

COMISIÓN DEL CODEX ALIMENTARIUS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



Organización
Mundial de la Salud

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

Tema 15 del programa

CX/PR 22/53/17

Mayo de 2022

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE PLAGUICIDAS

Quincuagésima tercera reunión

(Virtual)

4-8 de julio y 13 de julio de 2022

DOCUMENTO DE DEBATE SOBRE

EL SEGUIMIENTO DE LA PUREZA Y LA ESTABILIDAD DEL MATERIAL DE REFERENCIA CERTIFICADO DE PLAGUICIDAS DURANTE EL ALMACENAMIENTO PROLONGADO

(Preparado por el Grupo de trabajo por medios electrónicos bajo la presidencia de la India y copresidencia de la Argentina e Irán)

Antecedentes

1. El Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (CCPR), en su 51.ª reunión (2019), examinó una solicitud adicional relacionada con la vida útil del material de referencia certificado (MRC) formulada por algunas delegaciones, como sigue:
 - El MRC se utilizaba para muchos fines, como, por ejemplo, datos de ensayos de campo supervisados de buenas prácticas agrícolas (BPA), el seguimiento de muestras de importación/exportación etc.
 - La restricción del uso del MRC después de la fecha de caducidad se traducía en altos costos recurrentes para los laboratorios, por lo cual debía considerarse incorporar directrices para el seguimiento de la pureza y la estabilidad del MRC de plaguicidas de múltiples clases durante el almacenamiento prolongado.
2. En su 51.ª reunión, el CCPR acordó además solicitar a la Argentina y la India que preparasen un documento de debate sobre el seguimiento de la pureza y la estabilidad del MRC de plaguicidas de múltiples clases durante el almacenamiento prolongado, con el fin de examinarlo en la 52.ª reunión del CCPR¹.
3. En la 52.ª reunión del CCPR (2021), la India presentó el tema, también en nombre de la Argentina, recordó al CCPR los antecedentes para el trabajo, el procedimiento de trabajo seguido en el desarrollo del documento de debate y las cuestiones principales que se analizaron en el documento. La delegación informó al CCPR de que era necesario seguir trabajando en este tema y recomendó que el GTE fuera establecido para desarrollar ulteriormente el documento de debate para examen por el CCPR, en su 53.ª reunión.
4. El CCPR tomó nota del apoyo general para continuar y acordó establecer un Grupo de trabajo por medios electrónicos (GTE) bajo la presidencia de la India, y copresidencia de la Argentina e Irán, que trabajaría en inglés y español, con los siguientes términos de referencia (TdR)².
 - i) Desarrollar ulteriormente el documento de debate para considerar la necesidad, viabilidad y pertinencia:
 - a) De desarrollar directrices armonizadas/protocolo de análisis para el seguimiento de la pureza y la estabilidad del MRC y soluciones madre de plaguicidas de múltiples clases durante el almacenamiento prolongado, incluidos patrones intermedios y de trabajo.
 - b) Desarrollar criterios armonizados para el uso del MRC y las soluciones madre después de la fecha de caducidad de acuerdo con el análisis de certificación.
 - ii) Si el GTE apoyaba el desarrollo de ese trabajo, presentar un documento de proyecto para la propuesta de nuevo trabajo como un anexo del documento de debate, para examen por el CCPR, en su quincuagésima tercera reunión.

¹ REP19/PR51, párrs. 182, 183 y 186

² REP21/PR52, párrs. 198-201

Procedimiento de trabajo

5. El GTE recibió observaciones de Australia, Chile, Sudáfrica y el Uruguay y, en la segunda ronda, de Australia, Chile, Sudáfrica, el Uruguay, el Canadá, Tailandia, los Estados Unidos de América (EE. UU.), la India, la Argentina e Irán. Todos los miembros del GTE apoyaron la elaboración del documento de debate. Los detalles del documento de debate se presentan del modo siguiente:
 - En el Apéndice I se presenta la propuesta de documento de proyecto para nuevo trabajo sobre las directrices para el seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia certificado de plaguicidas durante el almacenamiento prolongado
 - En el Apéndice II se presenta el documento de debate sobre el seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia certificado de plaguicidas durante el almacenamiento prolongado
 - En el Apéndice III se presenta un esbozo de las directrices para el seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia certificado de plaguicidas durante el almacenamiento prolongado
 - El Apéndice IV contiene la lista de los participantes en el GTE

Recomendación

6. Se invita al CCPR a considerar la propuesta de nuevo trabajo sobre las directrices para el seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia certificado durante el almacenamiento prolongado (Apéndice I) con base en los datos y la información proporcionados en el documento de debate (Apéndice II).

APÉNDICE I

DOCUMENTO DE PROYECTO

PROPUESTA DE NUEVO TRABAJO SOBRE DIRECTRICES PARA EL SEGUIMIENTO DE LA PUREZA Y LA ESTABILIDAD DEL MATERIAL DE REFERENCIA CERTIFICADO DE PLAGUICIDAS DURANTE EL ALMACENAMIENTO PROLONGADO

(Para examen por el CCPR)

1. **Objetivos y ámbito de aplicación del trabajo**

Elaborar directrices para el "Seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia certificado (MRC) de plaguicidas durante el almacenamiento prolongado" con miras a armonizar conceptos y desarrollar criterios para reconocer el MRC caducado/que caduca con pureza y estabilidad válidas para seguir utilizándolo en el análisis de plaguicidas de múltiples clases, y de residuos de plaguicidas en distintos productos alimenticios y las muestras del medio ambiente (suelo, aire, agua). Por lo tanto, el uso en los sistemas de medición de MRC caducado con la pureza y estabilidad validadas no solo garantizará la continuidad de su uso en los laboratorios, sino que tendrá también un efecto económico por el ahorro de costes de adquisición de nuevo MRC.

2. **Pertinencia y oportunidad del trabajo**

Los países importadores crean a veces barreras comerciales no arancelarias al reducir los límites máximos de residuos (LMR) de un plaguicida específico en un producto alimenticio determinado. Para generar datos verdaderos y auténticos sobre residuos de plaguicidas, los protocolos analíticos validados y el MRC para la determinación cualitativa y cuantitativa de residuos de plaguicidas en los alimentos son de gran importancia.

El alto costo recurrente de adquisición y la breve fecha de caducidad del MRC son algunas limitaciones en el análisis de residuos de plaguicidas en los productos alimenticios y en el medio ambiente. Muchas veces, los laboratorios obtienen MRC con un período de validez cercano a la fecha de caducidad y, a veces, la disponibilidad de MRC de los proveedores es limitada. Esto obliga a los laboratorios a comprar nuevos patrones y preparar nuevas soluciones madre con más frecuencia de lo necesario. Muchos países pobres y en desarrollo no pueden permitirse comprar MRC de alto costo para su trabajo de residuos de plaguicidas y seguridad alimentaria.

Estudios recientes han demostrado que, si un laboratorio conserva el MRC en mejores condiciones de almacenamiento que las recomendadas por los fabricantes, su tasa de degradación se reduce notablemente. Mucho MRC se mantiene estable incluso después de la fecha de caducidad mencionada en el certificado de análisis (CdA). En tales condiciones, la fecha de caducidad recomendada por los productores de material de referencia (PMR) podrá prolongarse y, en esos casos, la reutilización del MRC caducado tras la verificación de su pureza prescrita puede ser de gran utilidad para esos países pobres y en desarrollo.

Por consiguiente, el trabajo propuesto sobre el seguimiento de la pureza y la estabilidad del material de referencia certificado de plaguicidas durante el almacenamiento prolongado es pertinente y oportuno para su consideración por el Codex/Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas (CCPR).

3. **Principales aspectos que deben contemplarse**

El principal aspecto que debe contemplarse es el seguimiento y la determinación de la pureza y la estabilidad del material de referencia certificado de plaguicidas durante el almacenamiento prolongado (antes y después de la caducidad) y si la pureza del MRC se encuentra dentro del rango aceptable según el CdA, su uso como MRC después de la caducidad sigue estando permitido.

4. **Evaluación con referencia a los *Criterios para el establecimiento de las prioridades de los trabajos***

4.1 **Criterio general**

Desde el punto de vista de la protección de la salud del consumidor y las prácticas de comercio equitativo, el trabajo propuesto contribuye a identificar un problema incipiente en relación con el desarrollo de estándares pertinentes del MRC y validar su pureza después de la caducidad para garantizar su uso seguro mediante el desarrollo de protocolos de LC³/GC⁴/LC-MS⁵/GC-MS para el análisis de residuos de plaguicidas en diferentes matrices de alimentos, y en el suelo y el agua.

³ Cromatografía líquida

⁴ Cromatografía de gases

⁵ Espectrometría de masas

4.2 Criterios aplicables a las cuestiones generales

4.2.1 Alcance del trabajo y establecimiento de prioridades entre las diversas secciones del trabajo

Pese a que existe una percepción general de que la cuestión de la estabilidad del MRC es importante para el CCPR, la falta de datos sobre la estabilidad y la pureza del MRC durante el almacenamiento prolongado y la ausencia de SOP para determinar su pureza más allá del período de caducidad impiden el uso del MRC después del período de caducidad. Estas cuestiones se abordarán como parte del alcance del trabajo y se priorizarán entre las diversas secciones del trabajo (véanse las secciones 1 y 2).

4.2.2 Trabajo ya realizado en este campo por otras organizaciones internacionales y/o propuesto por el (los) órgano(s) internacional(es) intergubernamental(es) correspondiente(s)

El MRC de gran pureza y estabilidad es necesario para la evaluación de la pureza y el análisis exacto (veracidad y/o precisión) del material técnico, formulaciones y el análisis de residuos de plaguicidas en productos alimenticios y las muestras ambientales. Un MRC es una clase específica de material de referencia (MR) cuyos valores de sus propiedades (pureza, concentración, etc.) se determinan y certifican de acuerdo con principios metroológicos utilizando protocolos internacionales de mejores prácticas establecidos según las directrices de la ISO.

Los requisitos de pureza y estabilidad del MRC se cumplen mediante la adopción de normas y sistemas de gestión de la calidad en la medición según la norma ISO/IEC 17025 de la Organización Internacional de Normalización (ISO) y la Comisión Electrotécnica Internacional (IEC), así como de acuerdo con las normas internacionales ISO 17034 (2016), la Guía ISO 30 (2015), la Guía ISO 31 (2015) y la Guía ISO 35 (2017).

Salvo en el caso de la FAO/OMS/JMPR, ningún otro órgano intergubernamental internacional realiza trabajo sobre residuos de plaguicidas y relacionado con el MRC de plaguicidas.

4.2.3 Susceptibilidad del tema de la propuesta para la normalización

La propuesta se considera apta para normalización.

El período de caducidad del MRC de plaguicidas se determina en función de su tipo, clase, estructura química y condiciones de almacenamiento, como temperatura, humedad, etc. En la actualidad, los organismos reguladores de los distintos países no han establecido ninguna legislación nacional sobre la prolongación de la validez del MRC más allá del plazo de caducidad. Además, no se ha desarrollado ningún otro trabajo a nivel internacional sobre el uso de MRC caducado (véase la sección 4.2.3).

No se prevé ningún impedimento para el comercio internacional por disponer de una orientación internacional convenida sobre el uso de MRC verificado caducado en el análisis de residuos de plaguicidas en productos alimenticios exportables.

Las directrices ISO y los informes de investigación en la literatura se utilizarán como referencia para desarrollar las directrices del Codex.

4.2.4 Consideración de la magnitud global del problema o tema

Ningún documento global abarca los puntos básicos relacionados con el MRC y su posible uso después de su caducidad.

En todo el mundo se utilizan plaguicidas, por consiguiente, la elaboración de protocolos analíticos normalizados para la cuantificación de los residuos de plaguicidas utilizando MRC caducado es de importancia mundial para garantizar la inocuidad de los alimentos y las prácticas de comercio equitativo para los productos agrícolas que son objeto de comercio internacional.

5. La pertinencia para los objetivos estratégicos del Codex

El Plan estratégico del Codex para 2020-2025 respalda la alta prioridad que la FAO y la OMS siguen asignando a la inocuidad y la calidad de los alimentos, y guía a la Comisión en la realización de sus responsabilidades para cumplir con el mandato de proteger la salud de los consumidores y garantizar prácticas equitativas en el comercio de alimentos. La elaboración de directrices para el seguimiento de la pureza y la estabilidad del MRC durante el almacenamiento prolongado es pertinente para estos objetivos estratégicos del Codex.

6. Información sobre la relación entre la propuesta y otros documentos existentes del Codex, así como otros trabajos en curso

Actualmente no se dispone ni hay en consideración ninguna orientación del Codex Alimentarius relacionada con el MRC.

7. Identificación de cualquier requisito y disponibilidad de dictámenes científicos expertos

Para la elaboración de estas directrices no se requiere ningún dictamen científico

8. Determinación de cualquier necesidad de aportación técnica a la norma procedente de órganos externos, a fin de que se pueda programar

Para la elaboración de este documento se tendrá en cuenta el asesoramiento de la FAO, la OMS y la Secretaría de la JMPR según corresponda. Otros documentos publicados por organizaciones internacionales, como las guías ISO pertinentes, se tomarán como referencia, por ejemplo,

- La Guía ISO 30 (2015) Material de referencia - Selección de términos y definiciones. Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra
- La Guía ISO 31 (2015) Material de referencia - contenido de los certificados, etiquetas y documentación adjunta. Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra
- La GUÍA ISO 33:2015 relacionada con los materiales de referencia — Buenas prácticas en el uso de material de referencia
- La Guía ISO 34:2009 que define el MR como material que es suficientemente homogéneo y estable con respecto a una o más propiedades especificadas, y que se ha establecido que es apto para su uso previsto en un procedimiento de medición [Guía ISO 35:2017; Guía ISO 30:2015]
- La Guía ISO 35 (2017) Material de referencia— guía para la caracterización y evaluación de la homogeneidad y la estabilidad. Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra
- La norma ISO/IEC 17025(17025) Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra
- La norma ISO 17034:2016 que describe los requisitos generales con que debe cumplir un productor de material de referencia (PMR)
- SANTE (2017) Documento de directrices sobre control de calidad analítica y procedimientos de validación del método para el análisis de residuos de plaguicidas en alimentos y piensos. SANTE/11813/2017, 21–22 de noviembre de 2017 rev. 0, Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria de la Comisión Europea, Bruselas, Bélgica. 1– 46
- OMS (2006a) ¿Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos? Recomendaciones para la preparación, caracterización y establecimiento de normas internacionales y otras normas de referencia biológica (revisadas en 2004). OMS, Series de Informes Técnicos 2006, N.º 932
- OMS (2006b) Grupo de trabajo de la OMS sobre la estabilidad del material de referencia para los medicamentos biológicos y los diagnósticos in vitro, Ginebra (Suiza), 27 a 28 de noviembre de 2006 1-15
- ISO 13528 (2015) Métodos estadísticos para uso en ensayos de aptitud por comparación entre laboratorios. Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra
- ISO/IEC 17043 (2010) Requisitos generales de evaluación de la conformidad para los ensayos de aptitud. Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra

9. El plazo de tiempo propuesto para la realización del nuevo trabajo, incluida la fecha de inicio y la fecha propuesta para la adopción por la Comisión (el plazo de tiempo para la elaboración de una norma no debe ser superior a cinco años)

A reserva de la aprobación por la Comisión del Codex Alimentarius, las Directrices serán examinadas por el CCPR en su 54.ª reunión (2023) y deberán finalizarse para adopción por la CAC en 2025 o antes.

APÉNDICE II

DOCUMENTO DE DEBATE SOBRE EL SEGUIMIENTO DE LA PUREZA Y LA ESTABILIDAD DEL MATERIAL DE REFERENCIA CERTIFICADO DE PLAGUICIDAS DURANTE EL ALMACENAMIENTO PROLONGADO

(Para información)

INTRODUCCIÓN

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 normas estrictas en materia de plaguicidas. Los análisis de plaguicidas de múltiples clases en la cadena alimentaria con medición y precisión fiables requieren material de referencia certificado (MRC) de pureza y estabilidad química conocidas para garantizar la seguridad alimentaria, la calidad de los alimentos y el entorno seguro (Reenie, 2015).
2. En un sistema de gestión de la calidad en la medición, la reproducibilidad y la trazabilidad metrológica de los resultados analíticos son de suma importancia, por lo tanto se requiere un MRC de pureza química conocida para determinar la cantidad de producto químico de referencia en la muestra. Este documento de debate proporciona la justificación técnica sobre la necesidad de orientación para la armonización de conceptos y criterios para el seguimiento de la pureza y la estabilidad del MRC de plaguicidas durante el almacenamiento prolongado. En los párrafos siguientes se expone información general sobre el MRC.

ANTECEDENTES

3. Un MRC es una clase específica de material de referencia (MR), en el que los valores de sus propiedades (pureza, concentración, etc.) se determinan y certifican de acuerdo con principios metrológicos utilizando protocolos internacionales de mejores prácticas establecidos según directrices de la ISO. La propiedad determinante de un MRC es que tiene trazabilidad metrológica y va acompañado de un certificado, que documenta el (los) valor(es) de las propiedades con su incertidumbre, expedido por el productor del material de referencia (PMR) con arreglo a normas internacionales.
4. La medición fiable de los plaguicidas y sus residuos depende en esencia de la calidad del MRC, los métodos validados, los sistemas de calidad integrales y, sobre todo, de la competencia del personal que maneja el equipo analítico. Estos requisitos se cumplen mediante la adopción de normas y sistemas de gestión de la calidad en la medición según la norma ISO/IEC 17025 de la Organización Internacional de Normalización (ISO) y la Comisión Electrotécnica Internacional (IEC).
5. A diferencia del MR, el MRC tiene trazabilidad metrológica y se acompaña de un certificado de análisis (CdA), que documenta los valores de sus propiedades y la incertidumbre, expedido por el productor del material de referencia (PMR) con arreglo a las normas y los protocolos de mejores prácticas internacionales (y las Guías ISO 30:2015, 31:2015 y 33:2015. La Guía ISO 34:2009 define el MR como material que es suficientemente homogéneo y estable con respecto a una o más propiedades especificadas, y que en un procedimiento de medición se ha demostrado que es apto para su uso previsto. La Guía ISO 35, 2017 describe el uso del MRC en la calibración y evaluación de un sistema y procedimiento de medición, que comprende el desarrollo de métodos, la validación, el control y la garantía de calidad, el análisis de la causa fundamental, la asignación de valores a propiedades especificadas, ensayos de aptitud (EA), comparación entre laboratorios y trazabilidad metrológica.
6. Mientras que la norma ISO/IEC 17025: 2005 describe los requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración, la Guía ISO 17034: 2016 describe los requisitos generales que debe cumplir un PMR para demostrar su competencia. La certificación se lleva a cabo de acuerdo con los requisitos de las Guías ISO que publica ISO REMCO (Comité de la Organización Internacional de Normalización para Materiales de Referencia) para producir y certificar el MR.
7. Los MRC de alta pureza y estabilidad se necesitan para evaluar la pureza y para el análisis cualitativo y cuantitativo exacto (veracidad y/o precisión) de ingrediente(s) activo(s) del plaguicida en materiales y formulaciones técnicas, soluciones madre, soluciones de trabajo, y para el análisis de residuos de plaguicidas en productos alimenticios y las muestras ambientales. Indispensables para la exactitud y fiabilidad del análisis (Guimarães *et al.* 2014), estos se utilizan rutinariamente en la calibración y evaluación de un sistema y procedimiento de medición, que comprende la validación de métodos, el control de calidad, la garantía de calidad, el análisis de la causa fundamental, ensayos de aptitud, comparación entre laboratorios y trazabilidad metrológica a escalas convencionales, y la asignación de valores a propiedades especificadas.
8. La exactitud de los resultados analíticos depende de la preparación de la muestra, los calibradores utilizados, así como del método de análisis utilizado. Cualquier ambigüedad en su diseño, la preparación, el embalaje, el almacenamiento, así como la manipulación inadecuada que causa contaminación cruzada puede afectar a la

exactitud de la concentración, la estabilidad y la incertidumbre en el procedimiento general de establecer la pureza del MR/MRC durante el almacenamiento. La exactitud de los datos depende de la exactitud en la preparación de la muestra, de los calibradores utilizados, así como del método de análisis (Rettinger *et al.*, 2010). Los estudios de estabilidad a corto y largo plazo se realizan generalmente como parte de la certificación que abarca un período de almacenamiento de hasta dos años a diferentes temperaturas (Pauwels *et al.* 1998).

9. La vida útil limitada, la disminución de la pureza con el tiempo y el alto costo recurrente son algunas de las principales limitaciones a que generalmente se enfrentan los laboratorios, especialmente en los países en desarrollo, para la determinación cualitativa y cuantitativa de los residuos de plaguicidas en los alimentos. Además, la fecha de caducidad recomendada en el CdA limita el uso del MRC después de su caducidad. Esto se traduce en un alto costo recurrente de adquisición de nuevo MRC por parte de los laboratorios que trabajan en el campo del análisis de residuos de plaguicidas múltiples. Requiere la necesidad de un seguimiento continuo de la pureza y la estabilidad del MRC. Requisito previo para el MRC caducado es volver a certificar su pureza y estabilidad para su uso posterior a fin de lograr resultados analíticos fiables.
10. El MRC es susceptible de degradación por la temperatura, la luz, el oxígeno, la humedad, etc., por consiguiente es necesario investigar su estabilidad a corto y largo plazo en condiciones diferentes de almacenamiento de temperatura y tiempo [Guía ISO 35 (2017, Lamberty *et al.* 1998)].
11. Según las directrices internacionales, si un laboratorio conserva el MRC en mejores condiciones de almacenamiento que las recomendadas por el fabricante (es decir, temperatura más baja de lo recomendado sin exposición a la luz y la humedad), la tasa de degradación del MRC se reduce notablemente. Por ejemplo, en los estudios de almacenamiento a largo plazo, el MRC se almacena generalmente en un congelador a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ durante un período de dos años o más (Tahalan *et al.* 2005, SANTE, 2017, OMS 2006a, 2006b). Según SANTE (2017), en tales condiciones, la fecha de caducidad recomendada por los PMR puede prolongarse según corresponda para un MRC a una fecha que permita el almacenamiento hasta 10 años o siempre que los valores de propiedad certificados mencionados en el CdA se mantengan (dentro de $\pm 10\%$).
12. Los valores de propiedades certificados del MRC se pueden establecer a partir de los resultados analíticos del seguimiento sistemático de su pureza, estabilidad y puntajes z adquiridos en varios programas nacionales / internacionales de ensayos de aptitud (EA) junto con su estudio de comparación entre laboratorios [Thomson 2016, ISO 13528 (2015)]. Los criterios globalmente aceptados de puntajes z han sido utilizados con éxito por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA de EE. UU.) para demostrar la calidad de los resultados con el fin de volver a verificar el MR no certificado, incluido el MR/MRC caducado de elementos. De acuerdo con la FDA de EE. UU., si el puntaje z obtenido en un programa de EA con respecto al analito específico está en un intervalo aceptable, entonces tanto el MR no certificado como el MR/MRC caducado de ese analito sigue siendo apto para la finalidad prevista (Cunningham y Capar, 2014).
13. Además, Roelandts y Gladney mencionaron anteriormente que un MR no certificado, incluido el MR/MRC caducado con valores de consenso establecidos, puede utilizarse para demostrar la repetibilidad en un sistema de medición.
14. Los proveedores comerciales de patrones de plaguicidas venden patrones de MRC con fechas de caducidad limitadas. Esto obliga a los laboratorios a comprar nuevos patrones y preparar nuevas soluciones madre con más frecuencia de lo necesario. Esto conduce a un trabajo adicional insuperable y a un aumento de los costos de laboratorio, especialmente para los compuestos para los que la estabilidad normalmente no es cuestionable.
15. Además, el envío de MRC por parte de los proveedores a laboratorios en países en desarrollo aumenta el costo de adquisición y el tiempo para la adquisición para realizar un programa sostenible de control de residuos de plaguicidas. Muchas veces, los laboratorios obtienen material cercano a la fecha de caducidad, y a veces la disponibilidad de material de referencia de los proveedores es limitada.
16. Se ha observado que varios MRC siguen conservando su pureza válida según el CdA incluso después de su caducidad y, por lo tanto, su uso continuo en los laboratorios como MRC está autorizado siempre que cumpla con los requisitos de pureza. Además de garantizar la continuidad de su uso, también tiene un efecto económico al ahorrar el costo de adquisición de nuevo MRC.
17. Los experimentos de validación a largo plazo intralaboratorios y entre laboratorios realizados en el Laboratorio de Residuos de Plaguicidas (LRP) en ICAR-IARI, Nueva Delhi (India), para evaluar la pureza de los patrones y soluciones madre de 89 MRC de plaguicidas de múltiples clases almacenados a -25°C después de su fecha de caducidad revelaron que cuando el MRC se almacenó en mejores condiciones que las recomendadas por los PMR durante un período de más de tres años, la pureza y la estabilidad observadas de la mayoría del MRC se mantuvieron óptimamente estables (Sharma *et al.* 2020). El estudio mostró que más del 96% del MRC permaneció óptimamente estable con respecto a su pureza observada incluso después de su fecha de

caducidad de acuerdo con el CdA.

18. El rendimiento del MRC válido y caducado se evaluó a través de 44 puntajes z para 15 MRC caducados y 29 MRC válidos obtenidos en 14 programas de EA internacionales y nacionales realizados por los proveedores internacionales de muestras de EA como EUPT- Laboratorio de Referencia de la Unión Europea, España; FAPAS- Sistema de Evaluación del Rendimiento del Análisis de Alimentos, Reino Unido; y APLAC- Cooperación de Acreditación de Laboratorios de Asia y el Pacífico, Australia. La comparación entre laboratorios de seis MRC seleccionados aleatoriamente caducados y válidos fue analizada con cromatografía líquida-espectroscopia de masas (LC-MS/MS) en tres laboratorios diferentes con la acreditación ISO 17025 y la desviación porcentual media entre el porcentaje de pureza fue de -2,35 a +0,95% (Sharma *et al.* 2020).
19. Dorweiler *et al.* (2016) llevaron a cabo un estudio de envejecimiento acelerado simulado de mezclas de MRC multicomponentes de 528 plaguicidas y sus metabolitos/productos de degradación en fase de solución a temperatura estresada de 50° C, y las muestras analizadas al período de tiempo del día 0, 1,5, 3 y 6 que simulaba el tiempo de almacenamiento de 0, 6, 12 y 24 meses. Del estudio se desprendió que el 65% del MRC se mantuvo estable hasta 24 meses, el 19% mostró una estabilidad en el límite y alrededor del 16% fue significativamente inestable. Así, incluso en la fase de solución, la mayoría del MRC mantuvo su estabilidad hasta 24 meses.
20. En el laboratorio de la NVWA en Ámsterdam (Países Bajos), se realizaron también experimentos de validación a largo plazo intralaboratorio y entre laboratorios para evaluar la estabilidad de almacenamiento de los patrones y las soluciones madre de plaguicidas-LC (André de Kok *et al.* PO006 pdf, 2019). La estabilidad de los patrones del MRC se evaluó mediante la medición continua de las soluciones madre viejas y nuevas, y las soluciones de la mezcla de calibración, sobre una base a largo plazo. Del estudio se desprendió que la estabilidad de la mayoría de los patrones de referencia de plaguicidas llega hasta 15 años, y en soluciones madre (en tolueno o MeOH), a -18° C, hasta 10 años.
21. En el Apéndice III se presenta un esbozo de las directrices.

REFERENCIAS

- André de Kok, Marijke de Kroon, Jos Scholten (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.
<https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id>. (Acceso efectuado el 1 de noviembre de 2019)
- Armishaw P (2016) Certified reference materials-A path to traceable chemical measurements. Department of Industry, Innovation and Science, National Measurement Institute, 5 May 2016, 1-26.
<https://www.easurement.gov.au> [Acceso efectuado el 24 de octubre de 2018]
- CCPR51-April, 2019, Report of the 51st Session of the Codex Committee on Pesticide Residues, Haikou, P.R. China, 8 - 13 de abril de 2019.
- Cunningham WC, Capar SG (2014) Elemental analysis manual for food and related products. Elemental analysis manual (Section 3.5 Reference Materials). FDA, US Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services, USA. 1-9
<http://www.fda.gov/Food/FoodScienceResearch/LaboratoryMethods/ucm2006954.html>. Acceso efectuado el 24 de octubre de 2018
- Dorweiler KJ, Gurav JN, Walbridge JS, Ghatge VS, and Savant RH (2016) Determination of stability from multicomponent pesticide mixes. *J. Agric. Food Chem.* 64, 6108-6124. DOI:10.1021/acs.jafc.5b05681
- EURACHEM/CITAC. (2012). In Guide Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, Ellison, S. L. R., Williams, A. (Eds.) 3rd Ed. 1-141.
- Guimarães EF, do Rego ECP, Cunha HCM, Rodrigues JM, Figueroa-Villar JD (2014) Certified reference material for traceability in environmental analysis: PAHs in toluene. *J Braz Chem Soc* 25(2):351-360.
- ISO 13528:2015, Statistical methods for use in proficiency testing by inter-laboratory comparison, Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra, 2015, pp.89
- ISO Guide 17034:2016, General requirements for the competence of reference material producers, Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra, 2016.
- ISO Guide 30:2015, Reference materials - Selected terms and definitions, Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra, 2015.

- ISO Guide 31:2015, Reference materials—contents of certificates, labels and accompanying documentation, Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra, 2015.
- ISO Guide 33:2015, Reference materials - Good practice in using reference materials, International Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra, 2015.
- ISO Guide 34:2009, General Requirements for the Competence of Reference Material Producers, Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra, 2009.
- ISO Guide 35:2017, Reference materials—guidance for characterization and assessment of homogeneity and stability, Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra, 2017.
- ISO/IEC 17025 (2005) General requirements for the competence of calibration and testing laboratories. Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra
- ISO/IEC 17025:2017, General Requirements for the Competence of Calibration and Testing Laboratories, Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra, 2017.
- ISO/IEC 17043:2010, Conformity assessment - General requirements for proficiency testing, Organización Internacional de Normalización (ISO), Ginebra, 2010.
- Lamberty A, Schimmel H, Pauwels J (1998) The study of the stability of reference materials by isochronous measurements. *Fresenius' J Anal Chem* 360:359-361.
- National Measurement Institute (NMI). (2016). Proficiency Test Report AQA 15- 16 Cocaine. January 2016. National Measurement Institute (NMI), Department of Industry, Innovation and Science, Australian Government. 1-30.
- Pauwels J, Lamberty A, Schimmel H (1998) Quantification of the expected shelf-life of certified reference materials. *Fresenius' J Anal Chem* 361(5):395-399
- Reenie M. (2015). Parris. Panel 11: Reference Materials and Proficiency Tests. Certified Reference Materials and Proficiency Tests: Provision, Production, and Value Assignment. National Institute of Standards and Technology (NIST) - USA. www.nist.gov. 11 Dec 2015.1-76.
- Rettinger, M., Sreenivasan, U., Dilek, I., Pogue, S. (2010). What Makes a Good Reference Standard? Cerilliant Analytical Reference Standard, Cerilliant Corporation, USA.1-32.
- Roelandts I and Gladney ES (1998) Consensus values for NIST biological and environmental standard reference materials. *Fresenius' J Anal Chem* 360(5):327-338.
- SANTE (2022). Analytical quality control and Method validation procedures for Pesticide residues analysis in food and feed. SANTE/11312/2021, Implemented by 01/01/ 2022, European Commission Directorate General for Health and Food Safety.1-57.
- 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 and stability of CRMs of multiclass pesticides during prolonged storage before and after expiration. *Accreditation and Quality Assurance*, 25 (10), 89-97. 10.1007/s00769-019-01411-w.
- Tahlan A, Barrowcliffe T, Das RG, Shin J, Wood D (2005) WHO technical workshop on stability of reference materials for biological medicines and invitro diagnostics, Ginebra, Suiza, 28-29 de noviembre de 2005. *Biologicals* 2007
- Thompson, M. (2016) Analytical Methods Committee, AMCTB No. 74: z-Scores and other scores in chemical proficiency testing—their meanings, and some common misconceptions. *Anal. Methods* 8, 5553-5555. <http://www.rsc.org/amc>
- OMS. (2006a). WHO Expert Committee on Biological Standardization. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004). OMS, Series de Informes Técnicos 2006; No.932.
- OMS. (2006b). WHO Working Group on Stability of Reference Materials for Biological Medicines and In Vitro Diagnostics. Ginebra, Suiza. 27-28 de noviembre de 2006 pp 1-15.

APÉNDICE III

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

(Esbozo)

(Para información)

INTRODUCCIÓN

1. Debido al efecto de la temperatura, la luz, el oxígeno, la humedad, etc., el material de referencia certificado (MRC) puede degradarse durante el almacenamiento prolongado y durante el transporte. Incluso a baja temperatura y sin luz, algún MRC puede degradarse antes del período de caducidad. Por lo tanto, se necesitan métodos de almacenamiento eficaces para garantizar la estabilidad y la pureza del MRC hasta su fecha de caducidad y después de dicha fecha.
2. Para evitar la degradación, los viales de MRC deben colocarse en un tubo cerrado herméticamente/envases cerrados y almacenarse inmediatamente en el refrigerador a -25°C .
3. En caso de MRC caducado el requisito previo es verificar de nuevo su pureza y estabilidad para el uso posterior con el fin de obtener resultados analíticos fiables.
4. Los estudios de pureza del MRC incluyen diferentes condiciones de almacenamiento de temperatura y tiempo (Guía ISO⁶ 35, 2017). Para los estudios de estabilidad a largo plazo, el MRC se almacena en un congelador a temperatura bajo cero ($\leq -20^{\circ}\text{C}$) durante un período de 2 años o más (OMS⁷, 2006a, b; Tahlan *et al.* 2005) e inicialmente se analiza en el momento de la adquisición y en el seguimiento posterior propuesto a intervalos regulares hasta su caducidad, y entre 3 a 5 años después de su caducidad.
5. De estudios realizados en diferentes laboratorios se desprende que cuando el MRC se almacenaba a temperatura bajo cero durante un período más largo, la mayoría del MRC se mantenía estable óptimamente hasta 15 años con respecto a su pureza observada (OMS, 2006a, b; Tahlan *et al.*, 2005). Esto se debe a que, a temperatura bajo cero, los efectos adversos de la degradación térmica, la fotodegradación, el oxígeno, la humedad, la transpiración, etc. se reducen al mínimo, prolongando así la vida útil del MRC.
6. De acuerdo con las directrices internacionales, los laboratorios deben seguir las directrices del fabricante. Sin embargo, si un laboratorio conserva el MRC en condiciones de almacenamiento mejores que las recomendadas por el fabricante (es decir, temperatura más baja de lo recomendado sin exposición a la luz y la humedad), el grado de degradación del MRC se reduce notablemente. En tales condiciones, la fecha de caducidad recomendada por los productores de material de referencia (PMR) para un MRC puede prolongarse según corresponda a una fecha que permita el almacenamiento hasta 10 años o mientras los valores certificados de sus propiedades que se mencionan en el certificado de análisis (CdA) se mantengan ($\leq \pm 10\%$) (SANTE⁸, 2017).

PROTOCOLO ANALÍTICO PARA DETERMINAR LA PUREZA Y ESTABILIDAD DEL MRC

7. La pureza del MRC del que la validez según el CdA ha caducado debe compararse con la pureza obtenida en el momento de adquisición bajo las mismas condiciones analíticas, mediante HPLC⁹/GC¹⁰/LC¹¹-MS¹²/GC-MS en cuanto a tiempo de retención (TR en minutos) y área de pico en los máximos ultravioleta (UV) respectivos.
8. La pureza del MRC durante el almacenamiento prolongado se comprueba periódicamente inyectando 50-100 mgL⁻¹ de solución madre preparada en un solvente orgánico adecuado, en HPLC/GC preferentemente según las condiciones analíticas mencionadas en el CdA. El porcentaje del área de pico se tiene en cuenta para medir la pureza (%).
9. Si su nivel de pureza después de la nueva verificación en el laboratorio acreditado según la norma ISO 17025 está dentro de los límites prescritos en el certificado de análisis, implica que el (los) nivel(es) de analito(s) en el MRC está(n) todavía dentro de un rango aceptable y, por lo tanto, debe considerarse para su uso continuado como MRC.

⁶ Organización Internacional de Estandarización

⁷ Organización Mundial de la Salud

⁸ Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria, Comisión Europea (SANTE)

⁹ Cromatografía líquida de alta resolución

¹⁰ Cromatografía de gases

¹¹ Cromatografía líquida

¹² Cromatografía de masas

10. Los registros gravimétricos se conservan para las soluciones madre almacenadas en el congelador a -25 °C para reducir la pérdida de evaporación durante el almacenamiento. La medición cuantitativa de la masa o la concentración del MRC en un frasco de pesaje se realiza en el momento de preparación de la solución madre y posteriormente a diferentes intervalos de tiempo.

COMPARACIÓN A LARGO PLAZO ENTRE LABORATORIOS Y VERIFICACIÓN DE LA PUREZA POR PARTICIPACIÓN EN EL PROGRAMA DE EA

11. Con el mantenimiento de condiciones adecuadas de almacenamiento y el seguimiento regular del porcentaje de pureza antes y después de su caducidad, el MRC caducado conserva sus niveles de pureza prescritos en su CdA. Los laboratorios pueden seguir utilizando ese MRC caducado como MRC válido, como material de referencia estándar para ensayo, calibración, validación del método, control de calidad, garantía de calidad y otras aplicaciones de mediciones cuando la nueva verificación se encuentre dentro del límite ($\pm 10\%$) representado según las directrices internacionales. En este documento se presentan protocolos detallados para verificar de nuevo la pureza del MRC caducado.
 12. Debe realizarse una comparación entre laboratorios e intralaboratorios y una nueva verificación de la pureza en diferentes laboratorios acreditados según ISO/IEC 17025 en diferentes lugares y en diferentes momentos, por diferentes personas, y utilizando equipos diferentes (Armishaw, 2016) para verificar el porcentaje de pureza del MRC caducado y válido en diferentes laboratorios.
 13. Los proveedores de EA que estén acreditados de acuerdo con ISO/IEC 17043 (2010) deben realizar programas de ensayos de aptitud (EA) en diferentes productos alimenticios. La pureza y la estabilidad del MRC válido y caducado pueden verificarse a través de puntajes z obtenidos a través del programa de EA, que es un procedimiento aceptado mundialmente (Thompson, 2016; ISO 13528, 2015).
 14. Los criterios del puntaje z pueden utilizarse para volver a verificar el MR no certificado, incluyendo el MRC caducado de elementos. De acuerdo con la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA de EE. UU.), si el puntaje z obtenido en un programa de EA con respecto al analito específico está en un intervalo aceptable, entonces tanto el MR no certificado como el MR/MRC caducado de ese analito todavía es apto para la finalidad prevista (Cunningham y Capar, 2014). Un puntaje z de 2 o menos se considera aceptable, un puntaje z entre 2 y 3 es cuestionable, y de más de 3 es inaceptable (Instituto Nacional de Medición, 2016, Thompson, 2016).
-

APÉNDICE IV**LISTA DE MIEMBROS DEL GTE****Presidencia India**

Dr. Krishna Kumar Sharma
Former Network Coordinator
All-India Network Project on Pesticide Residues
ICAR- Indian Agricultural Research Institute, New Delhi

Copresidencias**Argentina**

Codex Contact Point
Agroindustry Secretariat

Irán

Roya Noorbakhsh
ISIRI

Australia

Karina Budd
Member Country
Department of Agriculture Water & the
Environment

Bélgica

Wibke Meyer
Observer Organization
Crop Life International

Stephanos Kirkagaslis
Observer Organization
European Commission

Canadá

Jian Wang
Canadian Food Inspection Agency

Chile

Roxana Inés Vera Muñoz
Servicio Agrícola y Ganadero

Francis Alarcón
Instituto de Salud Pública de Chile (ISP)

Luis Yerko Honda Soto
Instituto de Salud Pública de Chile

Costa Rica

Tatiana Vásquez Morera
Servicio Fitosanitario del Estado-MAG

Ivania Morera Rodríguez
Servicio Fitosanitario del Estado

Alejandro Rojas León
Servicio Fitosanitario del Estado

India

Codex-India
Codex Secretariat
Food Safety Standards and Authority of India

Dr. S C Dubey
Indian Council of Agricultural Research,
New Delhi

Dr. Vandana Tripathy
ICAR-Indian Agricultural Research Institute,
New Delhi

Dr. Anoop A Krishnan
Export Inspection Council, Kochi

Dr. Rajesh Rangasamy
Export Inspection Council,
New Delhi

Usharani Dandamudi
CSIR-Central Food Technological Research Institute,
Mysore

Varsha Misra
Observer Organization
National Accreditation Board for Certification Body

Japón

Codex Japan, FAO/WHO,
Ministry of Health, Labour and Welfare

República de Corea

Hwang Kiseon
MAFRA

Sudáfrica

Aluwani Alice Madzivhandila
Department of Health

Corea del Sur

Park Yu-min
Ministry of Food and Drug Safety

Suecia

Niklas Montell
Swedish Food Agency

Tailandia

Chonnipa Pawasut
ACFS

Namaporn Attaviroj
ACFS (Codex Contact Point of Thailand)

Uruguay

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

Uruguay

Roberto Puentes
Laboratorio Tecnológico del Uruguay (LATU)

Estados Unidos de América

Marie Maratos Bhat
USDA-US Codex Office

Alexander Domesle
U.S. Department of Agriculture

International Fruit and Vegetable Juice Association

John Collins
Observer Organization
International Fruit & Vegetable Juice Association