

## **Procedimiento para la determinación de la equivalencia ecotoxicológica de ingredientes activos grado técnico (IAGT) en el umbral II**

Versión 1

Elaborado por:

Unidad de Evaluación Ambiental de Agroinsumos (UEAA)

Noviembre, 2020

**NOTA: el presente documento corresponde al procedimiento interno aplicado por parte de los evaluadores del MINAE para la determinación de la equivalencia ecotoxicológica de IAGTs. Esto no representa ningún requisito ni trámite adicional para los administrados, adicional a lo que ya contempla la normativa oficialmente aprobada para los efectos.**

### **Introducción**

Los reglamentos de registro de plaguicidas en Costa Rica han incorporado la posibilidad de registrar ingredientes activos grado técnico (IAGT) por el procedimiento de determinación de la equivalencia cuando un segundo IAGT contiene la misma entidad química que otro previamente registrado sin necesidad de contar con toda la información química, toxicológica, ecotoxicológica y de destino ambiental. Esta modalidad de registro se encuentra establecida en el Decreto Ejecutivo N° 33495-MAG-S-MINAE-MEIC artículo 2 numeral 7.3 y el Decreto Ejecutivo N° 40059-MAG-MINAE-S numeral 8.5.

La determinación de la equivalencia involucra una evaluación comparativa de perfiles de impureza, de los IAGTs en el umbral I; esta evaluación la realiza el SFE. En caso de no determinar la equivalencia en el umbral I, se comparan los perfiles toxicológicos (a cargo del Ministerio de Salud) y ecotoxicológicos agudos (a cargo del MINAE) en el umbral II.

### **Objetivo**

El presente documento consiste en el procedimiento interno seguido por parte de los evaluadores del MINAE para evaluar la información ecotoxicológica disponible para diferentes fuentes de IAGT en comparación con el perfil de referencia y determinar si procede o no la equivalencia ecotoxicológica.

### **Alcance**

Este procedimiento será aplicado por los evaluadores del MINAE para la determinación de la equivalencia ecotoxicológica de IAGTs. La evaluación inicia con una fase de revisión y extracción de información del expediente (parte I) y cuando se supera esta fase, se utilizan



los datos extraídos del expediente para realizar el análisis de equivalencia ecotoxicológica (parte II).

## Glosario

**Equivalencia:** determinación de la similaridad de los perfiles de pureza/impurezas, y toxicológicos/ecotoxicológicos cuando sea necesario, para materiales técnicos supuestamente similares generados por distintos fabricantes y por diferentes vías de fabricación, para establecer si ellos presentan niveles similares de riesgo.

**IAGT Perfil de referencia:** es el ingrediente activo grado técnico (IAGT) para el que se ha tomado una decisión regulatoria y se otorgó el registro correspondiente. El expediente cuenta con la información sobre la cual se basó el análisis de peligrosidad y riesgo y que será utilizada como base para el registro por equivalencia.

**IAGT Nueva fuente:** es el ingrediente activo grado técnico (IAGT) de un fabricante o vía de fabricación diferente al del IAGT perfil de referencia, para el que se solicita el registro por equivalencia.

**Impurezas en estudio:** son aquellas impurezas no relevantes presentes en el IAGT nueva fuente, cuya concentración es mayor a 3 g/kg.

## 1. Revisión y extracción de información del expediente (Parte I)

### 1.1. Datos requeridos del IAGT perfil de referencia

El expediente de solicitud de registro por equivalencia presentado por el registrante debe indicar cuál es el expediente del perfil de referencia. De este expediente, se extrae la información de los estudios ecotoxicológicos agudos del IAGT perfil de referencia y se completa el siguiente cuadro con todos los datos disponibles. Se deben aportar los indicadores agudos ( $CL_{50}$  o  $DL_{50}$ ) para organismos terrestres (aves y abejas) y acuáticos (peces, dafnias y algas) y clasificarlos según su peligrosidad con base en el documento "*Criterios para la clasificación de la peligrosidad ecotoxicológica y persistencia ambiental de agroinsumos*", publicado en la página web de DIGECA (<http://www.digeca.go.cr/areas/plaguicidas>), con sus respectivas referencias.

Cuadro 1. Resumen de datos ecotoxicológicos agudos del IAGT perfil de referencia.

IAGT:			Pureza:
Compartimento ambiental	Estudio presentado	Toxicidad (unidades)	Peligrosidad



Efectos sobre organismos terrestres	Toxicidad aguda para aves	DL <sub>50</sub> (mg/kg <sub>pc</sub> )	
	Toxicidad oral para abejas	DL <sub>50</sub> (µg/abeja)	
	Toxicidad por contacto para abejas	DL <sub>50</sub> (µg/abeja)	
Efectos sobre organismos acuáticos	Toxicidad aguda para pez	CL <sub>50</sub> (mg/l)	
	Toxicidad aguda para <i>Daphnia</i>	CL <sub>50</sub> o CE <sub>50</sub> (mg/l)	
	Toxicidad para algas	CE <sub>50</sub> (mg/l)	

En algunos casos, como se describirá más adelante, será necesario recopilar información sobre las impurezas no relevantes presentes en el perfil de referencia y que se encuentran en mayor concentración en la nueva fuente. En esos casos será necesario completar el siguiente cuadro, siendo información de carácter confidencial que no podrá ser divulgada en un informe público ni reproducida por medios manuales o electrónicos.

Cuadro 2. Resumen de impurezas no relevantes presentes en el IAGT perfil de referencia.

IAGT:	
Impurezas	Concentración
1	
2	
...	

## 1.2. Datos requeridos del IAGT nueva fuente

En primera instancia, se deberá extraer y verificar la información para la identificación del IAGT, así como la de carácter ambiental del expediente según los requisitos que establece el reglamento que sirve de respaldo para la solicitud de registro. El funcionario evaluador deberá señalar si hay incumplimiento de requisitos o si hay contradicciones o inconsistencias en la información presentada, así como si se presenta alguna insatisfacción sobre los estudios u otros requisitos presentados por el registrante. Así también, deberá indicar cuando la documentación aportada es satisfactoria.

Se debe extraer la siguiente información general del ingrediente activo: nombre del producto, sinónimos, nombre químico, fórmula química, concentración, número CAS, fabricante, país de origen, función y modo de acción.

Es necesario recopilar información sobre las impurezas no relevantes presentes en concentración mayor a 3 g/kg en la nueva fuente. Esta información es de carácter confidencial y no podrá ser divulgada en un informe público ni reproducida por medios manuales o electrónicos.

Con respecto a los requisitos técnicos, se identifican cuatro posibles opciones válidas como fuentes de la información ecotoxicológica de una nueva fuente:

1. Estudios ecotoxicológicos agudos realizados con el IAGT de la nueva fuente: deben cumplir con la metodología y criterios de validación indicados en las guías de procedimiento (OCDE, OCSPP, etc) según cada estudio.
2. Estudios ecotoxicológicos agudos realizados con las impurezas en estudio: deben cumplir con la metodología y criterios de validación indicados en las guías de procedimiento (OCDE, OCSPP, etc) según cada estudio.
3. Datos ecotoxicológicos para las impurezas en estudio, obtenidos de modelos predictivos tales como SAR (relación estructura-actividad), QSAR (relación cuantitativa estructura-actividad u otros): deben cumplir con los principios y formato indicados en la guía OCDE 69 "Documento Guía para la Validación de Modelos de (Relación (Cuantitativa) Estructura-Actividad [(Q)SAR]".
4. No tener ningún dato ecotoxicológico para el IAGT de la nueva fuente, ni para las impurezas en estudio: para estos casos el MINAE asumirá un aumento en la toxicidad de la nueva fuente a través valores preestablecidos según se detalla en el apartado 2.2.2.

Para la evaluación de la equivalencia, en el mejor de los casos se espera contar con la información para los organismos terrestres: aves y abejas, y organismos acuáticos: peces, dafnias y algas, para el IAGT nueva fuente o para las impurezas en cuestión. Estos datos se pueden aportar de cualquiera de las opciones identificadas anteriormente.

Una vez que se determina que el expediente cuenta con la información requerida, se da por satisfactoria la fase de presentación de la información y se procede a la fase de análisis de equivalencia ecotoxicológica que se explica a continuación.

## 2. Análisis de la equivalencia ecotoxicológica (Parte II)

Cuando estén disponibles uno o varios de los estudios ecotoxicológicos agudos realizados con el IAGT nueva fuente (opción 1), se debe completar el cuadro 1, pero esta vez con los datos del IAGT nueva fuente.

Para los organismos terrestres y acuáticos para los que no se cuenta con estudios ecotoxicológicos agudos realizados con el IAGT nueva fuente, se podrá completar el cuadro 3 con la información disponible (opciones 2, 3 y 4), indicando la identidad de las impurezas en estudio, la concentración en que se encuentra en la nueva fuente, el dato ecotoxicológico y la referencia. En caso de no contar con algún dato, se deberá indicar que no está disponible.

Cuadro 3. Resumen de datos sobre impurezas presentes en concentración mayor a 3 g/kg en el IAGT nueva fuente.

IAGT:				
Impurezas	Concentración	Datos ecotoxicológicos		Referencia
		Toxicidad aguda para:	Dato (unidades):	
1		Aves	DL <sub>50</sub> (mg/kg <sub>pc</sub> )	
		Abejas vía oral	DL <sub>50</sub> (µg/abeja)	
		Abejas vía contacto	DL <sub>50</sub> (µg/abeja)	
		Peces	CL <sub>50</sub> (mg/l)	
		<i>Daphnia</i>	CL <sub>50</sub> o CE <sub>50</sub> (mg/l)	
		Algas	CE <sub>50</sub> (mg/l)	
2				
...				

## 2.1. Comparación directa de datos ecotoxicológicos entre el IAGT perfil de referencia y el IAGT nueva fuente

**2.1.1.** Cuando se dispone de datos provenientes de estudios ecotoxicológicos agudos para el IAGT nueva fuente, determinados para la misma especie utilizada en los estudios para el IAGT perfil de referencia, se considerarán equivalentes cuando los datos no difieren en más de un factor de 5, según lo establece FAO/OMS (2017).

Para calcular el factor (f<sub>1</sub>) se aplica la siguiente ecuación para todos los organismos para los que se dispongan datos:

**Ecuación 1.** Factor de variación entre IAGT perfil de referencia e IAGT nueva fuente.

$$f_1 (\text{especie}) = \frac{\text{TOX}(\text{PR})}{\text{TOX}(\text{NF})}$$



Donde:

$f_1$  (especie) = factor de variación para cada especie evaluada, la cual debe ser indicada en el paréntesis.

TOX = Dosis o concentración que produce un efecto al 50% de los organismos de prueba. Puede ser DL<sub>50</sub> (aplica para aves y abejas) CL<sub>50</sub> (aplica para peces y dafnias) o CE<sub>50</sub> (aplica para algas y dafnias). Se deben respetar las unidades de medida indicadas en los cuadros 1 y 3.

PR = IAGT perfil de referencia.

NF = IAGT nueva fuente.

**2.1.2.** Cada uno de los resultados obtenidos se compara con el factor de 5 para determinar si el IAGT nueva fuente se considera equivalente al IAGT perfil de referencia. Con los resultados de este análisis se completa el cuadro 4.

RESULTADO	CONCLUSION
$f_1 > 5$	No es equivalente
$f_1 \leq 5$	Sí es equivalente

Cuadro 4. Resumen de resultados de la comparación directa de datos ecotoxicológicos entre el IAGT perfil de referencia y el IAGT nueva fuente.

Estudio presentado	Datos ecotoxicológicos			Resultados de la comparación	
	Parámetro de toxicidad (unidades)	IAGT perfil de referencia	IAGT nueva fuente	Factor de variación ( $f_1$ )	Equivalencia (si $f_1 \leq 5$ )
Toxicidad aguda para aves	DL <sub>50</sub> (mg/kg)				
Toxicidad oral para abejas	DL <sub>50</sub> (µg/abeja)				
Toxicidad por contacto para abejas	DL <sub>50</sub> (µg/abeja)				
Toxicidad aguda para pez	CL <sub>50</sub> (mg/l)				
Toxicidad aguda para <i>Daphnia</i> (CL <sub>50</sub> o CE <sub>50</sub> )	CL <sub>50</sub> o CE <sub>50</sub> (mg/l)				



Toxicidad para algas (CE <sub>50</sub> )	CE <sub>50</sub> (mg/l)				
--	-------------------------	--	--	--	--

## 2.2. Predicción del aumento en la ecotoxicidad con base en la información disponible de las impurezas

**2.2.1.** Cuando se dispone de datos provenientes de estudios ecotoxicológicos agudos o de modelos predictivos (tales como SAR, QSAR u otros) para las impurezas presentes en el IAGT nueva fuente en concentración mayor a 3 g/kg, se puede calcular el incremento en la toxicidad basado en el concepto de referencia farmacológica de la concentración de aditividad (Loewe & Muischnek, 1926; Finney, 1971; Kortenkamp et al., 2010, citado por la Comisión Europea, 2012).

Primero, para cada organismo se calcula el factor de aumento en la toxicidad de la impureza en estudio en comparación con el ingrediente activo puro, utilizando la siguiente ecuación:

**Ecuación 2.** Factor de aumento en la toxicidad de la impureza.

$$f_2(\text{especie}) = \frac{\text{TOX(IA)}}{\text{TOX(Imp)}} = \frac{\text{TOX(PR)} - (K_{PR}(\text{Imp}) \times \text{TOX(PR)})}{\text{TOX(Imp)} - (K_{PR}(\text{Imp}) \times \text{TOX(PR)})}$$

Donde:

$f_2$  (especie) = factor de aumento en la toxicidad para cada especie evaluada, la cual debe ser indicada en el paréntesis.

TOX = dosis o concentración que produce un efecto al 50% de los organismos de prueba. Puede ser DL<sub>50</sub> (aplica para aves y abejas) CL<sub>50</sub> (aplica para peces y dafnias) o CE<sub>50</sub> (aplica para algas y dafnias). Se deben respetar las unidades de medida indicadas en los cuadros 1 y 3.

IA = ingrediente activo puro

Imp = impureza en estudio

PR = IAGT perfil de referencia.

$K_{PR}(\text{Imp})$  = proporción de la impureza en estudio contenida en el IAGT perfil de referencia

Luego, para cada organismo se calcula el aumento en la toxicidad del IAGT nueva fuente, con la siguiente ecuación:

**Ecuación 3.** Aumento en la toxicidad del IAGT nueva fuente.

$$AT = \frac{\text{TOX(PR)}}{\text{TOX(NF)}} = \frac{((f_2 - 1) \times K_{NF}(\text{Imp})) + 1}{((f_2 - 1) \times K_{PR}(\text{Imp})) + 1}$$

Donde:

AT = aumento en la toxicidad del IAGT nueva fuente.



TOX = dosis o concentración que produce un efecto al 50% de los organismos de prueba. Puede ser DL<sub>50</sub> (aplica para aves y abejas) CL<sub>50</sub> (aplica para peces y dafnias) o CE<sub>50</sub> (aplica para algas y dafnias). Se deben respetar las unidades de medida indicadas en los cuadros 1 y 3.

PR = IAGT perfil de referencia.

NF = IAGT nueva fuente.

f<sub>2</sub> = factor de aumento en la toxicidad obtenido en la ecuación 2.

K<sub>NF</sub>(Imp) = proporción de la impureza en estudio contenida en el IAGT nueva fuente.

K<sub>PR</sub>(Imp) = proporción de la impureza en estudio contenida en el IAGT perfil de referencia.

Imp = impureza en estudio.

**2.2.2.** Para las impurezas en estudio para las que no se conoce la toxicidad en uno o varios organismos, se asumen valores preestablecidos para el factor de aumento en la toxicidad (f<sub>2</sub>):

f<sub>2</sub> = 100 si la toxicidad de la impureza en estudio es completamente desconocida.

f<sub>2</sub> = 10 si se puede suponer de manera plausible que la acción tóxica de la sustancia técnica activa contra el organismo probado está determinada por el modo de acción previsto (p. ej., los efectos de un herbicida sobre las algas) o cuando existe conocimiento que confirma que un mecanismo tóxico específico del ingrediente activo contra el organismo en estudio puede ser asumido (por ejemplo, perfiles de toxicidad típicos de clases de ingredientes activos).

En estos casos, se utiliza la ecuación 3 aplicando uno de los factores indicados, según la información disponible.

**2.2.3.** Cada uno de los resultados obtenidos de la ecuación 3 se compara con el factor de 2 para determinar si el IAGT nueva fuente se considera equivalente al IAGT perfil de referencia:

RESULTADO	CONCLUSION
AT > 2	No es equivalente
AT ≤ 2	Sí es equivalente

También se puede utilizar para predecir el dato de toxicidad esperado para el IAGT nueva fuente, utilizando la siguiente ecuación:

**Ecuación 4.** Predicción de la toxicidad del IAGT nueva fuente.

$$\text{TOX (NF)} = \frac{\text{TOX(PR)}}{\text{AT}}$$





Donde:

TOX = dosis o concentración que produce un efecto al 50% de los organismos de prueba. Puede ser DL<sub>50</sub> (aplica para aves y abejas) CL<sub>50</sub> (aplica para peces y dafnias) o CE<sub>50</sub> (aplica para algas y dafnias). Se deben respetar las unidades de medida indicadas en los cuadros 1 y 3.

NF = IAGT nueva fuente.

PR = IAGT perfil de referencia.

AT = aumento en la toxicidad del IAGT nueva fuente

Para cada una de las impurezas en estudio se completa el siguiente cuadro.

Cuadro 5. Resumen de resultados de la predicción del aumento en la ecotoxicidad con base en la información disponible de la impureza 1.

Estudio presentado	Datos ecotoxicológicos				Resultados de la comparación	
	Parámetro de toxicidad (unidades)	IAGT perfil de referencia	Impureza 1	IAGT nueva fuente	Aumento en la toxicidad (AT)	Equivalencia (si AT ≤ 2)
Toxicidad aguda para aves	DL <sub>50</sub> (mg/kg)					
Toxicidad oral para abejas	DL <sub>50</sub> (µg/abeja)					
Toxicidad por contacto para abejas	DL <sub>50</sub> (µg/abeja)					
Toxicidad aguda para pez	CL <sub>50</sub> (mg/l)					
Toxicidad aguda para <i>Daphnia</i> (CL <sub>50</sub> o CE <sub>50</sub> )	CL <sub>50</sub> o CE <sub>50</sub> (mg/l)					
Toxicidad para algas (CE <sub>50</sub> )	CE <sub>50</sub> (mg/l)					

### 2.3. Determinación de la equivalencia y toma de decisiones

Si para uno o más organismos se obtuvo resultados que indican que no hay equivalencia, el IAGT nueva fuente no será considerado equivalente al IAGT perfil de referencia.



## Referencias

Comisión Europea. 2012. Documento guía sobre la evaluación de la equivalencia de materiales técnicos de sustancias reguladas bajo el Reglamento (CE) no 1107/2009. SANCO/10597/2003 –rev. 10.1. Disponible en: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides\\_guidance\\_equivalen\\_ce-chem-substances\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/plant/docs/pesticides_guidance_equivalen_ce-chem-substances_en.pdf)

Comisión Europea. 2013. REGLAMENTO (UE) No 283/2013 DE LA COMISIÓN de 1 de marzo de 2013 que establece los requisitos sobre datos aplicables a las sustancias activas, de conformidad con el Reglamento (CE) no 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la comercialización de productos fitosanitarios. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0283&from=EN>

FAO/OMS. 2017. Manual sobre la elaboración y uso de las especificaciones de plaguicidas de la FAO y la OMS. Tercera revisión de la primera edición. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-I5713s.pdf>

OCDE. 2007. Serie sobre pruebas y evaluación N° 69 "Documento Guía para la Validación de Modelos de (Relación (Cuantitativa) Estructura-Actividad [(Q)SAR]". ENV/JM/MONO(2007)2. Disponible en: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2007\)2](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2007)2)

