



## PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

### COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

#### Vigésimo primer periodo de sesiones

*Mineápolis Minesota, Estados Unidos de América, del 26 al 30 de agosto de 2013*

### ANTEPROYECTO DE DIRECTRICES SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES PARA EL ANÁLISIS DE RESIDUOS MÚLTIPLES (APÉNDICE PARA LA CAC/GL 71-2009) (N01-2011)

Comentarios en el Trámite 3, presentados por:

Brasil, Chile, Costa Rica, la Unión Europea, Perú, Filipinas y Estados Unidos de América

#### **BRASIL**

Brasil agradece a Canadá y al Reino Unido por haber proporcionado el informe del GTe y además desea reconocer toda la labor realizada durante las sesiones del GTe, así como por el progreso general del documento desde su versión inicial.

#### Comentarios específicos

#### **Anexo I**

Brasil cree que al tomar en cuenta las definiciones de **principio de medición** [VIM3-2012 §2.4], **método de medición** [VIM3-2012 §2.5] y el **procedimiento de medición** [VIM3-2012§2.6] (nótese que los dos últimos términos también están definidos en las [CAC/GL/72-2009] y están perfectamente de acuerdo con las definiciones contenidas en la [VIM3-2012]), el término adecuado a ser usado en el documento no es "método analítico" sino **procedimiento analítico**. Cualquier cambio en el procedimiento analítico también puede modificar sus propiedades metrológicas y hacerlo no adecuado para el propósito requerido. Por esta razón, recomendamos sustituir las expresiones "método analítico" o "método" por **procedimiento analítico** o **procedimiento**, respectivamente, ya que estas expresiones no están citadas en el título de otro documento.

#### **Párrafo 4 (c) (ii)**

#### **(c) Fiabilidad de los resultados**

(i) Recuperación

(ii) ~~Exactitud (veracidad, sesgo).~~ **Veracidad.**

(iii) Precisión y medida de incertidumbre.

(iv) Prueba de robustez (rugosidad), incluye la identificación de los puntos de control crítico y los posibles puntos de parada o detención.

**Justificación:** Brasil considera que el inciso (ii) debe ser sustituido sólo con el término "veracidad", debido a las definiciones en la [VIM3 2012 §2.13], tanto la veracidad como la precisión están comprendidas en la definición de exactitud, como se enfatiza en la Nota 2. de la [VIM3 2012 §2.13]: *El término "exactitud de la medición" no debe usarse para veracidad de la medición, y el término "precisión de la medición" no debe usarse para "exactitud de la medición", aún cuando está relacionado con ambos conceptos.*

#### **Párrafo 12**

Brasil desea solicitar aclarar la naturaleza de "**las seis fuentes distintas de material objetivo**" mencionadas en el párrafo 12, y si esto se refiere o no, a tejidos provenientes de seis animales distintos a ser obtenidos en cada estudio de validación realizado por los laboratorios.

## **CHILE**

Chile apoya el avance en los trabajos relacionados con el Anteproyecto de Directrices sobre las características funcionales para el análisis de residuos múltiples.

Sin embargo, se sugiere revisar la traducción al español de todo el documento, ya que tanto la redacción como el uso de algunos términos, pudieran llevar a confusión al leer el documento, pues no son los que se usan habitualmente en el lenguaje técnico, tales como:

**Párrafo 10.** Analytes fortified se traduce al español como analitos fortalecidos, y debería traducirse como **“analitos fortificados”**.

**Párrafo 12.** *Blank matrix*, en algunas partes del párrafo se traduce al español como matriz objetivo, y debería traducirse como **“matriz blanco”**.

### **I. Comentarios Específicos**

**Comentario 1.** Se sugiere trasladar la última frase al principio de la oración. Con la finalidad de dar mayor claridad al

párrafo 5. **Para evitar repeticiones, en este Apéndice sólo se señalarán aquellas diferencias a considerar para un analito individual.** Debe entenderse que las características funcionales listadas en el párrafo 4, deben ser definidas y medidas para cada analito individual, listado en el ámbito de aplicación del método de residuos múltiples totalmente optimizado. Esto se logra mejor luego de que se ha determinado que el desarrollo y/o modificación del método ha sido finalizado y que el método analítico no estará sujeto a ~~ningún~~ **algún** cambio o modificación adicional. [Este comentario solo se aplica a la versión en español] A este respecto, los conceptos involucrados son muy parecidos a aquellos para determinar las características funcionales de un analito en un método de análisis de un solo analito como se explica en las CAC/GL 71-2009, párrafos 160 al 181. Para evitar repeticiones, en este Apéndice sólo se señalarán aquellas diferencias a considerar para un analito individual.

**Comentario 2.** No se entiende el sentido de la primera parte del párrafo, se solicita aclarar su inclusión.

Párrafo 6. Es de esperarse que el requisito para que los MRMs detecten con éxito los residuos de una gran variedad de medicamentos veterinarios distintos en una matriz alimenticia compleja, de como resultado un incremento en el riesgo de interferencia, causado por otro material contenido en la matriz de la muestra, al compararlos con métodos de analitos individuales. Si se requiere que el MRM analice diferentes matrices o una matriz de especies distintas, el riesgo se incrementa aún más. Al considerar la funcionalidad de los 4 MRMs en el CX/RVDF 13/21/7, y de acuerdo con lo anteriormente dicho, se necesita dar un énfasis particular a las características funcionales relativas a la capacidad de detección y selectividad.

**Comentario 3.** En el párrafo 8, se solicita aclarar a que se refiere y cuales serían aquellos medicamentos veterinarios que no están aprobados a usarse.

Además, se solicita indicar el fundamento de los valores de la tasa de selectividad para los MRMs señalados en este párrafo, ya que estos son mas exigentes que lo que se puede encontrar en el CAC/GL 71-2009 (pto. 162) para un solo analito.

Párrafo 8. Los métodos de revisión para medicamentos veterinarios aprobados deben demostrar una tasa de selectividad del 95% con una confianza de 95% y una tasa de sensibilidad de 90%, con un límite de confianza de 95%. Para efectos de regulación, estos métodos de revisión pueden tolerar un número pequeño de resultados "falsos positivos", y como en cualquier muestra de revisión "positiva/presunta positiva/sospechosa positiva", deberían realizarse otros análisis para contar con una confirmación adicional, y/o análisis cuantitativos para verificar la presencia de un residuo "sospechoso". Para todos los otros medicamentos veterinarios que NO están aprobados a usarse, este apéndice puede usarse para adoptar decisiones sobre el criterio de funcionamiento que pudiera necesitar desarrollarse.

**Comentario 4.** En este párrafo se esta entregando todo la responsabilidad al analista, por lo que se sugiere agregar la ultima frase con la finalidad que se tenga en consideración otros factores que influyen en los resultados.

Párrafo 14. Los pasos necesarios para lograr una identificación positiva, recaen en la valoración del juicio experto del analista, y debe prestarse una atención especial a la selección del método que reduciría el efecto de la interferencia de los analitos. **El laboratorio y equipamiento deben cumplir con los estándares exigidos para este tipo de determinaciones.** Finalmente, el analista tiene la responsabilidad de tomar las decisiones, proporcionar datos de apoyo e interpretar los resultados de acuerdo a los principios científicos y a su juicio cualificado (6).

## **COSTA RICA**

En general estamos de acuerdo con el documento que nos parece muy importante para homologar las características de desempeño de los métodos utilizados para monitorear los residuos de medicamentos veterinarios en productos de origen animal para consumo humano. Sin embargo queríamos recomendar que en lugar de utilizar como dice el documento “6 matrices diferentes” nos parece que con al menos “3 matrices diferentes” es adecuado.

Es importante también que quede claro y explicado en que se puede utilizar de acuerdo a las circunstancias el ccβ y el límite de detección.

## **UNIÓN EUROPEA**

La Unión Europea (UE) y sus Estados Miembros (EUMS) agradecen el trabajo realizado por el grupo de trabajo electrónico (GTe) sobre las características funcionales para el análisis de residuos múltiples, encabezado por el Reino Unido y Canadá.

Los EUMS están de acuerdo en gran medida con respecto al texto del anteproyecto en el Anexo I del documento CX/RVDF 13/21/7. En general, ahora el texto es mucho más sencillo al compararlo con el del inicio del proceso, hace ya varios años, y presenta directrices claras y razonables para los MRMs sin entrar en demasiados detalles. No obstante, todavía existen algunos comentarios y preguntas que los EUMS desean plantear:

### **Párrafo 6**

El problema no es un incremento del riesgo de interferencia proveniente de otro material presente en la matriz blanco, sino distintas interferencias en analitos distintos, así como interacciones entre los analitos, especialmente durante la validación de los métodos de residuos múltiples con una gran cantidad de analitos (aprox. >100).

### **Párrafo 11**

No es claro cómo se obtuvo el valor de “10 µg/kg”. ¿Cuál es su justificación?

### **Párrafo 20**

El párrafo 189 de las CAC/GL 71-2009 no describe la aplicación de material conocido para la validación, sino tan sólo se refiere a la aplicación para obtener más información acerca de la interacción biológica durante el análisis. El uso del material conocido para todo el proceso de validación no parece ser posible para los MRMs.

Aún si se seleccionara un número limitado de analitos, el material tiene que ser caracterizado al menos a través de pruebas de homogeneidad y estabilidad de los analitos en la matriz. El uso de tales materiales para propósitos de validación parece ser sólo viable de manera teórica.

Las muestras conocidas, como los materiales de referencia internos, o aún mejor, materiales de referencia certificados son más adecuados para el control continuo de un método validado.

## **PERÚ**

La Comisión Técnica sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios no tiene observaciones al documento de trabajo CX/RVDF 13/21/7 “Anteproyecto de Directrices sobre las Características Funcionales para el Análisis de Residuos Múltiples (Apéndice para la CAC/GL 71-2009) (N01-2011)”.

## **FILIPINAS**

Filipinas agradece los esfuerzos del Grupo de Trabajo electrónico (GTe) ~~a cargo de~~ en la revisión del anteproyecto sobre los criterios funcionales para los métodos analíticos de residuos múltiples, ~~que el~~ cual fue presentado durante el 20º periodo de sesiones, para su inclusión como un Apéndice a las Directrices para el diseño e implementación de programas nacionales reglamentarios de aseguramiento de inocuidad alimentaria relacionados con el uso de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos (CAC/GL 71-2009), así como el desarrollo del protocolo de validación genérica para los métodos de residuos múltiples;

También, y luego de revisar el anteproyecto, Filipinas desea proponer lo siguiente:

1) Reiterar su propuesta para:

Referencia	Cambio propuesto	Justificación
Párrafo No. 9:	Los criterios para identificar el umbral o los valores límite para los métodos de revisión se encuentran en las CAC/GL 71-2009 (párrafo 163)., <del>así como en los documentos de las directrices sobre la validación del método de revisión para medicamentos veterinarios de la UE, CRL (4).</del>	La frase no es apropiada
Párrafo No. 4, c, iii:	(iii) <del>Precisión y medida de incertidumbre.</del> (iv) Medida de incertidumbre	La precisión y la medida de la incertidumbre son dos conceptos distintos.

2) Los criterios funcionales deben aplicarse a cualquier tecnología y métodos; y

3) existe la necesidad de contar con referencias o documentos adicionales para los análisis de revisión y validación de las características de los métodos de residuos múltiples.

Por ello, recomendamos el avance al Trámite 5/8, luego de que se hayan tomado en consideración las propuestas arriba mencionadas.

### **ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

Estados Unidos de América quisiera agradecer al Reino Unido y a Canadá en su función de coordinadores del grupo de trabajo electrónico (GTe), y desea aprovechar la oportunidad de proporcionar comentarios respecto a la última versión del anteproyecto sobre las características funcionales de los MRMs

Durante el 20º período de sesiones del Comité del Codex sobre residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos (CCRVDF) realizado en San Juan, Puerto Rico (del 7 al 11 de mayo de 2012), el Comité acordó establecer un grupo de trabajo electrónico.

El propósito de este grupo es:

- Revisar el anteproyecto sobre los criterios funcionales para métodos analíticos de residuos múltiples, que fuera presentado durante el 20º periodo de sesiones, para su inclusión como un Apéndice a las *Directrices para el diseño y la implementación de programas nacionales reglamentarios de aseguramiento de inocuidad alimentaria relacionados con el uso de medicamentos veterinarios en los animales destinados a la producción de alimentos (CAC/GL 71-2009)*; y
- desarrollar un protocolo de validación genérico para los métodos de residuos múltiples.

**Estados Unidos de América quisiera modificar la redacción en el párrafo 8 del anexo propuesto para que se asemeje más al de las CAC/GL 71-2009, como sugerimos en nuestros comentarios específicos, más adelante.**

### **COMENTARIOS ESPECÍFICOS:**

8. Los métodos de revisión para medicamentos veterinarios aprobados deben demostrar una tasa de selectividad del ~~95%~~ **90%** con una confianza del 95% y una sensibilidad **a la concentración más baja a la que el analito objetivo pudiera ser detectado de manera confiable, dentro de los límites estadísticos definidos**, normalmente con ~~una tasa de 90%~~ un límite de confianza del 95%. Para efectos de regulación, estos métodos de revisión pueden tolerar un número pequeño de resultados "falsos positivos", y como en cualquier muestra de revisión "positiva/presunta positiva/sospechosa positiva", deberían realizarse otros análisis para contar con una confirmación adicional, y/o análisis cuantitativos para verificar la presencia de un residuo "sospechoso". Para todos los otros medicamentos veterinarios que NO están aprobados a usarse, este apéndice puede usarse para adoptar decisiones sobre el criterio de funcionamiento que pudiera necesitar desarrollarse.

9. Los criterios para identificar el umbral o los valores límite para los métodos de revisión se encuentran en las CAC/GL 71-2009 (párrafo 163)., así como en los documentos de las directrices sobre la validación del método de revisión para medicamentos veterinarios de la UE, CRL (4). **Tipo I: Validaciones de los**

**métodos químicos (Type I Validations of Chemistry Methods), Procedimientos de operación estándar (POS) para todos los laboratorios LW-0050.00 (9) FSIS y Validación de los métodos de prueba CVDR CVDR-S-0027.08 (2011/06) (10).**

21. Pueden usarse protocolos alternos en la validación de MRMs, adaptados como sea necesario para cada circunstancia individual. Para proporcionar un ejemplo y sólo como una orientación, los laboratorios de referencia de la comunidad (CRL) (UE) han publicado una orientación (4) sobre la validación del método de revisión para medicamentos veterinarios, y el documento SANCO (SANCO 12495/2011) describe un método de validación y procedimientos de control de calidad para el análisis de residuos de plaguicidas en los alimentos y en los piensos (8); **por** el FSIS, **EE.UU. A.: en los Procedimientos de operación estándar (POS) para todos los laboratorios LW-0050.00 (9)** y **por** Canadá **en: Validación de los métodos de prueba CVDR CVDR-S-0027.08 (2011/06) (10).**