



CAPACITACIONES ICCAS

TALLER

ASPECTOS REGULATORIOS DE RESIDUOS Y COMERCIO INTERNACIONAL

Del miércoles 29 de septiembre hasta el
miércoles 10 de noviembre





Módulo 6: Cálculo de LMR

- Resumen de conceptos vinculados al cálculo de LMR
- Cálculo del LMR en matrices vegetales
- Bases conceptuales del Calculador de LMR de la OECD
- Ejercicios
- Resumen final



LMR & TI

Límite Máximo de Residuos (LMR): es la máxima concentración de un residuo de un plaguicida (expresado en mg/kg), que está legalmente permitido en un alimento o pienso ... que puede ocurrir luego de la aplicación siguiendo las Buenas Prácticas Agrícolas

Import Tolerances (IT): son los LMRs basados en las etiquetas (BPA) de los países exportadores



- Estándares legales
- BPA crítica (↑ dosis, ↑ n° aplicaciones, ↓ intervalo aplicaciones, período de carencia)
- Su cumplimiento indica que el producto fue aplicado según la etiqueta aprobada
- No se relacionan con la toxicidad del compuesto
- Las Agencias regulatorias consideran la toxicidad del compuesto a través del Análisis de Riesgo Dietario, cada vez que un LMR es establecido o adoptado

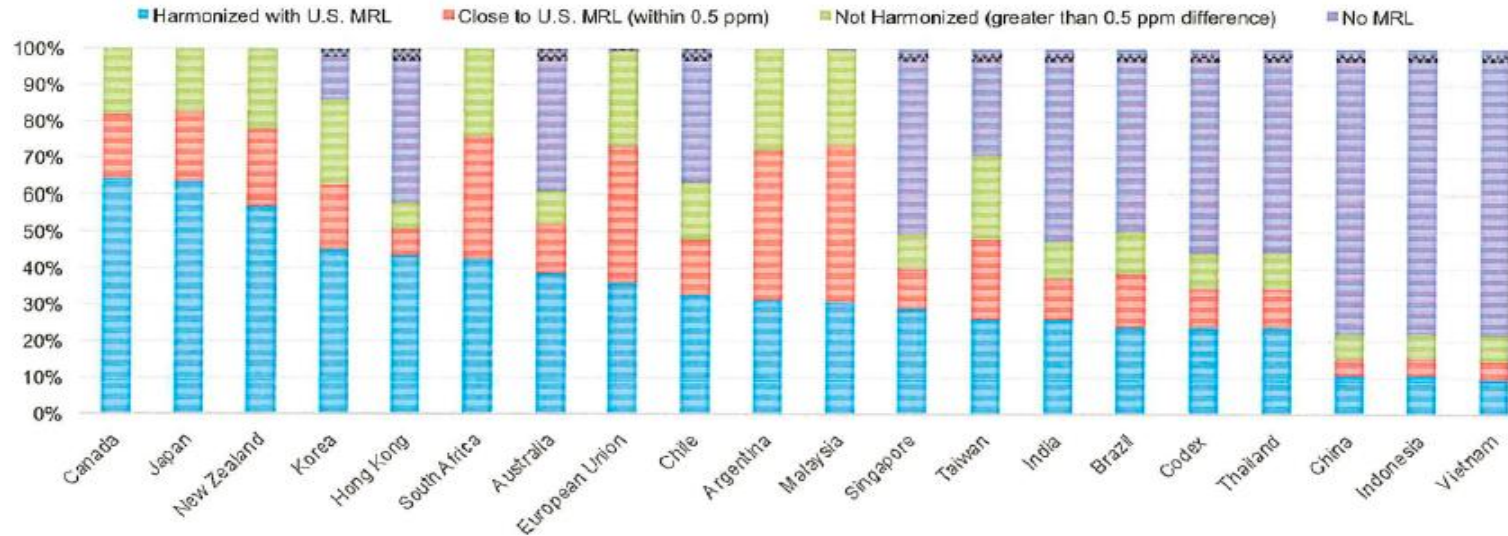


Importancia de armonización de LMR & TI

Falta de armonización = **restricciones no arancelarias al comercio**



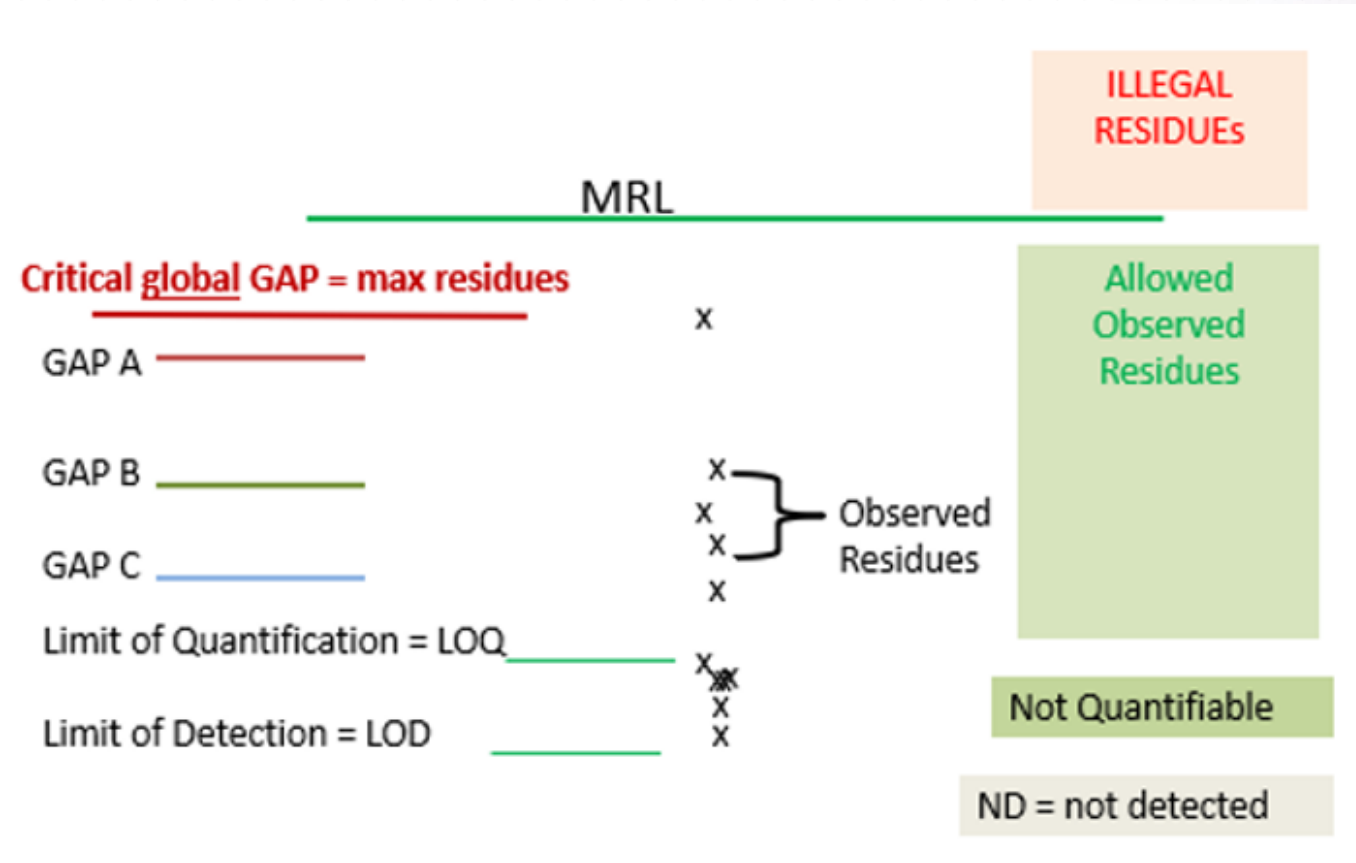
INTERNATIONAL MRLS COMPARED TO U.S. MRLS FOR
SELECTED COMMODITIES (BY MARKET)



Based on 389 AIs and 779 commodities



Importancia de armonización de LMR & TI



Cualquier LMR o TI está siempre sustentados por la evaluación de riesgo dietario



Importancia de armonización de LMR & TI

- Paquetes de estudios residuos globales (única BPA crítica)
- Adhesión al Codex Alimentarius
- Armonización de criterios internacionales
 - Misma forma de agrupamiento de cultivos, cultivos representativos y criterios de extrapolación
 - Uso del [Calculador de LMR de OECD](#)
 - Mismos criterios para Análisis de Riego Dietario (IEDI / IESTI)
 - Regulaciones alineadas con directrices y documentos guía de OECD
 - Mutua aceptación de tolerancias (Mercosur 15/2016, Directrices TI APEC)
- Seguimiento de comentarios Notificaciones SPS/OMC. Feedback si necesario
- Manual de Residuos de Pesticidas FAO, 3rd edition, May 2016
- Métodos publicados para monitoreo de residuos (CCPR-49 / CAC 2017)





Caracterización de Residuos en Matrices Vegetales



Global Studies

BPA Crítica

Cultivos - NOR / MOR



Ganadería- Alimentación animal



Residuos en carne, leche y huevos

Procesamiento



Cultivos Rotacionales



Miel





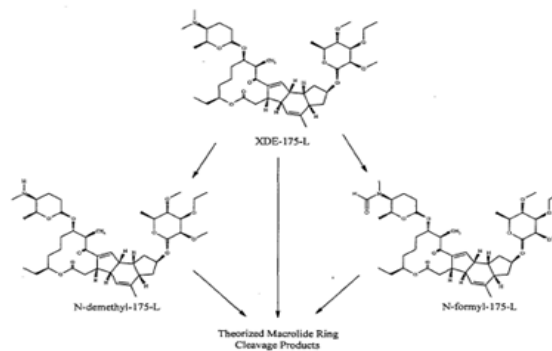
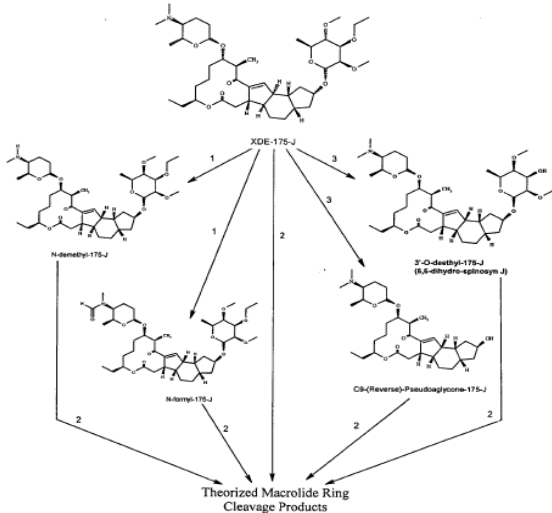
Estudios NOR - Definición de Residuos

Definición de Residuo para LMR:

- Simple, un solo analito preferiblemente (parental, o parental y un metabolito mayor)
- Ej: spinetoram

Definición de Residuos para Evaluación de Riesgo:

- Puede contener metabolitos adicionales que contribuyan al Riesgo Dietario debido a
 1. potencial de exposición al metabolito/degradado en la dieta humana; y/o
 2. toxicidad relativa del metabolito o degradado respecto al compuesto parental
- Ej: spinetoram y sus metabolites mayores N-demethyl y N-formyl expresados como spinetoram





Estudios MOR - Propuesta de LMR & TI

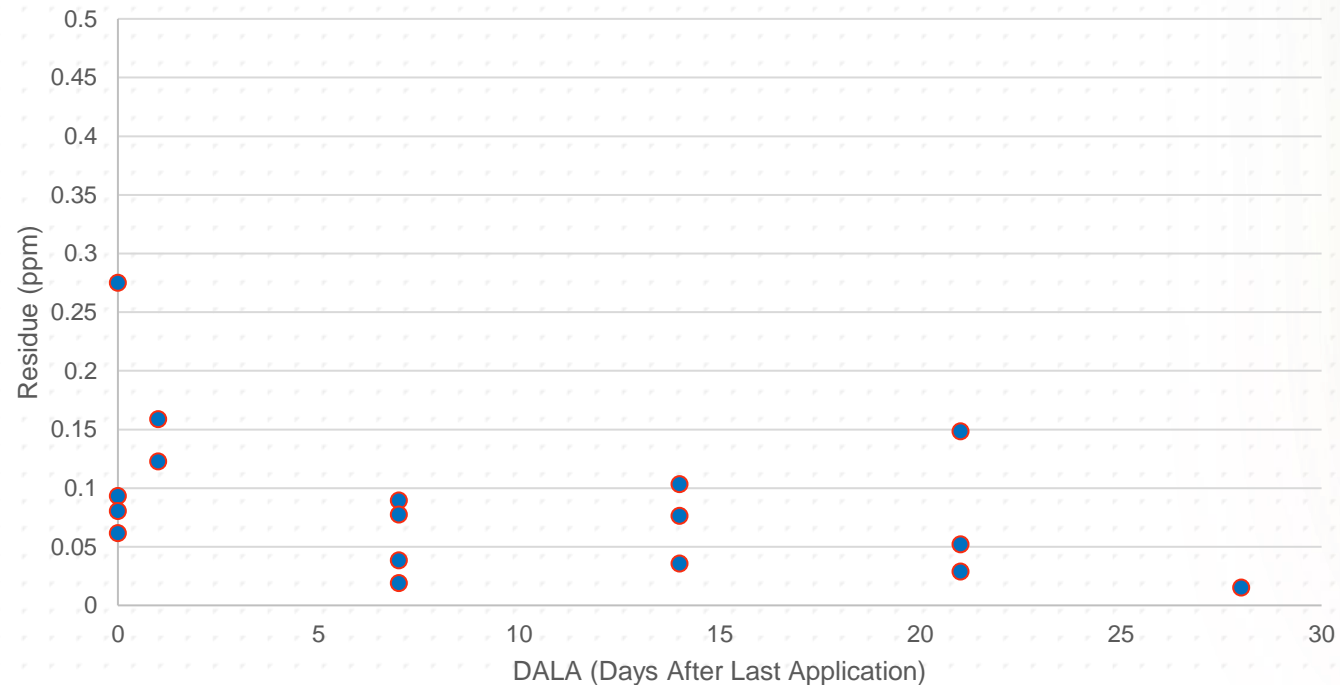



- BPA crítica
- Estudios supervisados a campo (BPL / GLP)
- BLP / GLP (asegurar la integridad del dato y a repetibilidad del resultado)
 - Procedimientos standard (SOPs) para cada paso del protocolo (calibración, aplicación, muestreo, envío, preparación, análisis, eliminación, archivo, etc.)
 - Personal entrenado en BPL
 - Entidades acreditadas BPL (OAA)
 - Protocolo detallado, cuidadoso registro, desvíos y enmiendas. Fotos
 - Auditados (QA)
 - Métodos validados



Estudios MOR - Propuesta de LMR & TI

- Datos se generan en diferentes áreas para incorporar variabilidad
- Estudios pueden ser de **cosecha final** (ej: herbicidas de girasol) y/o de **curvas de declinación** (no siempre deben realizarse curvas) (Ej: insectida en fruta)





Calculador LMR OECD - Versión 2 (Abril 2020)

<https://www.oecd.org/env/ehs/pesticides-biocides/oecdmaximumresiduelimitcalculator.htm>

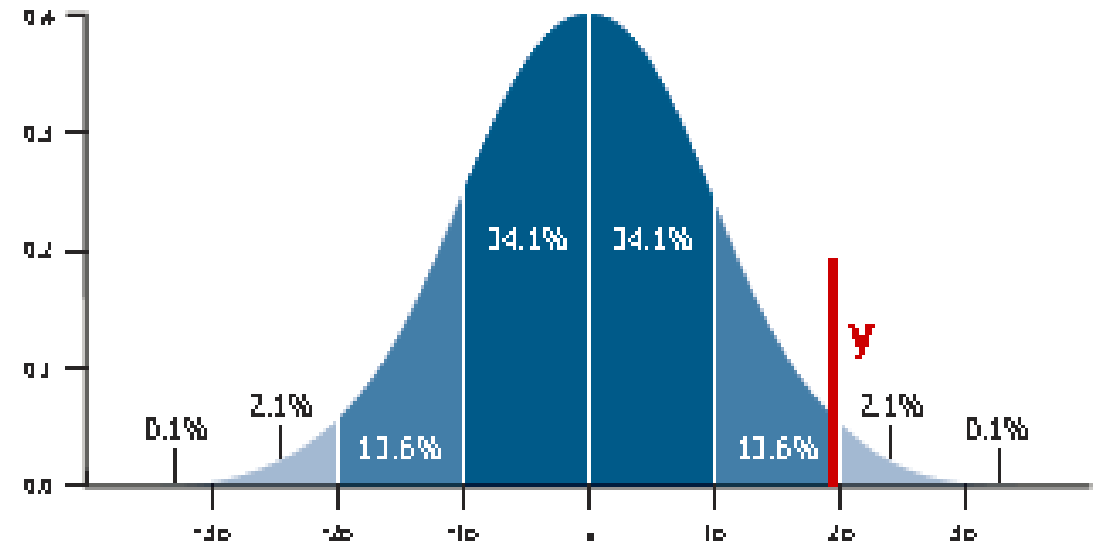
- **Objetivo: Armonizar el Cálculo de LMRs en OECD**
- Desarrollado por **OECD – Residue Chemistry Expert Group (RCEG)** entre 2009 - 2011
 - NAFTA MRL Calculator (5 métodos)
 - EU MRL Calculator (3 métodos)
 - Método adicional (distribución Weibull)
- **Calculador LMR OECD** es utilizado por todas o casi todas las Agencias
- Implementa en forma práctica **métodos estadísticos sólidos**
- **Simple**, su uso no requiere conocimientos de estadística profundos



Calculador de LMR OECD (Versión 2, Abril 2020)

El objetivo estadístico del Calculador de OECD es producir un LMR propuesto en la región del **percentil 95th de la distribución subyacente de datos de residuos**

La distribución de residuos describe una forma de campana (Gauss) (Distribución Normal) alrededor de un valor medio



Set de datos

- 16 - 20 datos: LMR propuesto generalmente $< 2x$ HR
- 10 o más datos: 95% de LMR propuestos $\leq 2x$ HR
- Menos de 10 datos: posibilidad LMR exceda $2x$ HR, o incluso rara vez $3x$ HR, dependiendo de la variabilidad inherente al set de datos



Calculador de LMR OECD (Versión 2, Abril 2020)

- **Inputs al Sistema, dependen de la correcta interpretación de los estudios de residuos con base científica**
 - **Selección de datos**
 - Datos correspondientes a la **BPA crítica**
 - Regla **+/- 25%** en una variable de la BPA crítica (OECD 509) (ENV/JM/MONO(2011)50/REV1)
 - Proporcionalidad de dosis entre **0.3x – 4.0 x** (x = dosis máxima de etiqueta) (ENV/JM/MONO(2011)50/REV1)
 - Juntar datos entre cultivos (mismo grupo), o entre regiones (misma BPA Crítica)
 - **Datos:**
 - 3 (mínimo número de datos)
 - 3 - 7 (set de datos pequeño) “High uncertainty MRL estimate”
 - ≥ 8 (idealmente)



Calculador de LMR OECD (Versión 2, Abril 2020)

- **Inputs al Sistema, dependen de la correcta interpretación de los estudios de residuos con base científica**
 - **Valores \leq LoQ (censored data):**
 - Valor \leq LOQ = LoQ (*) - Ej: 0.01 mg/kg (*)
 - **Decisión sobre Outliers**
 - Justificación robusta para quitar el dato del set de datos
- **Output del Sistema es automático**



Ejercicio 1

Cultivo: girasol

Producto: herbicida

Dosis (cc/ha): 500 cc/ha

Dosis (g e.a./ha): 8.22 g e.a./ha

App: 1

Muestreos: 116 - 129 DALA

LoQ = 0.01 mg/kg - LoD: 0.003 mg/kg

Definición de Residuos para LMR: Parental

Preguntas:

Para la propuesta de Limite Máximo de Residuos:

- Es necesario usar el calculador?
- Cuál es el LMR a proponer?

Resultados de Ensayos supervisados a campo

Muestra	Ensayo	Tratamiento	DAT	Valor AAA metil (mg/kg)	Valor AAA a.e. (mg/kg)
014SRBR18R14-02/SE001	ARG2	Trt 1	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-02/SE002	ARG2	Trt 2	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-02/SE003	ARG2	Trt 2	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-03/SE001	ARG3	Trt 1	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-03/SE002	ARG3	Trt 2	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-03/SE003	ARG3	Trt 2	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-04/SE001	ARG4	Trt 1	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-04/SE002	ARG4	Trt 2	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-04/SE003	ARG4	Trt 2	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-05/SE001	ARG5	Trt 1	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-05/SE002	ARG5	Trt 2	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-05/SE003	ARG5	Trt 2	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-06/SE001	ARG6	Trt 1	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-06/SE002	ARG6	Trt 2	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-06/SE003	ARG6	Trt 2	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-07/SE001	ARG7	Trt 1	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-07/SE002	ARG7	Trt 2	BBCH 89	< 0.01	< 0.01
014SRBR18R14-07/SE003	ARG7	Trt 2	BBCH 89	< 0.01	< 0.01



Ejercicio 2

Cultivo: uva

Producto: ABCDEF 200 SC

Dosis producto: 150 cc/ha

Dosis ingrediente activo: 30 g ia/ha

N° aplicaciones: 2

Intervalos entre aplicaciones: 21 días

Período de carencia: 14 días

Definición de Residuos para LMR:

suma del compuesto parental

+ metabolito 2, expresado como parental

Preguntas:

Para la propuesta de Limite Máximo de Residuos:

- Qué ensayos pueden ser considerados?
- Qué moléculas deben ser consideradas?
- Qué datos de residuos deben ser seleccionados?

Resultados de Estudios de Residuos Supervisados

Ensayo	Datos de aplicación				Resultados de Residuos (mg/kg)		
	Dosis i.a./ha	N° aplic.	Intervalo (días)	DALT	Compuesto parental	Metabolito 1 expresado como parental	Metabolito 2 expresado como parental
1	30	2	21	7	0,10	0,04	0,02
				14	0,06	0,03	0,01
				21	0,06	0,04	0,01
				28	0,04	0,02	<0,01
2	30	2	21	7	0,13	0,03	0,05
				14	0,09	0,03	0,02
				21	0,12	0,05	0,01
				28	0,06	0,02	<0,01
3	30	2	21	7	2,02	0,08	0,08
				14	1,87	0,09	0,03
				21	1,26	1,00	0,04
				28	0,60	1,05	0,02
4	30	2	21	14	0,40	0,23	0,05
5	30	2	21	14	0,71	0,35	0,09
6	30	2	21	14	1,03	0,60	0,09
7	25	1	21	14	0,04	0,02	0,01
8	28	2	21	14	2,27	0,08	0,08
9	25	2	21	10	3,11	1,00	0,09
10	35	2	21	14	0,20	0,05	0,03



Ejercicio 2

Cultivo: uva

Producto: ABCDEF 200 SC

Dosis producto: 150 cc/ha

Dosis ingrediente activo: 30 g ia/ha

N° aplicaciones: 2

Intervalos entre aplicaciones: 21 días

Período de carencia: 14 días

Definición de Residuos para LMR:

suma del compuesto parental

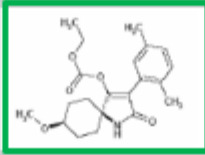
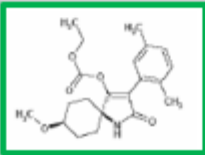
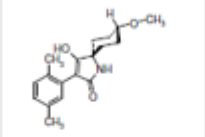
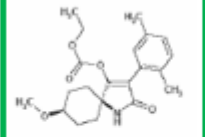
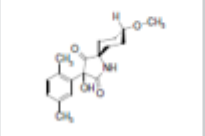
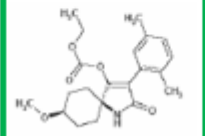
+ metabolito 2, expresado como parental

Resultados de Estudios de Residuos Supervisados

Ensayo	Datos de aplicación				Resultados de Residuos (mg/kg)			
	Dosis i.a./ha	N° aplic.	Intervalo (días)	DALT	Compuesto parental	Metabolito 1 expresado como parental	Metabolito 2 expresado como parental	Suma parental + metabolito 2, expresados como parental
1	30	2	21	7	0,10	0,04	0,02	0,12
				14	0,06	0,03	0,01	0,07
				21	0,06	0,04	0,01	0,07
				28	0,04	0,02	<0,01	0,05
2	30	2	21	7	0,13	0,03	0,05	0,18
				14	0,09	0,03	0,02	0,11
				21	0,12	0,05	0,01	0,13
				28	0,06	0,02	<0,01	0,07
3	30	2	21	7	2,02	0,08	0,08	2,10
				14	1,87	0,09	0,03	1,90
				21	1,26	1,00	0,04	1,30
				28	0,60	1,05	0,02	0,62
4	30	2	21	14	0,40	0,23	0,05	0,45
5	30	2	21	14	0,71	0,35	0,09	0,80
6	30	2	21	14	1,03	0,60	0,09	1,12
7	25	1	21	14	0,04	0,02	0,01	0,05
8	28	2	21	14	2,27	0,08	0,08	2,35
9	25	2	21	10	3,11	1,00	0,09	3,20
10	35	2	21	14	0,20	0,05	0,03	0,23



Cálculo para resultado de residuos con metabolitos

Sumar (mg/kg)	Resultado de Residuo de cada compuesto individual (Parental y metabolitos)	Resultado de residuo de cada compuesto (expresado como Parental)
Parental	 0,045 mg/kg	0,045 mg/kg 
Metabolito M01	 0,015 mg/kg	0,02 mg/kg 
Metabolito M02	 0,016 mg/kg	0,019 mg/kg 

Factor de Conversión

$$FC = \frac{MM \text{ parental}}{MM \text{ metabolito}}$$

$$\text{Resultado en parental} = \text{Resultado de metabolito} * FC$$



Resultado de Residuo Total: 0,084 mg/kg
Suma de parental + metabolitos M01 y M02, expresados como parental



Resumen

- LMR y TI son parámetros legales
- Se establecen en base a datos de ensayos supervisados a campo (PBA crítica)
- Indican que el producto ha sido aplicado de acuerdo con la etiqueta
- No tienen relación con la toxicidad del compuesto
- Las Agencias regulatorias consideran la toxicidad a través de la Evaluación de Riesgo Dietario, cada vez que cada LMR o TI son establecidos o adoptados
- Es importante que LMR & TI estén armonizados
- Calculador de LMR de OECD fue desarrollado para armonizar LMRs
- Implementa criterios estadísticos sólidos en forma sencilla
- Inputs requieren conocimiento científico sobre residuos
- Output es automático



Muchas gracias

**Paulina Marchant (paulina.marchant@bayer.com)
Amalia Ponzio (amalia.ponzio@corteva.com)**