGT en un tiempo histórico dado, el cual tendrá que ser indicado por el fabricante. Habrá casos en que el fabricante hará un análisis estadístico de un determinado número de lotes, y dará los valores de acuerdo a dicha estimación. Igual en este caso, tendrá que explicar el análisis estadístico realizado para dar los valores. Para efectos de la evaluación de la equivalencia, los valores a comparar entre el Sustentante y el Referente, serán dichos límites de manufactura o los valores estadísticos, según sea el caso. En el presente ejemplo, al comparar la información del Sustentante respecto al Referente, encontramos lo siguiente:

- El contenido de ingrediente activo no es menor.
- No hay nuevas impurezas.
- A excepción de la # 4, no hay contenidos mayores de impurezas.
- El aumento en la # 4 es de 3 g/kg, lo cual está dentro del parámetro dado por FAO/OMS (3 g/kg ó 50 %).
- En base al Escalón 1, se puede juzgar que el Sustentante es equivalente al Referente, por lo que no es necesario pasar a evaluaciones de tipo toxicológico o eco-toxicológico en el Escalón 2.



EJERCICIO # 2

Escalón 1

Referente

	Concentración (g/kg de IAGT)					Límites de manufactura
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5	
XYZ (IAGT) - contenido de i.a.	997	997	993	990	992	> 975
Impureza # 1	0,8	0,4	0,5	0,4	0,5	7
Impureza # 2	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	2
Impureza # 3	1,5	1,2	1,6	1,3	1,4	3
Impureza # 4	0,2	0,4	0,2	0,2	0,1	1
Impureza # 5	0,3	0,3	0,3	0,2	0,2	1
Impureza # 6	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	3
Impureza # 7	1,5	0,7	1,7	1,9	1,5	7
Impureza # 8	0,9	0,6	0,9	1,2	2	8
Impureza # 9	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3	1
Impureza # 10	0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	1
Impureza # 11	6,1	6,3	6,3	6,4	6,3	10
Solvente A	2,1	1,5	1,6	1,6	1,5	4
Solvente B	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	1
Agua	0,7	0,6	0,7	0,5	0,4	4
Iones	0,2	0,03	0,02	0,05	0,03	4
Total, g/kg	1012	1009	1007	1004	1006	



Sustentante

	Concentración (g/kg de IAGT)					Límites de manufactura
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5	
XYZ (IAGT) - contenido de i.a.	997	997	993	990	992	> 975
Impureza # 1	0,8	0,4	0,5	0,4	0,5	7
Impureza # 2	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	2
Impureza # 3	2,6	2,3	3,7	2,7	2,8	5
Impureza # 4	0,2	0,4	0,2	0,2	0,1	1
Impureza # 5	3,4	3,5	3,6	3,6	3,7	6
Impureza # 6	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	3
Impureza # 7	1,5	0,7	1,7	1,9	1,5	7
Impureza # 8	0,9	0,6	0,9	1,2	2	8
Impureza # 9	0,4	0,2	0,3	0,3	0,3	1
Impureza # 10	0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	1
Impureza # 11	9,1	9,3	9,4	9,4	9,3	14
Solvente A	2,1	1,5	1,6	1,6	1,5	4
Solvente B	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	1
Agua	0,7	0,6	0,7	0,5	0,4	4
lonos	0,2	0,03	0,02	0,05	0,03	4
Total, g/kg	1019	1017	1016	1012	1014	

Observaciones y conclusiones: al comparar los límites de manufactura nos encontramos en este ejemplo, que el contenido de ingrediente activo del Sustentante es igual al Referente. Observamos por otro lado, que el Sustentante no tiene nuevas impurezas relevantes; no obstante, tiene tres impurezas no relevantes que están en mayor concentración que en el Referente. Al evaluar el aumento de las mismas tenemos lo siguiente:

- La impureza # 3 está aumentada en 2 g/kg, lo cual está dentro del rango aceptado de 3 g/kg.
- La impureza # 5 está aumentada en 5 g/kg, que está fuera del rango de 3 g/kg. En términos porcentuales está aumentada en 83.3 %, lo cual también está por encima de la tolerancia dada por FAO/OMS de 50 %.
- La impureza # 11 está aumentada en 4 g/kg lo cual sobrepasa el rango de 3 g/kg. Queda no obstante hacer la comparación porcentual, la cual nos da un aumento del 40 %, que está dentro del rango permitido del 50 %.
- En este caso, la única impureza que hace al Sustentante no equivalente al Referente, es la # 5. Por tal razón, en base al Escalón 1 no se puede juzgar la equivalencia, y obliga a evaluar información toxicológica en el Escalón 2.



El Sustentante debe aportar información toxicológica y eventualmente eco-toxicológica para demostrar si aún teniendo una impureza no relevante aumentada respecto al Referente más allá del rango permitido, se puede juzgar como equivalente.

En las páginas siguientes se brinda la información toxicológica del Sustentante y el Referente para proceder con dicha evaluación. Se van a desarrollar dos situaciones dentro del mismo Escalón 2. La primera (Situación A), donde se encuentra equivalencia analizando únicamente la toxicología aguda; la segunda (Situación B), donde será necesario ver información sub-crónica ya que en base a la información de toxicología aguda, no es posible determinar la equivalencia.



Escalón 2

Situación A:

Información toxicológica

Prueba toxicológica	REFERENTE			SUSTENTANTE	
	Dosis	Resultado	Efectos observados	Resultado	Efectos observados
Toxicología aguda					
DL50 oral, rata	625, 1250, 2500, 5000 mg/kg pc	DL₅₀=1800	↓ Peso corporal	DL₅₀=1250	↓ Peso corporal
DL50 dermal, rata o ratón	320, 800, 2000, 5000 mg/kg pc	DL₅₀=4000	-	DL₅₀=2350	-
CL50 inhalatoria, rata	0.625, 1.25, 2.5, 5.0 mg/L	CL₅₀=2.0	↓ Peso corporal	CL₅₀=2.8	↓ Peso corporal
Irritación ojo, conejo	N/A	No-irritante	-	No-irritante	-
Irritación piel, conejo	N/A	No-irritante	-	No-irritante	-
Sensibilización piel, cobayo	N/A	No-sensibilizante	-	No-sensibilizante	-
Toxicología sub-crónica					
Alimentación 90-días, rata	0, 100, 400, 1600 mg/kg pc	NOAEL=400	↓ Peso corporal; toxicidad hígado	-	-
Alimentación 90-días, ratón	0, 100, 400, 1600 mg/kg pc	NOAEL=100	↓ Peso corporal	-	-
Alimentación 90-días, perro	0, 50, 200, 800 mg/kg pc	NOAEL=50	↑ Peso hígado	-	-
Toxicología crónica					
Alimentación 2-años, rata	0, 100, 400, 1600 mg/kg pc	NOAEL=400	↓ Peso corporal; toxicidad hígado	-	-
Alimentación 18-meses, ratón	0, 100, 400, 1600 mg/kg pc	NOAEL=100	↓ Peso corporal	-	-
Alimentación 1-año, perro	0, 50, 200, 800 mg/kg pc	NOAEL=50	↑ Peso hígado	-	-
Reproducción y Desarrollo					
Reproducción, rata	0, 100, 400, 1600 mg/kg pc	NOAEL=400	↓ Peso corporal	-	-
Toxicología desarrollo, rata	0, 167, 500, 1500 mg/kg pc	NOAEL=500	↓ Progenie	-	-
Toxicología desarrollo, conejo	0, 50, 150, 450 mg/kg pc	NOAEL=50	↓ Progenie	-	-



Situación A (observaciones y conclusiones):

- Los valores de los estudios de toxicología aguda del Sustentante, tales como la DL_{50} oral y dermal son menores a los del Referente, lo cual indica que aquel tendría mayor toxicidad. No obstante, están dentro del factor 2X propuesto por FAO/OMS. La CL_{50} inhalatoria del Sustentante es más alta que el Referente, con lo cual para esta vía de exposición el Sustentante resulta menos tóxico.
- Los estudios agudos de irritación ocular, cutánea y sensibilización arrojan los mismos resultados en el Sustentante que en el Referente.
- En conclusión, el Sustentante es equivalente al Referente.



Situación B:

Información toxicológica

Prueba toxicológica	REFERENTE			SUSTENTANTE	
	Dosis	Resultado	Efectos observados	Resultado	Efectos observados
Toxicología aguda					
DL50 oral, rata	625, 1250, 2500, 5000 mg/kg pc	DL ₅₀ =1800	↓ Peso corporal	DL ₅₀ =1250	↓ Peso corporal
DL50 dermal, rata o ratón	320, 800, 2000, 5000 mg/kg pc	DL ₅₀ =4000	-	DL ₅₀ =2350	-
CL50 inhalatoria, rata	0.625, 1.25, 2.5, 5.0 mg/L	CL ₅₀ =2.0	↓ Peso corporal	CL ₅₀ =2.8	↓ Peso corporal
Irritación ojo, conejo	N/A	No-irritante	-	No-irritante	-
Irritación piel, conejo	N/A	No-irritante	-	No-irritante	-
Sensibilización piel, cobayo	N/A	No-sensibilizante	-	Sensibilizante	-
Toxicología sub-crónica					
Alimentación 90-días, rata	0, 100, 400, 1600 mg/kg pc	NOAEL=400	↓ Peso corporal; toxicidad hígado	NOAEL = 200	↓ Peso corporal; toxicidad hígado
Alimentación 90-días, ratón	0, 100, 400, 1600 mg/kg pc	NOAEL=100	↓ Peso corporal	-	-
Alimentación 90-días, perro	0, 50, 200, 800 mg/kg pc	NOAEL=50	↑ Peso hígado	-	-
Toxicología crónica					
Alimentación 2-años, rata	0, 100, 400, 1600 mg/kg pc	NOAEL=400	↓ Peso corporal; toxicidad hígado	-	-
Alimentación 18-meses, ratón	0, 100, 400, 1600 mg/kg pc	NOAEL=100	↓ Peso corporal	-	-
Alimentación 1-año, perro	0, 50, 200, 800 mg/kg pc	NOAEL=50	↑ Peso hígado	-	-
Reproducción y Desarrollo					
Reproducción, rata	0, 100, 400, 1600 mg/kg pc	NOAEL=400	↓ Peso corporal	-	-
Toxicología desarrollo, rata	0, 167, 500, 1500 mg/kg pc	NOAEL=500	↓ Progenie	-	-
Toxicología desarrollo, conejo	0, 50, 150, 450 mg/kg pc	NOAEL=50	↓ Progenie	-	-



Situación B (observaciones y conclusiones):

- Los valores de DL_{50} oral, dermal y de CL_{50} inhalatoria en el Sustentante, están dentro del factor 2X. Sin embargo, es sensibilizante, contrario a lo que sucede con el Referente. Esto hace que se pase a evaluar información toxicológica subcrónica.
- Al evaluar los resultados de toxicidad subcrónica, en lo que se refiere a los valores NOAEL en el estudio de alimentación de 90-días en ratas, se nota como el Sustentante resulta 2 veces más tóxico que el Referente, al tener un NOAEL 2 veces menor. Sin embargo, al analizar el espaciamiento de las dosis utilizadas en la prueba (ver valores dentro del óvalo), vemos que sigue un factor 4X. Siendo este factor mayor al factor de diferencia 2X entre los NOAEL's, el Sustentante resulta equivalente al Referente.









www.croplifela.org