

COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



Organización
Mundial de la Salud

S

Viale delle Terme di Caracalla, 00153 Roma, Italia - Tel: (+39) 06 57051 - Correo electrónico: codex@fao.org - www.codexalimentarius.org

Tema 7 del programa

CX/PR 25/56/8

Julio de 2025

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS

Quincuagésima sexta reunión

Santiago (Chile)

8-13 de septiembre de 2025

DIRECTRICES PARA EL SEGUIMIENTO DE LA ESTABILIDAD Y LA PUREZA DEL MATERIAL DE REFERENCIA Y SOLUCIONES MADRE DE PLAGUICIDAS CONEXAS DURANTE EL ALMACENAMIENTO PROLONGADO

(En el Trámite 7)

(Preparado por el Grupo de trabajo electrónico presidido por la India y
copresidido por el Canadá, Irán [República Islámica del] y Singapur)

Los miembros y observadores del Codex que deseen presentar observaciones en el trámite 6 sobre las directrices que se presentan en el Apéndice I deberán presentarlas como se indica en la carta circular CL 2025/38-PR, disponible en la página web del Codex¹

ANTECEDENTES

1. El Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (CCPR), en su 51.ª reunión (2019), examinó una solicitud relativa a la vida útil del material de referencia certificado (MRC) y su uso después de la fecha de caducidad. A continuación, Argentina y la India redactaron un documento de debate de "Directrices para el seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia certificado de plaguicidas durante el almacenamiento prolongado" para su examen por el CCPR en su 52.ª reunión (2021). Durante las reuniones 52.ª (2021)², 53.ª (2022)³ y 54.ª (2023)⁴ del CCPR, el documento de debate y la propuesta de nuevo trabajo fueron objeto de una serie de revisiones para incorporar las sugerencias formuladas por los miembros del grupo de trabajo electrónico (GTE) en relación con el ámbito de aplicación, los criterios de aceptabilidad y el protocolo analítico de las directrices.
2. Durante la 55.ª reunión del CCPR (2024)⁵, la India, en calidad de Presidente del GTE, revisó las directrices con base en las observaciones presentadas en respuesta a la carta circular CL 2024/45-PR. Las directrices revisadas fueron examinadas por una reunión del Grupo de trabajo virtual (GTV), convocado antes de la 55.ª reunión del CCPR, y por un Grupo de trabajo que se reunió durante la sesión (GTDS), en paralelo a la 55.ª reunión, convocado por el CCPR. La India, interviniendo también en nombre de los copresidentes Argentina y Singapur, presentó las directrices y las revisiones hechas por el GTE, el GTV y el GTDS, a la sesión plenaria.
3. Sobre la base de las revisiones realizadas en el GTE, el GTV y el GTDS, el CCPR en su 55.ª reunión acordó adelantar las directrices al trámite 5, señalando que se había avanzado lo suficiente para adelantar el documento en el procedimiento

¹ Página web del Codex/cartas circulares:
<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/resources/circular-letters/es/>

Página web del Codex/CCPR/cartas circulares:

<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee-detail/related-circular-letters/es/?committee=CCPR>

² REP21/PR52, párrs. 198-201

³ REP22/PR53, párrs. 235-242

⁴ REP23/PR54, párrs. 254-259

⁵ REP24/PR55, párrs. 223-230

de trámites, al tiempo que reconoció que todavía podrían necesitarse algunas mejoras, entre ellas la incorporación de disposiciones para tratar las soluciones estándar de varios plaguicidas.

4. La Comisión del Codex Alimentarius (CAC), en su 47.º período de sesiones (2024), aprobó las directrices en el trámite 5, tal como había propuesto el CCPR en su 55.ª reunión, y el documento se adelantó al trámite 6, para que el CCPR formulara observaciones y siguiera examinándolo en su 56.ª reunión⁶.
5. Tras las detalladas deliberaciones mantenidas durante la 55.ª reunión del CCPR sobre las directrices propuestas, se acordó:
 - (i) remitir a la CAC, en su 47.º período de sesiones, las Directrices para el seguimiento de la estabilidad y la pureza del material de referencia y las soluciones madre de plaguicidas conexas durante el almacenamiento prolongado, para su adopción en el trámite 5;
 - (ii) ampliar el ámbito de aplicación de las directrices para tratar las mezclas de plaguicidas e informar al Comité Ejecutivo y la CAC en consecuencia; y
 - (iii) restablecer el GTE, bajo la Presidencia de la India y la copresidencia del Canadá, Irán y Singapur, que trabajaría en inglés, para:
 - a. incorporar disposiciones para el seguimiento de la estabilidad y la pureza de las soluciones estándar de varios plaguicidas;
 - b. mejorar las secciones pertinentes del documento según fuera necesario; y
 - c. presentar las directrices revisadas para su examen en la 56.ª reunión del CCPR.

PROCESO DE TRABAJO

6. Durante la primera ronda del GTE, el proyecto de documento de directrices adoptado por la CAC, en su 47.º período de sesiones, en el trámite 5 se subió al foro del GTE invitando a los miembros del GTE a que formularan observaciones sobre las disposiciones que se había de incorporar en las directrices para el seguimiento de la estabilidad y la pureza de las soluciones estándar de varios plaguicidas y las secciones del documento que requerían una mejora ulterior. Se recibieron observaciones de Chile, Colombia, Costa Rica, Sudáfrica y Uruguay. Los miembros del GTE propusieron reordenamientos en el texto del protocolo analítico para mayor claridad y la incorporación de un enfoque adicional/nuevo para el seguimiento de la estabilidad y la pureza de las mezclas de plaguicidas.
7. Las secciones pertinentes de los enfoques 1 y 2 del documento de directrices para el seguimiento de la estabilidad y la pureza de los plaguicidas individuales se revisaron sobre la base de las observaciones recibidas y se incluyó un enfoque adicional para el seguimiento de la estabilidad y la pureza de las mezclas de plaguicidas. El documento fue subido por el Presidente del GTE invitando a los miembros del GTE a formular una segunda ronda de observaciones. En la segunda ronda, Chile, Colombia, la Unión Europea, Alemania, Tailandia, Uruguay y los Estados Unidos de América presentaron sus observaciones en el foro, que se centraron principalmente en el enfoque 3 para el seguimiento de la estabilidad y la pureza del material de referencia (MR) de las mezclas de plaguicidas y mejorar los enfoques I y II
8. El documento revisado por el GTE se presenta en el Apéndice I: Directrices para el seguimiento de la estabilidad y la pureza del material de referencia y las soluciones madre de plaguicidas conexas durante el almacenamiento prolongado; y el anexo para las definiciones. El Apéndice II contiene las referencias para la elaboración de las directrices. En el Apéndice III figura la lista de participantes.

PUNTOS CLAVE DE DEBATE

9. A continuación, siguen los principales puntos de debate basados en las observaciones recibidas en la 55.ª reunión del CCPR y durante dos rondas de distribución del documento en el GTE.
 1. Ampliación del ámbito de aplicación de las directrices para incorporar las mezclas de patrones de plaguicidas en el documento e incluir el enfoque 3 en el protocolo analítico para la verificación de la estabilidad del material de referencia de mezclas de plaguicidas durante el almacenamiento prolongado. El enfoque 3 es aplicable a la mezcla del MR obtenido de un proveedor de material de referencia (PMR) acreditado según ISO 17034.
 2. El uso del patrón interno (PI) (sin caducar) en el enfoque 1 es opcional, mientras que en el enfoque 2, el uso del PI es necesario para eliminar el requisito de MR nuevo (o sin caducar) para determinar la pureza y la estabilidad del MR viejo (o caducado). En el enfoque 3, el uso del PI es necesario para determinar la estabilidad del MR de

⁶ REP24/CAC47, Apéndice II

la mezcla de plaguicidas comparando la relación entre el área media de pico del MR viejo (o caducado) y el área media de pico del MR nuevo (o no caducado) y el PI.

3. El valor de referencia de pureza en el documento del material de referencia o el certificado de análisis (CdA) se utilizará para calcular el porcentaje de desviación en el porcentaje de pureza en el enfoque 2.
4. Las referencias a las guías ISO se han actualizado a sus últimas ediciones.
5. Un enfoque práctico adicional propuesto por la Unión Europea, en virtud del cual los laboratorios pueden prolongar la vida útil de un MR por un factor predeterminado si el material se almacena a una temperatura inferior a la recomendada por el PMR. A continuación, se resume la ampliación propuesta de la vida útil en función de las condiciones de temperatura de almacenamiento especificadas por el PMR y las que mantienen los laboratorios.

	La vida útil máxima para los patrones puros recomendada por el PMR para un MR o MRC <u>puede multiplicarse por los siguientes FACTORES</u> predeterminados si se mantienen en condiciones controladas de almacenamiento en torno a las siguientes temperaturas:		
Recomendación del PMR para el almacenamiento	Almacenamiento a temperatura ambiente	Almacenamiento en el refrigerador (~4 °C)	Almacenamiento en el congelador (~-18 °C)
Temperatura ambiente	Según lo indicado por el PMR salvo que se demuestre lo contrario	x3	x6
Refrigerador (~4°C)	No previsto	Según lo indicado por el PMR salvo que se demuestre lo contrario	x2
Congelador (~-18°C)	No previsto	No previsto	Según lo indicado por el PMR salvo que se demuestre lo contrario
Límite de almacenamiento (es decir, los patrones almacenados a esta temperatura no deben utilizarse después de ...)	p.ej., 4 años	p.ej., 8 años	p.ej., 12 años

CONCLUSIONES

10. El GTE observó que el apoyo al documento de directrices era general. El documento de directrices se ha revisado sobre la base de los debates mantenidos en la 55.ª reunión del CCPR, las observaciones recibidas del GTE y los miembros del foro.
11. Además de los dos enfoques (protocolos analíticos) para el seguimiento de la estabilidad y la pureza del MR individual, se ha incluido un enfoque adicional para la verificación de la estabilidad del MR de las mezclas de plaguicidas y su uso después de la fecha de caducidad. Si la estabilidad y la pureza del MR siguen cumpliendo los criterios de aceptabilidad, podrá considerarse apto para su uso después de su caducidad, siempre que se almacene en las condiciones especificadas en las directrices.

RECOMENDACIONES

12. Se invita al CCPR a que considere las directrices propuestas, tal como se exponen en el Apéndice I, y presente observaciones generales y específicas sobre el documento, incluida su disposición para adelantarlas al trámite 8 para su adopción final por la CAC en su 48.º período de sesiones (noviembre de 2025).

APÉNDICE I

DIRECTRICES PARA REALIZAR UN SEGUIMIENTO DE LA PUREZA Y LA ESTABILIDAD DEL MATERIAL DE REFERENCIA Y SOLUCIONES MADRE DE PLAGUICIDAS CONEXAS DURANTE EL ALMACENAMIENTO PROLONGADO

(Para recabar observaciones en el trámite 6)

PREFACIO

1. Los residuos de plaguicidas en los productos alimenticios se han convertido en una preocupación para el comercio agrícola mundial que ha dado lugar a la aplicación de estrictas normas en materia de plaguicidas. Para controlar las plagas en diferentes productos alimenticios se dispone mundialmente de más de 1 200 plaguicidas. Los análisis de plaguicidas a nivel de trazas en la cadena alimentaria exigen el uso de material de referencia (MR) específico de pureza química conocida, elaborado por los productores de material de referencia (PMR) para garantizar la fiabilidad de los resultados de las pruebas. La determinación exacta de los residuos de plaguicidas en los productos alimenticios es importante para el control de la inocuidad de los alimentos y el establecimiento de límites máximos de residuos (LMR) para plaguicidas, superando así las barreras comerciales relacionadas. El MR con pureza especificada también es necesario para el análisis cualitativo y cuantitativo exacto de los ingredientes activos de plaguicidas en productos técnicos, formulaciones y soluciones madre.
2. La vida útil limitada, la pureza decreciente y el alto coste recurrente del MR actúan como los impedimentos principales para realizar el análisis regular de los residuos de plaguicidas. Estos problemas se agravan para el análisis de residuos de plaguicidas múltiples por los laboratorios de análisis situados en países en desarrollo, ya que están obligados a asignar una gran parte de sus fondos a la adquisición frecuente de costoso MR. Además, el uso del MR está restringido por las fechas de caducidad especificadas por el PMR en el documento del material de referencia (por ejemplo, el certificado de análisis (CdA) o la hoja de información del producto) que establece el valor de la pureza, la fecha de caducidad y la incertidumbre de la medición del MR según la norma ISO 33401. Muchas veces, los laboratorios no pueden permitirse la compra frecuente de MR de alto costo para su trabajo de control de los residuos de plaguicidas.
3. Es más, debido a las limitaciones de la cadena de suministro, algunos laboratorios reciben MR con una breve fecha de caducidad indicada en el documento del material de referencia. En tales situaciones, ello obliga a los laboratorios a comprar nuevos patrones y preparar nuevas soluciones madre con más frecuencia de lo necesario. Lo cual conduce a una enorme cantidad de trabajo y a un aumento de los costos de laboratorio, especialmente para los compuestos para los que la estabilidad normalmente está bien clara. Además, el envío a los laboratorios de MR por los proveedores aumenta el tiempo para la adquisición (de algunas semanas a meses), lo que en un programa de control de residuos de plaguicidas sostenible crea obstáculos.
4. Hay MR que se mantiene estable incluso después de la fecha de caducidad indicada en el documento del material de referencia sin cambio significativo en la pureza. Algunos estudios¹⁻³ han informado también de que, si el MR se almacena en mejores condiciones de almacenamiento que las recomendadas por el fabricante, siempre que esas condiciones no contradigan las indicadas por el PMR en el documento del material de referencia, el MR se mantiene estable durante mucho más tiempo que las fechas de caducidad indicadas por el PMR. Técnicamente se puede permitir que dicho MR se utilice después de su fecha de caducidad si se realizan controles de laboratorio para demostrar que es estable y continúa cumpliendo con los requisitos de pureza. Sin embargo, la ausencia de procedimientos de orientación para el seguimiento de la estabilidad y la pureza del MR impide que pueda utilizarse después de la fecha de caducidad.
5. Este documento representa un paso fundamental para el desarrollo de una orientación integral armonizada para permitir a los laboratorios seguir la pureza y la estabilidad del MR de plaguicidas y sus soluciones madre durante el almacenamiento prolongado. El documento tiene por objeto orientar a los laboratorios en el seguimiento de la pureza y la estabilidad del MR para su posible uso después de su fecha de caducidad, y para el uso continuado de las soluciones madre que conserven su estabilidad y pureza.

ÁMBITO DE APLICACIÓN Y OBJETIVO

6. La finalidad de este documento es proporcionar un marco que pueda ayudar a los laboratorios a realizar un seguimiento de la estabilidad y la pureza del material de referencia (MR) de los plaguicidas durante el almacenamiento prolongado e identificar el MR caducado con pureza y estabilidad persistentes mediante sólidos protocolos analíticos para que el material que mantenga su pureza según el documento del material de referencia pueda seguir utilizándose como MR válido incluso después de la caducidad. Otro aspecto del trabajo propuesto es realizar un seguimiento de la estabilidad

de las soluciones madre utilizadas para el análisis de residuos de plaguicidas para que las soluciones que sigan siendo válidas puedan utilizarse para la determinación exacta y confiable de los niveles de residuos de plaguicidas.

7. Este documento es aplicable al MR de patrones de plaguicidas de pureza conocida especificada por un PMR y MR individual, soluciones madre de MR individual y MR adquirido como mezclas.
8. Estas directrices permitirán a los laboratorios de residuos de plaguicidas superar las dificultades asociadas con los breves períodos de caducidad del MR y utilizarlo después de su fecha de caducidad mencionada en el documento del material de referencia. Después de la fecha de caducidad, el MR que mantenga la pureza especificada en el documento del material de referencia puede utilizarse como MR o como material de control de calidad (MCC) para el análisis de plaguicidas, siempre que se almacene en las condiciones especificadas en las directrices. El MR que no se mantiene estable y no muestra pureza aceptable durante el almacenamiento prolongado no será utilizado por los laboratorios para el análisis/finés cuantitativos de residuos de plaguicidas, puesto que pueden no obtenerse resultados exactos.
9. Las directrices comprenden las condiciones de almacenamiento que deberán mantenerse y las mediciones cuantitativas que deben realizarse para realizar un seguimiento de la pureza y la estabilidad del MR y sus soluciones madre antes y después de su período de caducidad.

CRITERIOS GENERALES

10. El análisis deberá realizarse en un laboratorio que cumpla con los criterios generales para los laboratorios de ensayo establecidos en ISO/IEC 17025, con el alcance relevante para la medición en cuestión.
11. La estabilidad de las mezclas del MR solo podrá evaluarse según estas directrices si la mezcla se adquirió del PMR, que puede certificar la pureza y la estabilidad de cada uno de los componentes individuales.
12. El MR debe adquirirse en un PMR que esté acreditado de acuerdo con ISO 17034 para garantizar la trazabilidad analítica o en un instituto nacional de metrología reconocido por homólogos o designado por los países.
13. Para garantizar la trazabilidad metrológica, las balanzas analíticas utilizadas deberán calibrarse con pesos trazables según las normas nacionales/internacionales.
14. Para las mediciones volumétricas debe utilizarse cristalería calibrada de clase A o pipetas electrónicas/automáticas apropiadas trazables según las normas nacionales/internacionales.
15. La instrumentación utilizada en las pruebas de pureza deberá tener una sensibilidad/especificidad comparable o mayor que las utilizadas en el documento del material de referencia del MR.
16. Según el documento del material de referencia, el equipo utilizado para el almacenamiento y el seguimiento del MR deberá ser trazable según las normas nacionales/internacionales.
17. Podrá remitirse a la Guía ISO⁴ para evaluar la vida útil de un MR.
18. Para garantizar la validez de los protocolos de ensayo de la estabilidad y la pureza que se indican a continuación, se llevarán los registros gravimétricos del MR (abierto o sin abrir), tanto sólido como líquido, y de sus respectivas soluciones madre durante el almacenamiento antes y después de su uso en cada momento. Antes de registrar el peso, el recipiente debe alcanzar la temperatura ambiente y ser limpiado para eliminar cualquier humedad adherida. La exposición del MR y las soluciones madre a la temperatura ambiente y la luz será tan breve como sea absolutamente necesario.
19. Se llevará el registro de las condiciones de almacenamiento (por ejemplo, temperatura y humedad), así como la fecha de uso del MR y sus soluciones madre. Asimismo, se registrará la temperatura a la que el MR y sus soluciones madre se abren para su uso.

CRITERIOS PARA LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO DEL MATERIAL DE REFERENCIA DE PLAGUICIDAS Y SUS SOLUCIONES MADRE

20. Las condiciones de almacenamiento del MR son especificadas por el PMR en el documento del material de referencia, ya que el MR puede deteriorarse a alta temperatura y debido a otras condiciones ambientales. El laboratorio registrará, seguirá y controlará las condiciones ambientales (temperatura y humedad, según corresponda).
21. Si un laboratorio mantiene el MR en mejores condiciones de almacenamiento, es decir, protegen más que las recomendadas por el PMR (a temperatura más baja que la recomendada sin exposición a la luz y la humedad, etc.), el

grado de deterioro del MR se reduce considerablemente siempre que esas condiciones no contradigan las indicadas por el PMR en el documento de información del material de referencia. En tales condiciones, la fecha de caducidad recomendada por el PMR puede prolongarse según corresponda para un MR hasta una fecha que permita el almacenamiento hasta 10 años o mientras la pureza mencionada en el documento del material de referencia se mantenga bien ($\leq \pm 10\%$) (SANTE⁵, 2024). Otro estudio reveló que la estabilidad de los patrones de referencia del plaguicida alcanza hasta 15 años o la de la solución madre hasta 10 años^{1,2}.

22. Para evitar cualquier contaminación cruzada o degradación del MR, los viales deben colocarse en un tubo hermético/bolsa sellada (elaborado con propileno adecuado o material de plástico de gran calidad) y almacenarse inmediatamente en el congelador/refrigerador en condiciones de mayor protección que las recomendadas por el PMR; preferiblemente a temperatura bajo cero. Las soluciones madre también deben almacenarse en cristalería con tapa hermética o cualquier otro material apropiado especificado por el PMR. El seguimiento de las condiciones de almacenamiento debe realizarse con un equipo calibrado adecuadamente y deben controlarse y registrarse. La exposición de la cristalería a temperaturas extremas debe evitarse.

PROTOCOLO ANALÍTICO PARA REALIZAR UN SEGUIMIENTO DE LA ESTABILIDAD Y LA PUREZA DEL MATERIAL DE REFERENCIA DE PLAGUICIDAS Y SOLUCIONES MADRE INDIVIDUALES

23. Para realizar un seguimiento de la pureza y la estabilidad del MR individual, sus soluciones madre, patrones de MR de varios plaguicidas y prolongar su uso después de la fecha de caducidad, siempre que se haya demostrado que su pureza es aceptable, pueden considerarse tres métodos analíticos.
24. En el enfoque 1, la estabilidad del MR nuevo (o no caducado) y viejo (o caducado) se determina simultáneamente, y es aplicable a los patrones puros individuales y sus soluciones madre conexas. Las comparaciones del área de pico o concentración deben realizarse bajo condiciones de repetibilidad y reducir otras fuentes de variación en la respuesta del instrumento, promediando los valores de las mediciones replicadas. Alternativamente puede utilizarse un patrón interno (PI) para comparar la relación del área de pico del MR nuevo (o no caducado) y viejo (o caducado). Si la desviación (en el área de pico/pureza) después de la caducidad se encuentra dentro del $\pm 10\%$, o la desviación de la relación del área de pico está dentro del $\pm 10\%$, el analito en el MR es aceptable y, por lo tanto, puede reunir las condiciones para seguir utilizándolo como MR. Para patrones puros y soluciones madre, el seguimiento de la estabilidad y la pureza puede realizarse de forma regular hasta un máximo de 10 años (SANTE) siempre que la desviación en la pureza siga siendo aceptable^{1,2,6}. Aquí se necesitaría MR nuevo (o no caducado) para la comparación.
25. De acuerdo con el enfoque 2, cada vez que cualquier laboratorio adquiere MR nuevo (o no caducado), el seguimiento de su pureza se realiza de forma periódica antes y después de la caducidad utilizando las mismas condiciones analíticas que se mencionan en el documento del material de referencia. En este supuesto no es necesario adquirir MR nuevo (o no caducado). Se utilizará un PI vigente del MR de cualquier plaguicida, apropiado para el método para tener en cuenta cualquier cambio en la respuesta del equipo. Este método solo es aplicable para el MR puro acompañado de los documentos del material de referencia. A medida que el analito se mezcla con el PI, la selección del PI debe basarse en la experiencia previa que muestre una buena estabilidad sobre el tiempo de almacenamiento esperado. El PI debe mostrar además un buen comportamiento de medición y no debe interferir con la medición del analito que se prueba.
26. El enfoque 3 es similar al enfoque 1, en que la estabilidad del MR nuevo (o no caducado) y viejo (o caducado) se determina simultáneamente y es aplicable a los patrones del MR de varios plaguicidas. Al igual que en el enfoque 1, las comparaciones del área de pico de cada MR de plaguicidas de la mezcla se realizarán en condiciones de repetibilidad y se reducirán otras fuentes de variación en la respuesta del instrumento, promediando los valores de las mediciones repetidas. Alternativamente, se puede utilizar un patrón interno (PI) para comparar la relación del área de pico de cada MR del plaguicida de la mezcla nuevo (o no caducado) y viejo (o caducado). Si la desviación (en el área de pico) después de la caducidad se encuentra dentro de $\pm 10\%$, o la desviación de la relación del área de pico está dentro de $\pm 10\%$, para cada MR del plaguicida de la mezcla, el analito en el MR es aceptable y, por lo tanto, puede ser aceptable para seguir utilizándolo como MR.

Enfoque 1: Comparación de la estabilidad de los patrones de referencia de plaguicidas, viejos (o caducados) o nuevos (o no caducados); aplicable a patrones puros de material de referencia y soluciones madre conexas

27. Preparar una nueva solución madre del patrón del MR viejo (o caducado) o nuevo (no caducado) de la concentración adecuada. La concentración adecuada dependerá de la respuesta del MR en el detector. En general, para HPLC¹⁻

¹ Cromatografía líquida de alta resolución.

DAD²/GC³-FID⁴, se obtiene una buena respuesta entre 10 mg L⁻¹ a 100 mg L⁻¹. Para GC-MS⁵ de cuadrupolo simple o LC⁶-MS, la concentración apropiada suele oscilar entre 1 y 5 mg L⁻¹, mientras que para GC-MS/MS de cuadrupolo triple o LC-MS/MS, entre 0,1 y 0,5 mg L⁻¹ o puede ser más apropiada la concentración más baja para evitar la saturación de la señal.

28. Analizar la solución estándar del MR viejo (o caducado) y nuevo (o no caducado) en un instrumento adecuado (HPLC-DAD, HPLC-UV⁷, GC-FID, LC-MS o GC-MS, LC-MS/MS, GC-MS/MS, o qNMR⁸) y registrar el área de pico. Puede utilizarse cualquiera de los dos métodos que se describen a continuación.
29. Método 1 (comparación del área de pico): Inyectar en el instrumento soluciones estándar del MR viejo (o caducado) individual y el MR nuevo (o no caducado) individual preparado a partir de la solución madre, aproximadamente a la misma concentración y registrar el área de pico. Se recomienda que la secuencia de inyección contenga al menos cinco mediciones repetidas de los patrones nuevos (o no caducados) y viejos (o caducados), y debe alternarse para reducir al mínimo el desvío de la respuesta de la señal en el curso de la medición. Calcular el valor medio del área de pico para el MR viejo (o caducado) y nuevo (o no caducado) de las cinco mediciones repetidas. El porcentaje de RSD de las mediciones repetidas debe ser $\leq \pm 10\%$. Calcular el porcentaje de desviación en el área media de pico de las soluciones estándar viejas (o caducadas) y nuevas (o no caducadas) utilizando la fórmula que se indica a continuación. El valor medio de la solución nueva (o no caducada) se considera que es el 100 % y se utiliza también como base para el cálculo de la diferencia porcentual.

$$\begin{aligned} & \% \text{ de desviación} \\ & = \frac{|(\text{Área media de pico del patrón viejo (o caducado)} - \text{Área media de pico del patrón nuevo (o no caducado)})|}{\text{Área media de pico del patrón nuevo (o no caducado)}} \times 100 \end{aligned}$$

30. Método 2 (comparación de la relación del área de pico): Mezclar un MR diferente (inerte y no caducado) como patrón interno con las soluciones estándar del MR viejo (o caducado) y nuevo (o no caducado) preparado con la solución madre a la misma concentración. Inyectar las soluciones y registrar el área de pico del MR y el patrón interno, realizar un mínimo de cinco mediciones repetidas, y calcular la relación media del área del MR con respecto al área del patrón interno para el MR viejo (o caducado) y nuevo (o no caducado), siendo el % de RSD $\leq 10\%$. El pico del patrón interno debe tener una abundancia similar al MR que se verifica y no debe interferir con el análisis del MR objetivo por lo que respecta al tiempo de retención o el peso molecular (m/z). Calcular el porcentaje de desviación utilizando la fórmula que sigue a continuación:

$$\begin{aligned} & \% \text{ de desviación} \\ & = \frac{|(\text{Relación media del área de pico del patrón viejo (o caducado) y el patrón interno} - \text{Relación media del área de pico del patrón nuevo (o no caducado) y el patrón interno})|}{\text{Relación media del área de pico del patrón nuevo (o no caducado) y el patrón interno}} \times 100 \end{aligned}$$

31. Si el porcentaje de desviación (obtenido por el método 1 o el método 2 anteriores) muestra una desviación $\leq \pm 10\%$, el patrón viejo (o caducado) puede ser aceptable para seguir utilizándolo.
32. El patrón viejo (o caducado) se comparará con el patrón nuevo (o no caducado) a intervalos regulares de al menos una vez al año, siempre que se mantengan las condiciones de almacenamiento recomendadas.
33. Para comprobar la estabilidad del MR con el tiempo, puede hacerse un cálculo del porcentaje de desviación frente al tiempo de control, lo cual podrá ayudar a identificar la desviación en la estabilidad del MR con el tiempo.

Enfoque 2: Verificación de la pureza de patrones puros del material de referencia de plaguicidas durante el almacenamiento prolongado (no es adecuado para la verificación de soluciones madre)

34. Para verificar la pureza del MR debe realizarse un ensayo cromatográfico, preferiblemente de acuerdo con las condiciones analíticas mencionadas por el PMR en el documento del material de referencia. Si no es factible ajustarse a las condiciones exactas del PMR, las desviaciones deberán documentarse y justificarse. Por otra parte, si la desviación se debe al uso de una técnica diferente, el laboratorio debe garantizar que la técnica tiene una sensibilidad equivalente

2 Detección por red de diodos
 3 Cromatografía de gases
 4 Detector de ionización de llama
 5 Espectrometría de masas
 6 Cromatografía líquida
 7 Espectroscopia ultravioleta
 8 Resonancia magnética nuclear cuantitativa

o mejor. La pureza del MR se verifica comparando la pureza (en función del porcentaje del área de pico) obtenida a través del análisis con la pureza mencionada en el documento del material de referencia.

35. Preparar una nueva solución madre de los patrones puros nuevos (o no caducados) del MR y el PI (un MR diferente no caducado) de concentración apropiada en un disolvente adecuado. La solución del PI deberá prepararse en el mismo disolvente en el que se ha preparado la solución madre para tener en cuenta cualquier interferencia del entorno que pueda haber presente. La concentración adecuada dependerá de la respuesta del MR utilizando el método de detección elegido; consulte el párrafo 27 del enfoque I para los rangos de concentración propuestos.
36. Preparar la solución estándar del MR a partir de la solución madre y analizarla mediante el instrumento (HPLC-DAD /HPLC-UV /GC-FID/ LC-MS y GC-MS en modo de barrido completo o qNMR) según las condiciones analíticas mencionadas en el documento del material de referencia. El porcentaje del área de pico obtenido a través del software del instrumento al tiempo que se realiza el análisis se registra como porcentaje de pureza. Inyectar una solución en blanco del mismo disolvente en que se prepare la solución madre antes de ello para tener en cuenta cualquier interferencia del entorno que pueda haber. Deberá realizarse un mínimo de cinco mediciones repetidas para obtener un valor medio del porcentaje de pureza y el porcentaje de la RSD de las mediciones repetidas debe ser $\leq 10\%$. El instrumento deberá calibrarse según las condiciones recomendadas por el fabricante.
37. Comparar el valor medio de la pureza verificada (porcentaje de pureza) obtenido del análisis de laboratorio con el valor de referencia de la pureza proporcionado en el documento del material de referencia. El valor certificado (valor de referencia) mencionado en el documento del material de referencia se considera el valor de referencia de la pureza al calcular el % de desviación en la pureza.
38. El porcentaje de desviación en la pureza puede calcularse del modo siguiente:

$$\% \text{ de desviación} = \frac{|\text{Área media del porcentaje de pico del patrón puro} - \% \text{ de pureza del valor de referencia}|}{\% \text{ de pureza del valor de referencia}} \times 100$$

39. Para determinar los cambios con el tiempo en la respuesta del equipo, mezclar la solución de un PI no caducado de la misma concentración que el MR con la solución estándar del MR. Inyectar la solución y registrar el área de pico del MR y el PI, y calcular la relación promedio del área del MR con respecto al área del PI. El pico del PI debe tener una abundancia similar al MR que se está verificando y no debe interferir con el análisis del MR objetivo en relación con el tiempo de retención o bien el peso molecular (m/z). Controlar la señal del MR con respecto al PI ayuda a tener en cuenta las señales que pueden no ser visibles pero contribuyen a la proporción porcentual del analito en el área total del cromatograma.
40. Repetir el mismo procedimiento a intervalos regulares de al menos una vez al año utilizando una nueva solución del MR y compararlo con la solución nueva del PI no caducado, particularmente antes y después de la caducidad del MR para realizar un seguimiento de su estabilidad y pureza durante el almacenamiento prolongado y obtener el % de desviación en la relación del área de pico.

% de desviación

$$= \frac{|(\text{Relación media del área de pico del MR antes de la caducidad y el PI} - \text{Relación media del área de pico del MR después de la caducidad y el PI})|}{\text{Relación media del área de pico del MR después de la caducidad y el PI}} \times 100$$

41. Después de la caducidad del MR, si el valor medio del porcentaje de pureza en términos del porcentaje del área de pico obtenido para el MR y el valor de referencia (obtenido del documento del material de referencia) no difieren más del 10 % (el porcentaje de desviación es inferior o igual al 10 %) y la desviación (porcentaje) en la relación del área de pico del MR comparada con el patrón interno es $\leq 10\%$, el MR puede considerarse adecuado para continuar utilizándolo en el laboratorio.

Enfoque 3: Verificación de la estabilidad de las soluciones estándar del MR de varios plaguicidas durante el almacenamiento prolongado.

42. Este enfoque se ha armonizado con el enfoque 1. Preparar una solución madre nueva del patrón del MR nuevo (o sin caducar) y el viejo (o caducado) de varios plaguicidas de la concentración apropiada en un disolvente adecuado. La concentración adecuada dependerá de la respuesta del MR utilizando el método de detección seleccionado; véase el párrafo 27 del enfoque 1 para los rangos de concentración propuestos.

43. Analizar la solución estándar de la mezcla del MR viejo (o caducado) y nuevo (o no caducado) en un instrumento adecuado (HPLC-DAD, HPLC-UV, GC-FID, LC-MS, GC-MS en modo de barrido completo o qNMR) según las condiciones analíticas mencionadas en el documento del material de referencia y registrar el área de pico. Puede emplearse cualquiera de los dos métodos que se describen a continuación.
44. Método 1 (comparación del área de pico): Inyectar en el instrumento soluciones estándar del MR viejo (o caducado) y nuevo (o no caducado) de varios plaguicidas preparado con la solución madre a la misma concentración, y registrar el área de pico de cada MR de los plaguicidas de la mezcla. Se recomienda que la secuencia de inyección contenga al menos cinco repeticiones de patrones nuevos (o no caducados) y viejos (o caducados) y debe alternarse para minimizar la deriva de la respuesta de la señal en el curso de la medición. Calcular el valor medio del área de pico de las cinco repeticiones para el MR viejo (o caducado) y nuevo (o no caducado). Se hará el mismo cálculo para todo el MR de los plaguicidas de la mezcla. El porcentaje de RSD de las mediciones replicadas debe ser $\leq 10\%$. Calcular el porcentaje de desviación en el área media de pico de cada MR de los plaguicidas de la mezcla en las soluciones estándar viejas (o caducadas) y nuevas (o no caducadas) utilizando la fórmula que se indica a continuación:

% de desviación (para cada MR del plaguicida)

$$= \frac{|(\text{Área media de pico del patrón viejo (o caducado)} - \text{Área media de pico del patrón nuevo (o no caducado)})|}{\text{Área media de pico del patrón nuevo (o no caducado)}} \times 100$$

45. Método 2 (comparación de la relación del área de pico): Mezclar un MR diferente (inerte y no caducado) como un PI con la solución estándar del MR viejo (o caducado) y nuevo (o no caducado) de varios plaguicidas, preparado con la solución madre a la misma concentración. Inyectar las soluciones y registrar el área de pico de cada MR viejo (o caducado) y nuevo (o no caducado) de los plaguicidas de la mezcla, así como el PI, realizando un mínimo de cinco mediciones repetidas con un porcentaje de RSD $\leq 10\%$. Calcular la relación media del área de cada MR de los plaguicidas de la mezcla viejo (o caducado) y nuevo (o no caducado) con respecto al PI. El pico del PI debe tener una abundancia similar al MR que se está verificando y no debe interferir con el análisis del MR objetivo en términos de tiempo de retención o peso molecular (m/z). Calcular el porcentaje de desviación de cada MR de los plaguicidas de la mezcla utilizando la fórmula que sigue a continuación:

% de desviación (para cada MR de plaguicida)

$$= \frac{|(\text{Relación media del área de pico del patrón viejo (o caducado) y el patrón interno} - \text{Relación media del área de pico del patrón nuevo (o no caducado) y el patrón interno})|}{\text{Relación media del área de pico del patrón nuevo (o no caducado) y el patrón interno}} \times 100$$

46. Si el porcentaje de desviación de cada MR de plaguicidas de la mezcla (según se obtiene del método 1 o 2 anterior) muestra una desviación de $\leq \pm 10\%$, la mezcla del MR de plaguicidas viejo (o caducado) puede considerarse adecuado para seguir utilizándolo.
47. El patrón del MR viejo (o caducado) de varios plaguicidas se comparará con el patrón del MR nuevo (o no caducado) de varios plaguicidas a intervalos regulares de al menos dos veces al año, siempre que se mantengan las condiciones de almacenamiento recomendadas.
48. Para controlar la estabilidad con el paso del tiempo del patrón del MR de varios plaguicidas, se puede hacer un gráfico del porcentaje de desviación frente a tiempo de seguimiento, lo que ayudaría a identificar y predecir la desviación en la estabilidad con el tiempo.

ANEXO

DEFINICIONES

Material de referencia certificado (MRC): Material de referencia (MR) caracterizado mediante un procedimiento metrológico válido para una o más propiedades especificadas, acompañado por un certificado del MR que proporciona el valor de la propiedad especificada, su incertidumbre asociada y una declaración de la trazabilidad metrológica.

Patrón interno: Sustancia química añadida a muestras y/o patrones a una cantidad conocida en el análisis químico, incluyendo los patrones en blanco y de calibración. Esta sustancia puede utilizarse entonces calculando la relación de la señal del analito con respecto a la señal del patrón interno como una función de las concentraciones. Esta relación para las muestras se utiliza entonces para obtener las concentraciones del analito. El patrón interno utilizado debe proporcionar una señal de que es similar a la señal del analito en la mayoría de los casos pero suficientemente diferente para que las dos señales puedan distinguirse fácilmente una de otra.

Mezcla de material de referencia: Patrón de referencia del plaguicida que contiene varios compuestos adquiridos a un productor de material de referencia (PMR) acreditado según la norma ISO 17034 para garantizar la trazabilidad analítica o a un instituto nacional de metrología reconocido por homólogos o designado por los países.

Documento del material de referencia: Documento que proporciona la información relevante sobre la pureza certificada, la concentración, la fecha de caducidad y la incertidumbre de medición de un MR, que está en consonancia con la ISO 17034 y la ISO 33401. Los documentos del material de referencia pueden ser una hoja de información del producto o certificado de análisis (CdA).

Pureza: Característica de un material de referencia que indica la proporción del componente declarado de interés en relación con la sustancia total. Normalmente la pureza se expresa como porcentaje y debe tenerse en cuenta al preparar soluciones estándar.

Material de control de calidad (MCC): Material de referencia utilizado para el control de la calidad de una medición.

Material de referencia (MR): Material, suficientemente homogéneo y estable con respecto a una o más propiedades especificadas, que se ha demostrado que es apto para su uso previsto en un proceso de medición.

Productor de material de referencia (PMR): Organismo (organización o empresa, pública o privada) que es totalmente responsable de la planificación y gestión del proyecto; asignación y decisión sobre los valores de la propiedad y las incertidumbres relevantes; autorización de los valores de la propiedad; y emisión de un certificado del material de referencia u otras declaraciones para el material de referencia que produce.

Desviación estándar relativa (%RSD): Se expresa como la desviación estándar de la muestra dividida por la media de la muestra multiplicada por 100.

Estabilidad: Característica de un material de referencia, cuando se almacena en condiciones específicas, para mantener un valor de propiedad específico dentro de los límites especificados durante un período de tiempo específico.

Solución estándar: Solución química que tiene una concentración exacta conocida. Las soluciones estándar generalmente se preparan disolviendo una solución de masa conocida en un disolvente con un volumen exacto o diluyendo una solución de una concentración conocida con más disolvente.

Solución madre: Solución de un material de referencia o patrón de alta concentración, a partir de la cual se pueden hacer diluciones apropiadas en el momento de su uso.

Trazabilidad: Trazabilidad metrológica, propiedad de un resultado de medición en que el resultado puede estar relacionado con una referencia a través de una cadena ininterrumpida y documentada de calibraciones, contribuyendo cada una a la incertidumbre de la medición.

Incertidumbre: Incertidumbre de la medición, parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores de cantidad que se atribuyen a una magnitud a medir, en base a la información utilizada.

APÉNDICE II**(A título informativo)****ORIGINAL LANGUAGE ONLY****Reference Documents**

- 1) de Kok, A., de Kroon, M. and Kiedrowska, B. (PO 005 pdf, 2019). Stability of pesticides reference standards and stock solutions Part 1 GC-pesticides NVWA - Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority, Laboratory of Food and Feed Safety-Chemistry Laboratory, National Reference Laboratory (NRL) for Pesticide Residues in Food and Feed, Wageningen, The Netherlands.
- 2) de Kok, A., de Kroon, M. and Scholten, J. (PO 006 pdf, 2019). Stability of pesticides reference standards and stock solutions Part 2. LC-pesticides NVWA - Netherlands Food and Consumer Product Safety Authority, Laboratory of Food and Feed Safety-Chemistry Laboratory, National Reference Laboratory (NRL) for Pesticide Residues in Food and Feed, Wageningen, The Netherlands.
- 3) Sharma, K. K., Tripathy, V., Gautam, R., Gupta, R., Tayade, A., Sharma, K., Yadav, R., Shukla, P., Devi, S., Pandey, P., Singh, G., Kalra, S., Walia, S. (2020). Monitoring of purity of CRMs of multi-class pesticides during prolonged storage before and after expiration. Accreditation Qual. Assur., 25 (10), 89-97. 10.1007/s00769-019-01411-w.
- 4) ISO 33405:2024-Reference Materials- Approaches for characterization and assessment of homogeneity and stability
- 5) SANTE/11312/2021 V2, Implemented by 01/01/2024, European Commission Directorate General for Health and Food Safety.
- 6) EURL DataPool, <https://www.eurl-pesticides-datapool.eu/>
- 7) ISO 33401:2024- Reference materials — Contents of certificates, labels and accompanying documentation
- 8) ISO/IEC 17025: 2017- General requirements for the competence of testing and calibration laboratories

APÉNDICE III**LISTA DE PARTICIPANTES****PRESIDENCIA****INDIA**

Dr. Vandana Tripathy
 Network Coordinator & Principal Scientist
 All-India Network Project on Pesticide Residues and Contaminants
 ICAR- Indian Agricultural Research Institute, New Delhi

COPRESIDENCIA**CANADÁ**

Dr. Jian Wang
 Research Scientist, Canadian Food Inspection Agency

IRÁN (REPÚBLICA ISLÁMICA DEL)

Dr. Roya Noorbaksh
 Standard Research institute
 Head of bureau of risk assessment
 Expert on Pesticide residue in food & feed

SINGAPUR

Dr. Wu Yuansheng
 Director, National Centre for Food Science
 Singapore Food Agency

MEMBERS NATIONS AND MEMBER ORGANIZATIONS
ÉTATS MEMBRES ET ORGANISATIONS MEMBRES
ESTADOS MIEMBROS Y ORGANIZACIONES MIEMBROS

ARGENTINA - ARGENTINE

Jonatan Pietronave
 Jefe del Servicio de Físicoquímica y Composición
 Nutricional
 INAL-ANMAT

Juan Pablo Maseda
 Laboratory Analyst
 INAL-ANMAT

Sonia Oliva
 SENASA - National Service of Agrifood Health and
 Quality

AUSTRALIA - AUSTRALIE

James Deller
 Director, Residue Chemistry & Laboratory
 Performance Evaluation, Plant & Business
 National Residue Survey
 Department of Agriculture, Fisheries and Forestry

BRAZIL - BRÉSIL - BRASIL

Adriana Torres de Sousa
 Health Regulation Expert/Manager of Monitoring and
 Risk Assessment Office
 Brazilian Health Regulatory Agency

Mariana de Oliveira Almeida
 Analyst and Researcher
 Ezequiel Dias Foundation

Nélio Fleury Filho
 Federal Laboratory of Animal and Plant Health and
 Inspection Ministry of Agriculture and Livestock

Vanessa Heloisa Ferreira de Faria
 Analyst and Researcher
 Ezequiel Dias Foundation

CHILE - CHILI

Luis Honda Soto
 Official Representative
 Pesticide Residue Laboratory Professional
 National Department and Reference in Environmental
 Health

Roxana Vera
 Head of the International Agreements Subdepartment,
 Department of International Affairs, Agricultural and
 Livestock Service (SAG)

Tatiana Contreras
 Professional, Subdepartment of International
 Agreements,
 Department of International Affairs, Agricultural and
 Livestock Service (SAG)

COLOMBIA - COLOMBIE

Erika Milé Rodríguez Jiménez
Delegate and Alternate of the Colombian CCPR
Technical Directorate of Agricultural Input Safety –
National Agricultural Inputs Laboratory

COSTA RICA

Amanda Lasso Cruz
Technical Advisor of the National Codex Contact Point
Ministry of Economy, Industry and Commerce

Mrs. Tatiana Vasquez Morera
Chemical
State Phytosanitary Service

Mr. Alejandro Rojas León
Registration Officer
State Phytosanitary Service

Ivania Morera Rodríguez
Residue Control
State Phytosanitary Service

ECUADOR - ÉQUATEUR

Jakeline Fernanda Arias Méndez
Primary Production Contaminant Monitoring and
Control Analyst
Agency for Phytosanitary and Zoosanitary Regulation
and Control, AGROCALIDAD

EUROPEAN UNION - UNION EUROPÉENNE - UNIÓN EUROPEA

Anne Latrive
Policy Officer
European Commission
Directorate General for Health and Food Safety

GERMANY - ALLEMAGNE - ALEMANIA

Dr. Florian Hägele
Department for Pesticide Residues and Contaminants
German Chemical and Veterinary Investigation Office

INDONESIA - INDONÉSIE

Siti Aniroh
Food Security Analyzed
National Food Agency

JAPAN - JAPON - JAPÓN

Takahiro Watanabe
Section Chief
National Institute of Health Sciences

REPUBLIC OF KOREA - RÉPUBLIQUE DE CORÉE - REPÚBLICA DE COREA

Hwang Kisoen
SPS Researcher
Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs

Kim Chang Jo
Research Officer
National Agricultural Products Quality Management
Service

SINGAPORE - SINGAPOUR - SINGAPUR

Dr Sheena Wee
Specialist Team Lead
Singapore Food Agency

Chang Jing Kai
Scientist
Singapore Food Agency

SOUTH AFRICA - AFRIQUE DU SUD – SUDÁFRICA

Aluwani Madzivhandila
Department of Health
Food Control

THAILAND - THAÏLANDE – TAILANDIA

Ms. Chompoonuch Sentongkaew
Standards Officer
Office of Standard Development, National Bureau of
Agricultural Commodity and Food Standards

Ms. Chonnipa Pawasut
Standards Officer
Office of Standard Development, National Bureau of
Agricultural Commodity and Food Standards

UNITED STATES OF AMERICA - ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE – ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Dr. Sara McGrath
U.S. Food and Drug Administration
Center for Food Safety and Applied Nutrition

Mr. Aaron Niman
Chemistry and Exposure Branch
CDR, U.S. Public Health Service
Office of Chemical Safety and Pollution Prevention
Health Effects Division, Office of Pesticide Programs
U.S. Environmental Protection Agency

URUGUAY

Leticia Bettucci
Ministry of Livestock, Agriculture, and Fisheries

Roberto Puentes
Laboratorio Tecnológico del Uruguay (LATU)

Susana Franchi
Dirección General de Servicios Agrícolas / M.G.A.P

**NON-GOVERNMENTAL ORGANIZATIONS –
ORGANISATIONS NON GOUVERNEMENTALES –
ORGANIZACIONES NO GUBERNAMENTALES**

CROPLIFE INTERNATIONAL

Nevena Hristozova
Regulatory Affairs Manager