



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012



Requisitos para la evaluación de la salud humana

*Subdirección General de Sanidad Ambiental y Salud Laboral
Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*



Tramitación

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad tiene que realizar la evaluación del dossier



- **Informe de evaluación** (*Product Assessment Report - PAR*)
- **Resumen de las características técnicas**
(*SPC – Summary of Product Characteristics*)
- **Resolución de Inscripción en el Registro de Biocidas**



Índice del Informe de Evaluación (PAR)

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

1. **Información general sobre la solicitud del producto**
(General information about the product application)
- 1.1 **Solicitante**
(applicant)
- 1.2 **Titular del actual registro**
(current authorisation holder)
- 1.3 **Propuesta del próximo titular**
(proposed authorisation holder)
- 1.4 **Información sobre la solicitud del producto**
(information about the product application)
- 1.5 **Información del producto biocida**
(information about the biocidal product)
- 1.6 **Documentación**
(documentation)



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Índice del Informe de Evaluación (PAR)

2. Resumen de la evaluación del producto

2.1 Identidad

(identity related issues)

2.2 Clasificación, envasado y etiquetado

(classification, labelling and packaging)

2.3 Propiedades físico-químicas y métodos analíticos

(physico/chemicals properties and analytical methods)

2.4 Evaluación del riesgo para propiedades físico-químicas

(risk assessment for physico-chemical properties)

2.5 Eficacia frente a organismos diana

(effectiveness against target organisms)

2.6 Evaluación de la exposición

(exposure assessment)

2.7 Evaluación del riesgo para la salud humana

(risk assessment for human health)

2.8 Evaluación del riesgo para el medio ambiente

(risk assessment for the environment)

2.9 Medidas para proteger al hombre, los animales y el medio ambiente

(measures to protect man, animals and the environment)

3. Propuesta de decisión

(Proposal for decision)

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SALUD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Identidad

(identity related issues)

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

Composición detallada del producto biocida: Es confidencial y debe figurar en el SPC (*Summary of Product Characteristics*)

- Sustancia(s) activa(s)
- Co-formulantes (incluidas las sustancias de preocupación)

Se identificarán:

- Porcentaje, % (en el caso de líquidos: g/L)
- Función que realiza
- Nombre IUPAC/CAS
- Número CE/CAS



Índice del Informe de Evaluación (PAR)

2. Resumen de la evaluación del producto

(Summary of the product assessment)

2.1 Identidad

2.2 Clasificación, envasado y etiquetado *(classification, labelling and packaging)*

2.3 Propiedades físico-químicas y métodos analíticos

(physico/chemicals properties and analytical methods)

2.4 Evaluación del riesgo para propiedades físico-químicas

(risk assessment for physico-chemical properties)

2.5 Eficacia frente a organismos diana

(effectiveness against target organisms)

2.6 Evaluación de la exposición

(exposure assessment)

2.7 Evaluación del riesgo para la salud humana

(risk assessment for human health)

2.8 Evaluación del riesgo para el medio ambiente

(risk assessment for the environment)

2.9 Medidas para proteger al hombre, los animales y el medio ambiente

(measures to protect man, animals and the environment)

3. Propuesta de decisión

(Proposal for decision)



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Clasificación, envasado y etiquetado (*classification, labelling and packaging*)



Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- Clasificación armonizada del producto biocida
 - Real Decreto 255/2003 sobre clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos
 - Reglamento 1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas
- Etiquetado del producto biocida
 - Artículo 19 del Real Decreto 1054/2002 de biocidas
- Envasado del producto biocida
 - No deben permitir pérdidas
 - Materiales no atacables
 - Fuertes y sólidos
 - Cierres reutilizables resistentes
 - No deberán atraer la curiosidad de niños o inducir a error
 - Cierre de seguridad para niños/indicación de peligro detectable al tacto



Índice del Informe de Evaluación (PAR)

2. Resumen de la evaluación del producto

(Summary of the product assessment)

2.1 Identidad

(identity related issues)

2.2 Clasificación, envasado y etiquetado

2.3 Propiedades fisicoquímicas y métodos analíticos

(physico-chemical properties and analytical methods)

2.4 Evaluación del riesgo para propiedades físico-químicas

(risk assessment for physico-chemical properties)

2.5 Eficacia frente a organismos diana

(effectiveness against target organisms)

2.6 Evaluación de la exposición

(exposure assessment)

2.7 Evaluación del riesgo para la salud humana

(risk assessment for human health)

2.8 Evaluación del riesgo para el medio ambiente

(risk assessment for the environment)

2.9 Medidas para proteger al hombre, los animales y el medio ambiente

(measures to protect man, animals and the environment)

3. Propuesta de decisión

(Proposal for decision)



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Propiedades físico-químicas y métodos analíticos (*physico-chemical properties and analytical methods*)

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- Propiedades fisicoquímicas

- Ensayos conforme al Reglamento 440/2008 por el que se establecen métodos de ensayo de acuerdo con el Reglamento (CE) no 1907/2006 (REACH). También se pueden utilizar los métodos reconocidos oficialmente como: OECD, CIPAC; ISO; ASTM; CEN entre otros
- Determinación de propiedades intrínsecas o efectos que pueden ocurrir indirectamente (ej: incompatibilidades con otros productos o materiales)
- Justificación científica de no realización de ensayos o desviaciones (*dicha justificación podrá ser la existencia de una formulación marco a la que el solicitante tenga acceso*)

- Métodos analíticos

- TNGs *on data requirements*
- TNGs *addendum*



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Physico-chemical properties of the biocidal products

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

	Method	Purity/Specification	Results	Reference
Physical state and nature				
Colour				
Odour				
Explosive properties				
Oxidizing properties				
Flash point				
Autoflammability				
Other indications of flammability				
Acidity / Alkalinity				
Relative density / bulk density				
Storage stability–stability and shelf life				
Effects of temperature				
Effects of light				
Reactivity towards container material				
Technical characteristics in dependence of the formulation type				
Compatibility with other products				
Surface tension				
Viscosity				
Particle size distribution				



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Analytical methods

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

	Principle of method
Technical active substance as manufactured:	
Impurities in technical active substance:	
Active substance in the formulation:	



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

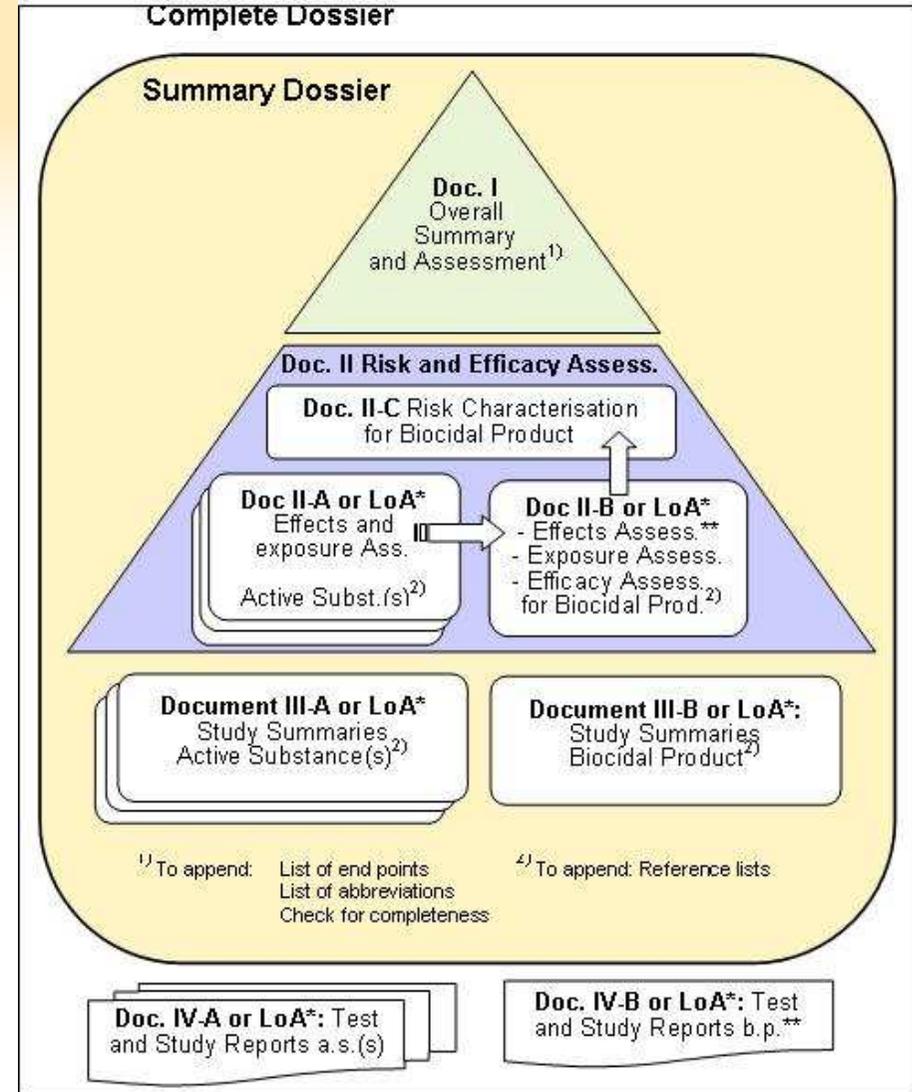
13 de junio de 2012

¿De donde se obtiene esta información?



Documento IV

Son los ensayos o estudios originales que posteriormente se transcriben al Documento III



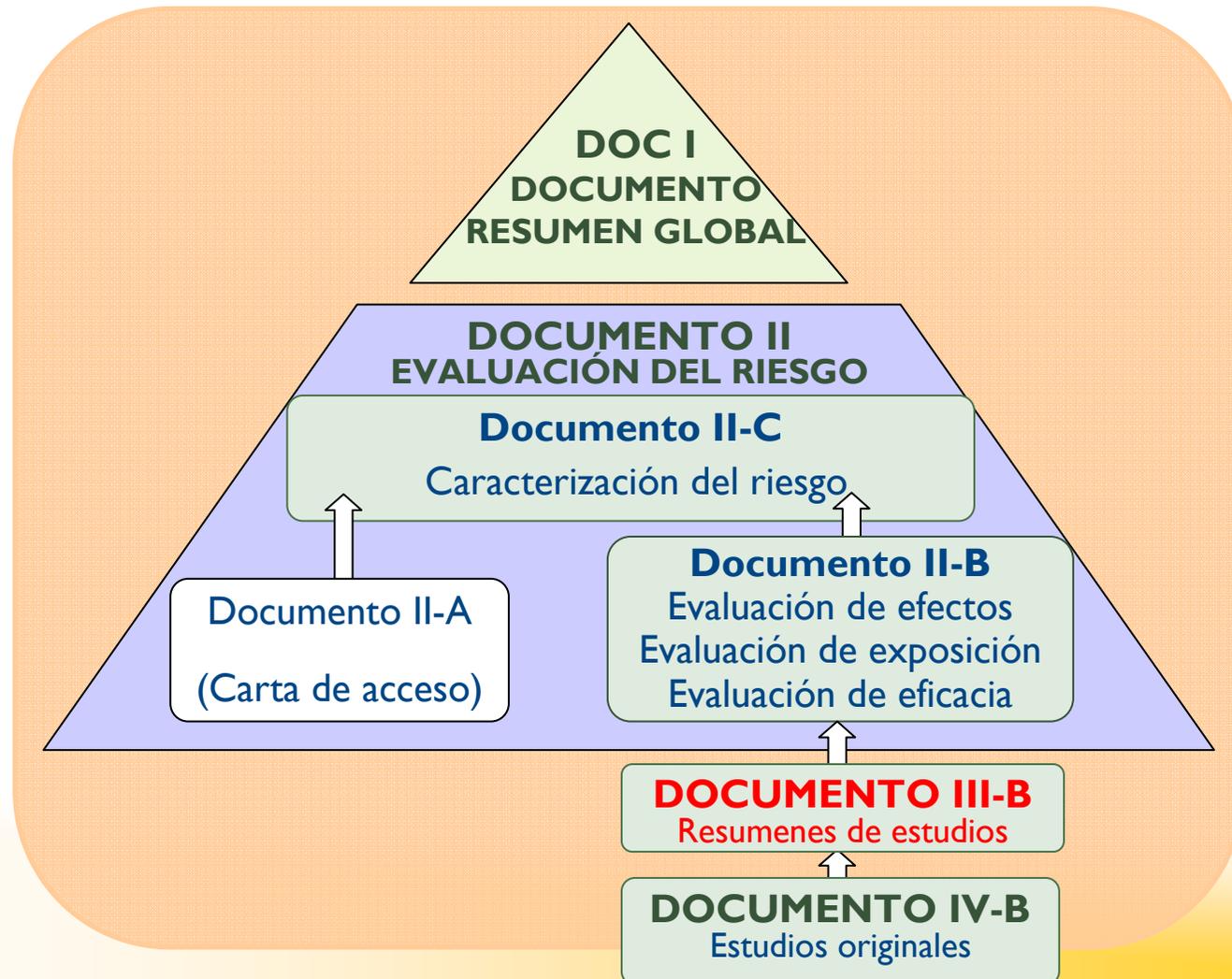
* LoA = Letter of access

** In the case of applications for registration of low-risk products, the effects assessment is confined to data on the active substance(s) only. In general, the data to be provided in Doc. IV-B and III-B are limited.



Documento III

- El **Doc IIIA** está cubierto con la(s) carta(s) de acceso(s)
- El **Doc IIIB** parte III, sección 3 y 4 de las *TNG on Dossier Preparation* (plantillas formato tabular para incluir los estudios)



GOBIERNO
DE ESPAÑAMINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMOS SOCIALES
E IGUALDAD

Propiedades físico-químicas (*physico-chemical properties*)

Section A3

Physical and Chemical Properties of Active Substance

Subsection (Annex Point)	Method	Purity/ Specification	Results Give also data on test pressure, temperature, pH and concentration range if necessary	Remarks/ Justification	GLP (Y/N)	Reliability	Reference	Official use only
3.1 Melting point, boiling point, relative density (IIA3.1)								
3.1.1 Melting point Melting pt. 1 Melting pt. 2			result: pressure:					
3.1.2 Boiling point Boiling pt. 1 Boiling pt. 2			result: pressure:					
3.1.3 Bulk density/ relative density Bulk/rel. density 1 Bulk/rel. density 2			Densidad relativa (Líquidos Método CE A.3, polvos o granos Método CIPAC MT 33, MT 159 ó MT 169)					
3.2 Vapour pressure (IIA3.2) Vapour pressure 1 Vapour pressure 2			temperature: result:					



Propiedades físico-químicas (*physico-chemical properties*)

3.2.1 Henry's Law Constant (Pt. I-A3.2)			measured/calculated: result:					
3.3 Appearance (IIA3.3) 3.3.1 Physical state 3.3.2 Colour 3.3.3 Odour	Aspecto: estado físico, color y olor							
3.4 Absorption spectra (IIA3.4) UV/VIS IR NMR MS								
3.5 Solubility in water (IIA3.5) Water solubility 1 Water solubility 2	<i>including effects of pH (5-9)</i>		result: temperature: pH:					
3.6 Dissociation constant (-)				Only if additional data are required (see BPD, TNsG)				

3.7	Solubility in organic solvents, including the effect of temperature on solubility (IIIA3.1)			result: temperature:	Only if additional data are required (see BPD, TN5G)				
3.8	Stability in organic solvents used in b.p. and identity of relevant breakdown products (IIIA3.2)				Only if additional data are required (see BPD, TN5G)				
3.9	Partition coefficient n-octanol/water (IIA3.6) log Pow 1 log Pow 2	<i>including effects of pH (5-9)</i>		result: temperature: pH:					
3.10	Thermal stability, identity of relevant breakdown products (IIA3.7)								
3.11	Flammability, including auto-flammability and identity of combustion products (IIA3.8)								
3.12	Flash-point (IIA3.9) Flash-point 1 Flash point 2								
3.13	Surface tension (IIA3.10) Surface tension 1 Surface tension 2								
3.14	Viscosity (-)								
3.15	Explosive properties (IIA3.11)								
3.16	Oxidizing properties (IIA3.12)								
3.17	Reactivity towards container material (IIA3.13)								

Otras indicaciones de inflamabilidad o ignición espontánea (Líquidos y gases Método CE A.15 y Sólidos Método CE A.16)

Punto de destello (Líquidos Método CE A.9. Sólidos CE A.10 y Gases CE A.11 y A.12 contacto con agua)

Tensión superficial (Método CE A.5, OCDE 115). Solo para líquidos

Viscosidad (Método CIPAC MT 22, CIPAC MT 192, OCDE 114). Solo para líquidos

Propiedades explosivas (Método CE A.14)

Propiedades comburentes (Método CE A.17)



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Propiedades físico-químicas (*physico-chemical properties*)

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- **Acidez o alcalinidad y si es necesario, pH (al 1% en agua)** (ácidos pH<4 Método CIPAC MT31 y alcalinos pH>10 Método CIPAC MT 75)
- **Estabilidad en el almacenamiento** (y plazo de conservación). Efectos de la luz, T^a y humedad sobre las características técnicas del biocida; reactividad frente al material del recipiente (Métodos CIPAC MT 46, MT 39 MT 48, MT 51 ó MT 54)
- **Características técnicas del biocida: Ej:**
 - **humectabilidad** (Método CIPAC MT 53.3)
 - **formación de espuma persistente** (Método CIPAC MT 47)
 - **fluidez** (Método CIPAC MT 172)
 - **capacidad de vertido** (Método CIPAC MT 148), y
 - **pulverulencia** (Método CIPAC MT 34).
- **Compatibilidad físicoquímica con otros productos** (GIFAP monograph nº 17)
- **Distribución de tamaño de partícula** (Método OCDE 110, CIPAC MT 170 (grano y polvo listos para su uso), CIPAC MT 187 solo para granos dispersos en agua)



Excepciones (Ejemplos)

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- Determinar la suspensión de un producto si no se pulveriza.
- Determinar la tensión superficial de un producto sólido.
- Determinar la comburencia de un formulado si los componentes de un formulado no son comburentes
- Determinar el contenido en polvo de un grano si la exposición al polvo no es posible durante la aplicación.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Métodos analíticos (Analytical methods)

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- Métodos analíticos para determinar la concentración de la(s) sustancia(s) activa(s) en el biocida.
- Mientras no estén contemplados en el punto 4.2, anexo IIA, se incluirán: porcentaje de recuperación y límites de detección de componentes toxicológica y ecotoxicológicamente pertinentes del biocida o residuos del mismo cuando sea adecuado en:
 - a) suelo: TP 2, 3, 8, 10, 11 (en torres de refrigeración), 12 y 21
 - b) aire: sustancias volátiles en TP 8, 11, 12, 13, 18 y 21
 - c) agua (incluida el agua potable): para todo tipo de producto si no se puede excluir la contaminación del agua
 - d) fluidos y tejidos corporales, humanos y animales: TP 3, 4, 5, 14, 19 y 20
 - e) alimentos o piensos tratados: TP 3, 4 y 20



Documento II

- La información del **Doc IIA** está cubierta con la(s) carta(s) de acceso(s)
- La plantilla del **Doc IIB (determinación de efectos y evaluación de la Exposición)** está en la parte I, Apéndice 5.2, sección 6 del *TNG on Dossier Preparation including preparation and evaluation of study summaries*
- La plantilla del **Doc IIC** está en la parte I, Apéndice 5.3, sección 14 del *TNG on Dossier Preparation including preparation and evaluation of study summaries*



GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

Documento IIB

6 GENERAL PRODUCT INFORMATION

6.1 IDENTIFICATION OF THE PRODUCT

Trade name		
Manufacturer's development code number(s)		
Ingredient of preparation	Function	Content
Physical state of preparation		
Nature of preparation		



6.2 IDENTITY OF INGREDIENTS OF THE BIOCIDAL PRODUCT

6.3 PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES

Resumen de las propiedades fisicoquímicas (datos que figuran en la Sección 3 del Documento IIIB)

6.4 ANALYTICAL METHODS FOR DETECTION AND IDENTIFICATION

Determinación de la(s) sustancia(s) activa(s) del formulado



GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

Documento IIB

6 GENERAL PRODUCT INFORMATION

6.5 CLASSIFICATION, PACKAGING AND LABELLING

6.5.1 Current classification

Current classification of b.p.

Classification	as in Directive 67/548/EEC
Class of danger	
R phrases	
S phrases	

6.5.2 Proposed classification

11 HAZARD IDENTIFICATION FOR PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES

Resumen y evaluación de los datos presentados en el Documento IIIB



(cont.)



Índice del Informe de Evaluación (PAR)

2. Resumen de la evaluación del producto

(Summary of the product assessment)

2.1 Identidad

(identity related issues)

2.2 Clasificación, envasado y etiquetado

(classification, labelling and packaging)

2.3 Propiedades físico-químicas y métodos analíticos

2.4 Evaluación del riesgo para propiedades fisicoquímicas

(risk assessment for physico-chemical properties)

2.5 Eficacia frente a organismos diana

(effectiveness against target organisms)

2.6 Evaluación de la exposición

(exposure assessment)

2.7 Evaluación del riesgo para la salud humana

(risk assessment for human health)

2.8 Evaluación del riesgo para el medio ambiente

(risk assessment for the environment)

2.9 Medidas para proteger al hombre, los animales y el medio ambiente

(measures to protect man, animals and the environment)

3. Propuesta de decisión

(Proposal for decision)



GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Evaluación del riesgo para propiedades fisicoquímicas (*risk assessment for physico-chemical properties*)

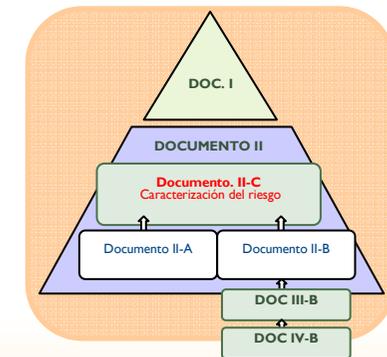
Jornada Técnica
“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- Hacer referencias a propiedades físico-químicas de la(s) sustancia(s) activa(s)
- Resumir propiedades físico químicas relevantes del biocida y sus posibles riesgos
- Indicar posibles problemas señalados tanto por el fabricante como el formulador derivados del uso, almacenamiento, etc
- Si se presentan nuevos datos del producto, señalar el posible riesgo una vez evaluada dicha información

¿De donde se obtiene esta información?

Documento IIC



14 RISK CHARACTERISATION FOR PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES

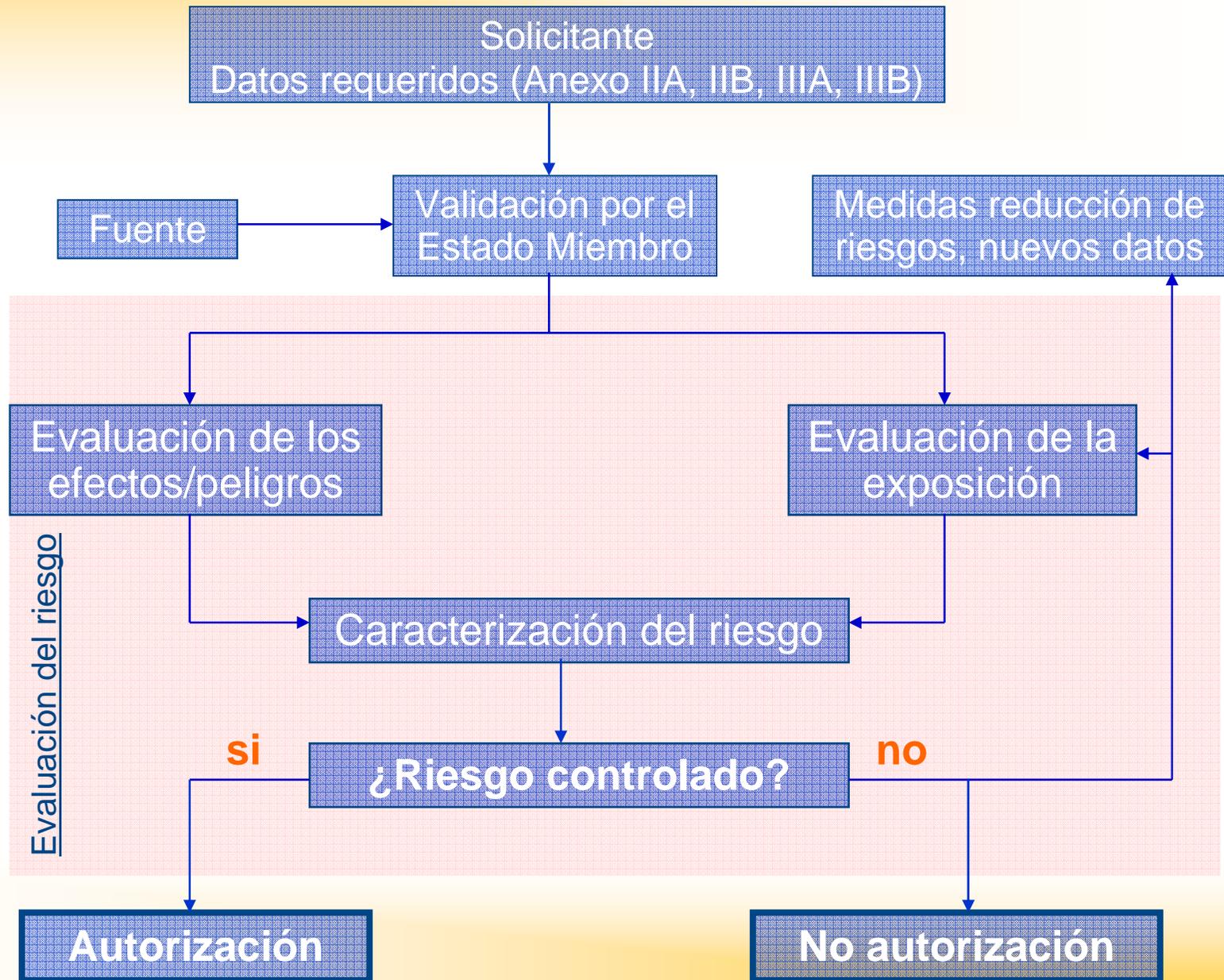


Índice del Informe de Evaluación (PAR)

- 2. Resumen de la evaluación del producto**
(Summary of the product assessment)
- 2.1 Identidad**
(identity related issues)
- 2.2 Clasificación, envasado y etiquetado**
(classification, labelling and packaging)
- 2.3 Propiedades físico-químicas y métodos analíticos**
(physico/chemicals properties and analytical methods)
- 2.4 Evaluación del riesgo para propiedades físico-químicas**
(risk assessment for physico-chemical properties)
- 2.5 Eficacia frente a organismos diana**
(effectiveness against target organisms)
- 2.6 Evaluación de la exposición**
- 2.7 Evaluación del riesgo para la salud humana**
(risk assessment for human health)
- 2.8 Evaluación del riesgo para el medio ambiente**
(risk assessment for the environment)
- 2.9 Medidas para proteger al hombre, los animales y el medio ambiente**
(measures to protect man, animals and the environment)
- 3. Propuesta de decisión**
(Proposal for decision)



Proceso de evaluación del riesgo





GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SALUD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Evaluación del riesgo para salud humana (*risk assessment for human health*)



2.7.1 Peligros/riesgos (*hazard potential*)

- 2.7.1.1 **Toxicología de la sustancia activa**
(*toxicology of the active substance*)
- 2.7.1.2 **Toxicología de las sustancias de preocupación**
(*toxicology of the substance(s) of concern*)
- 2.7.1.3 **Toxicología del producto biocida**
(*toxicology of the biocidal product*)
- 2.7.2 **Exposición (*exposure*)**
 - 2.7.2.1 **Exposición para usuarios profesionales**
(*exposure of professional users*)
 - 2.7.2.2 **Exposición para usuarios no profesionales y público en general**
(*exposure of non-professional users and the general public*)
 - 2.7.2.3 **Exposición a residuos en alimentos**
(*exposure to residues in food*)
- 2.7.3 **Caracterización del riesgo (*risk characterisation*)**
 - 2.7.3.1 **Riesgo para usuarios profesionales**
(*risk for professional users*)
 - 2.7.3.2 **Riesgo para usuarios no profesionales y el público en general**
(*risk for non-professional users and the general public*)
 - 2.7.3.3. **Riesgo para los consumidores vía residuos**
(*risk for consumers via residues*)

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Peligros/riesgos (*hazard potential*)



Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- **Toxicología de la sustancia activa**: soportada por la(s) carta(s) de acceso(s) de la(s) sustancia(s) activa(s)
- **Toxicología de las sustancias de preocupación**: sustancias no activas que presenta un peligro para el hombre los animales o el medio ambiente y están presentes en cantidades suficientes.

Se pueden pedir:

- Información relevante (utilizando datos que se han presentado bajo legislación REACH)
 - Información toxicológica: estudios metabólicos, estudios de toxicidad a dosis repetida (28 días), toxicidad subcrónica (90 días) y crónica, genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad para la reproducción o neurotoxicidad
 - Caso por caso
- **Toxicología del producto biocida**



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SALUD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Toxicología del producto biocida



Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- Para caracterizar posibles peligros para la salud humana:
 - Presentación de estudios toxicológicos (del producto o de la formulación marco) junto con información de la(s) sustancia(s) activa(s) y sustancias de preocupación, epidemiológicos o datos en humanos
 - Estudios toxicológicos realizados conforme al Reglamento 440/2008 por el que se establecen métodos de ensayo de acuerdo con el Reglamento (CE) no 1907/2006 REACH
 - Justificación científica de exención de estudios toxicológicos
 - Método de cálculo y las justificaciones de las disposiciones del Real Decreto 255/2003 sobre preparados peligrosos y Reglamento CLP



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SALUD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Presentación de estudios toxicológicos



Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- Estudios de toxicidad aguda
 - Por vía oral
 - Por vía cutánea
 - Por vía inhalatoria
- Irritación cutánea y ocular
- Sensibilización cutánea
- Absorción dérmica



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Estudios de toxicidad aguda



Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- Se determina la DL_{50}/CL_{50}
- Se pueden observar manifestaciones clínicas y posibles órganos diana así como si la respuesta es diferente dependiendo de la especie y el sexo
- Inicio de la sintomatología, duración, severidad y si es reversible o no
- Puede servir como base para elección de dosis en otros estudios



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SALUD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

Estudios de toxicidad aguda



- Vía oral:

- Si la toxicidad oral aguda es pequeña, es suficiente el test a la dosis límite de 2000 mg/kg
- Guías OCDE 420, 423 y/o 425

- Vía cutánea:

- Si la toxicidad cutánea aguda es pequeña, es suficiente el test a la dosis límite de 2000 mg/kg
- No es necesario este ensayo si se trata de un gas
- Si el producto es corrosivo no debe presentarse
- Guía OCDE 402



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Estudios de toxicidad aguda



Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- Vía inhalatoria:

- Se debe aportar este ensayo cuando:

- El producto es volátil (presión de vapor $> 10^{-2}$ Pa a 20 °C)
- El producto es un polvo con una proporción significativa ($>1\%$ en peso) de partículas con un tamaño de partícula < 50 micrómetros
- La aplicación sea a modo de aerosol que pueda generar gotas dentro de la fracción inhalable

- Si el producto es corrosivo no debe presentarse

- Guía OCDE 403



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SALUD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Estudios de irritación ocular y cutánea



Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- Efectos locales que ocurren tras una sola exposición de la piel y los ojos, y sus membranas mucosas asociadas
- No es necesario incluir estos ensayos si:
 - es un ácido ó una base fuerte ($\text{pH} < 2$ ó $\text{pH} > 11,5$)
 - si es potencialmente corrosiva ó
 - si tiene propiedades irritantes severas
- Guías OCDE 404, 405 y 439



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

Sensibilización y absorción dérmica



- Sensibilización:

- Evalúa el potencial para producir una respuesta alérgica en la piel. Se produce una reacción de hipersensibilidad
- Guía OCDE 406 (Maximisation test) o 429 (LLNA test)

- Absorción dérmica:

- Si existe exposición dérmica, es necesario realizar un ensayo de absorción dérmica a una dosis adecuada
- Estimar efectos de disolventes y co-formulantes en la absorción
- Guía OCDE 427 (*in vivo*) y/o 428 (*in vitro*)
- Considerar la Guía de Absorción dérmica de la OCDE, Series on Testing and Assessment No. 156 (2011)



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SALUD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

Información a considerar



- Para biocidas no gaseosos: elegir al menos dos rutas de exposición, una de ellas necesariamente la oral. La segunda se elegirá en función de la naturaleza del producto y de la posible vía de exposición.
- Los gases y líquidos volátiles deben administrarse por inhalación.
- Un producto biocida clasificado como **tóxico, muy tóxico**, ó como **carcinogénico o mutágeno** de **categoría 1 ó 2**, ó como **tóxico para la reproducción de categoría 1 ó 2**, no se autorizará su comercialización o su uso por el público en general



GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Jornada Técnica

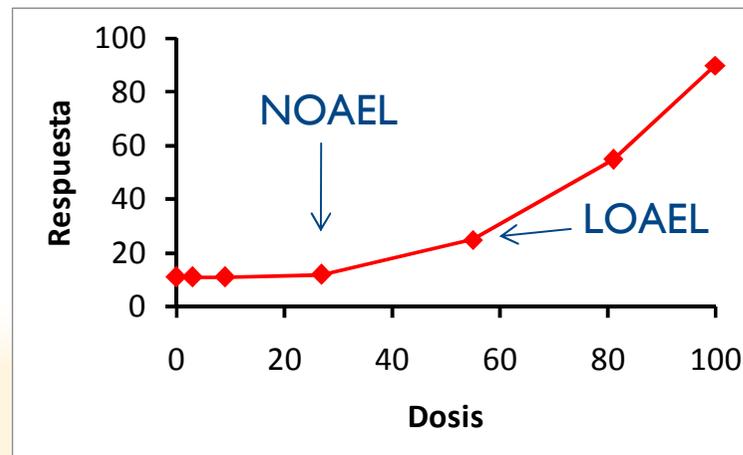
“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

Evaluación de la dosis (concentración) - respuesta (efecto)



- Estimación de la relación entre la dosis de exposición a un producto y la incidencia o gravedad del efecto resultante, determinando:
 - **NOEL**: Nivel sin efecto.
 - **NOAEL**: dosis más alta en la que no se observa efecto adverso
 - **LOAEL**: dosis más baja en la que se observa efecto adverso
- Estos valores se tomarán del expediente de la sustancia activa correspondiente, incluida en el Anexo I.





GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Evaluación de los efectos



- ✓ **AEL:** (Nivel de exposición aceptable para la población humana) cantidad máx. de sustancia activa a la que está expuesta la población sin efectos adversos

$$\text{AEL} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{FS}} \longrightarrow \text{Factor de seguridad}$$

- ✓ **IDA:** (Ingesta diaria admisible) estimación de cantidad total de sustancia en alimentos o agua de bebida que puede ser ingerida diariamente durante toda la vida sin riesgo apreciable para la salud

$$\text{IDA} = \frac{\text{NOAEL}}{\text{FS}} \longrightarrow \text{Factor de seguridad}$$

- ✓ **ARfD:** (dosis aguda de referencia) estimación de cantidad de sustancia en alimentos o agua de bebida que puede ser ingerida durante 24h o menos sin riesgo apreciable para la salud



GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Factores De Seguridad

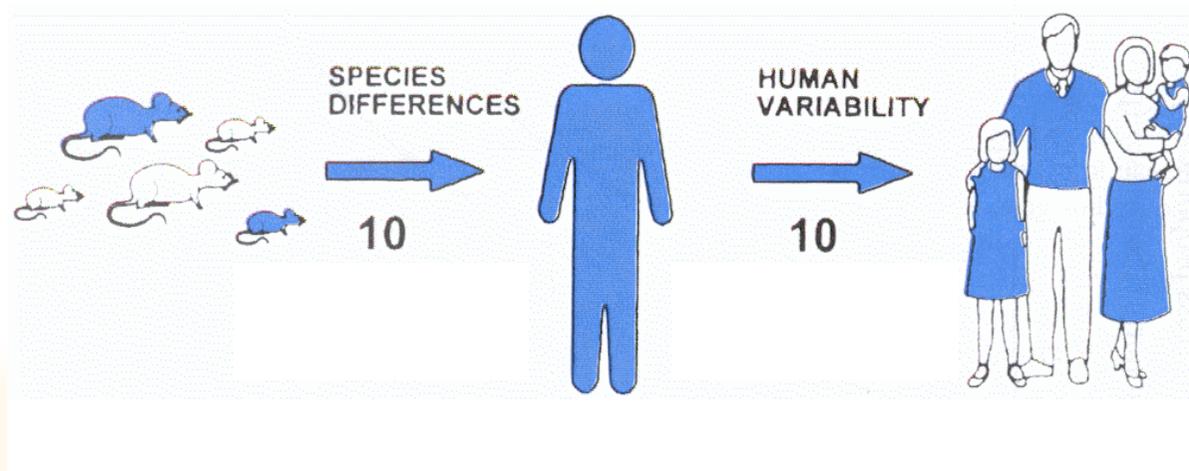


Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

- Para extrapolar datos obtenidos en ensayos de toxicidad en animales a la población humana se necesita aplicar **factores de seguridad** que considere, por ej., la variabilidad inter e intra especies.
- En ausencia de datos, suele considerarse **100*** como factor de seguridad por defecto, correspondiendo
 - **10 a la variabilidad inter especies y**
 - **10 a la variabilidad intra especies**



* caso por caso



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Otros factores de seguridad



Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

Se pueden necesitar otros factores de seguridad adicionales dependiendo de:

- Las diferencias en la exposición (ruta, duración)
- La naturaleza y la severidad del efecto
- La población humana expuesta
- La relación dosis-respuesta observada
- La confianza total en los datos de los que partimos



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

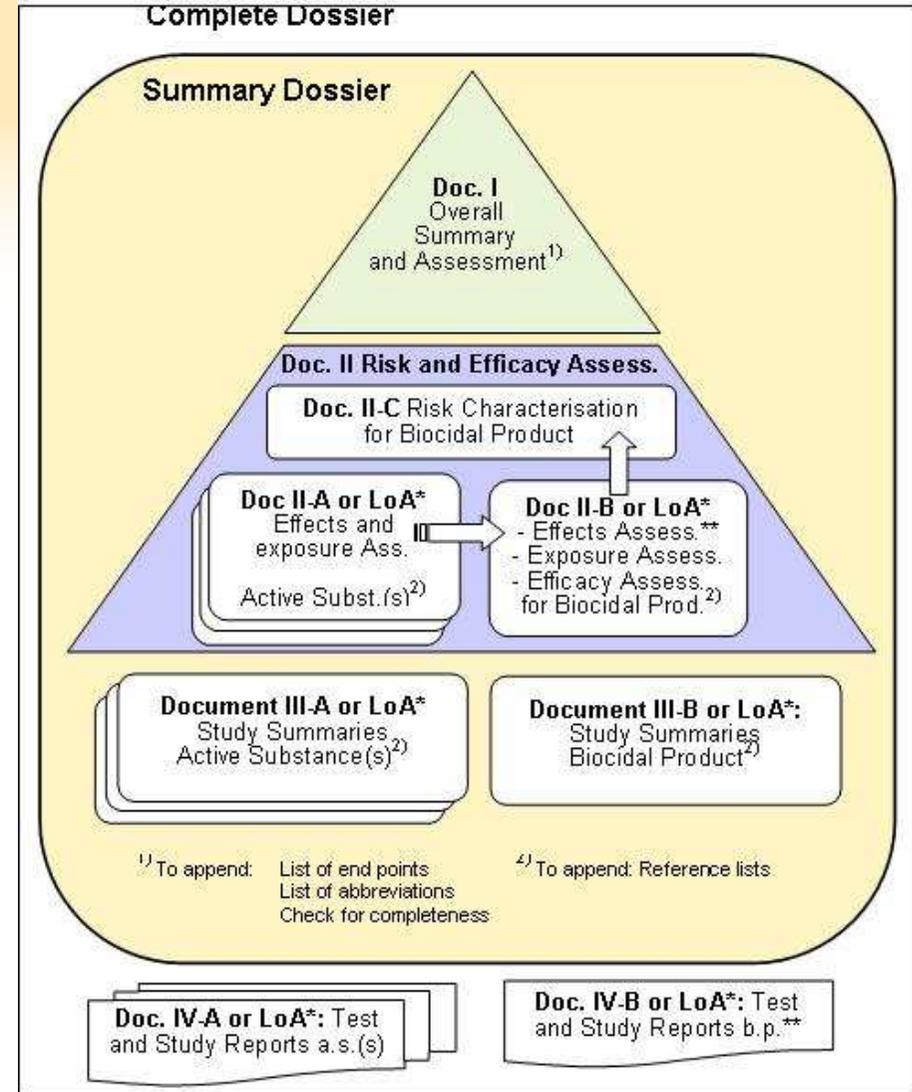
13 de junio de 2012

¿De donde se obtiene esta información?



Documento IV

Son los ensayos o estudios originales que posteriormente se transcriben al Documento III



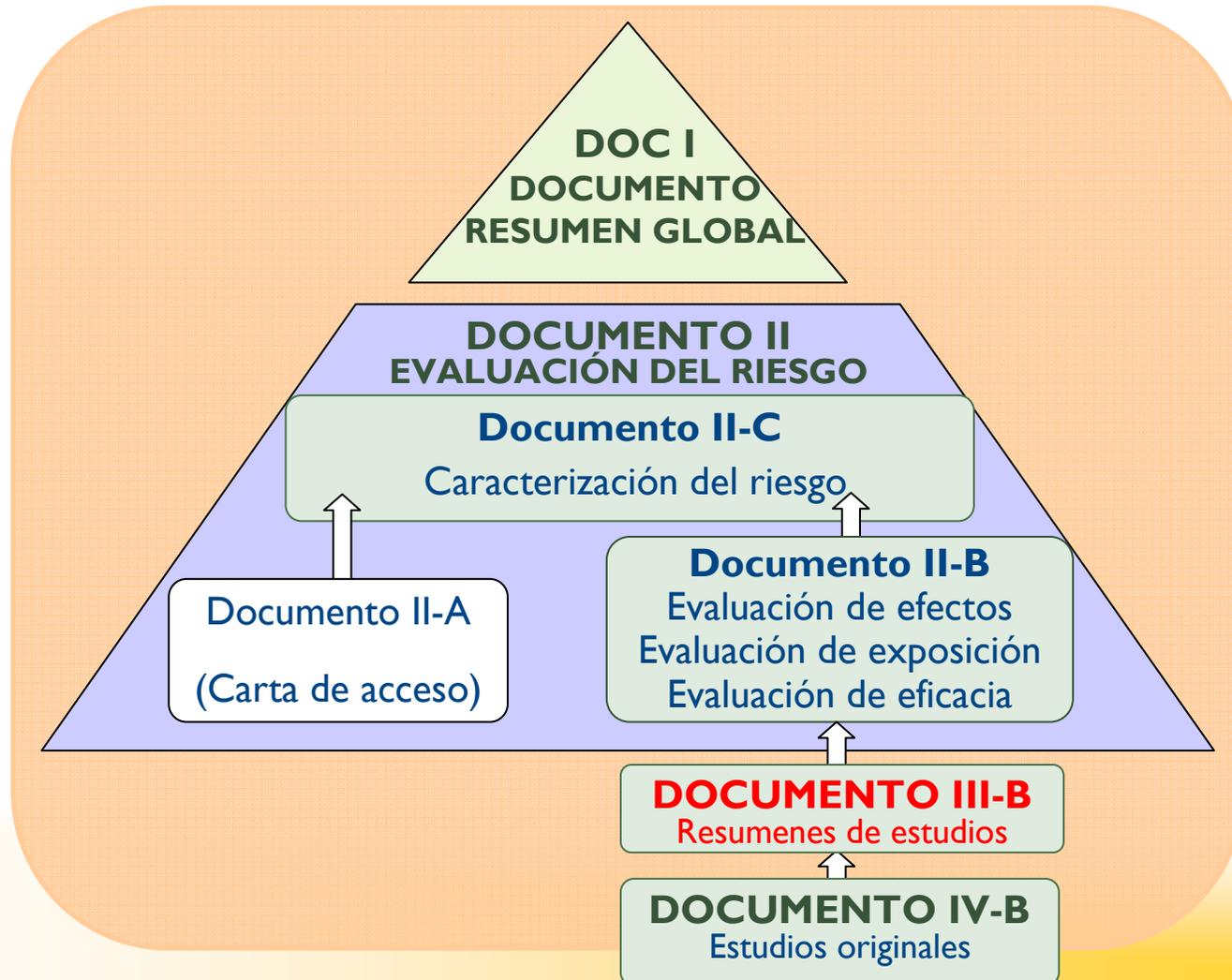
* LoA = Letter of access

** In the case of applications for registration of low-risk products, the effects assessment is confined to data on the active substance(s) only. In general, the data to be provided in Doc. IV-B and III-B are limited.



Documento III

- El **Doc IIIA** está cubierto con la(s) carta(s) de acceso(s)
- El **Doc IIIB** parte III, sección 6 de las *TNG on Dossier Preparation* (plantillas formato tabular para incluir los estudios)



Section A6.1.1/6.1.2/
6.1.3/6.11

Annex Point IIA6.1

Acute Toxicity

Specify section no., heading, route and species as appropriate
Specify type of test (Limit Test, LD₅₀, special investigation)

Official
use only

		1 REFERENCE
1.1	Reference	Author(s), year, title, laboratory name, laboratory report number, report date (if published, list journal name, volume: pages) If necessary, copy field and enter other reference(s).
1.2	Data protection	Yes/No (indicate if data protection is claimed)
1.2.1	Data owner	Give name of company
1.2.2		
1.2.3	Criteria for data protection	Choose one of the following criteria (see also TN:G on Product Evaluation) and delete the others: Data on new [a.s. / b.p.] for [first entry to Annex I/IA / authorisation] Data submitted to the MS after 13 May 2000 on existing [a.s. / b.p.] for the purpose of its [entry into Annex I/IA / authorisation] Data submitted to the MS before 14 May 2000 on existing [a.s. / b.p.] for the purpose of its [entry into Annex I/IA / authorisation] Data on existing or new [a.s. / b.p.] to [maintain or vary a.s. Annex I/IA entry / vary conditions of a b.p.'s authorisation] No data protection claimed
		2 GUIDELINES AND QUALITY ASSURANCE
2.1	Guideline study	Yes/No (If yes, give guidelines; if no, give justification, e.g. "no guidelines available" or "methods used comparable to guidelines xy")
2.2	GLP	Yes/No (If no, give justification, e.g. state that GLP was not compulsory at the time the study was performed)
2.3	Deviations	Yes/No (If yes, describe deviations from test guidelines or refer to respective field numbers where these are described, e.g. "see 3.x.y")
		3 MATERIALS AND METHODS
		In some fields the values indicated in the EC or OECD test guidelines are given as default values. Adopt, change or delete these default values as appropriate.
3.1	Test material	As given in section 2 or give name used in study report
3.1.1	Lot/Batch number	List lot/batch number if available

Estudio de Toxicidad Aguda

Referencia

Referencia del estudio

Protección de datos

Propiedad del estudio

Criterios para protección de datos

Guía y Calidad

Referencia del protocolo

BPLs

Desviaciones

Material y Métodos

Material de ensayo

Número de lote

Section A6.1.1/6.1.2/
6.1.3/6.11

Annex Point IIA6.1

Acute Toxicity

Specify section no., heading, route and species as appropriate
Specify type of test (Limit Test, LD₅₀, special investigation)

3.1.2	Specification	As given in section 2 Deviating from specification given in section 2 as follows <i>(describe specification under separate subheadings, such as the following; additional subheadings may be appropriate):</i>
3.1.2.1	Description	<i>If appropriate, give e.g. colour, physical form (e.g. powder, grain size, particle size/distribution)</i>
3.1.2.2	Purity	<i>Give purity in % of active substance</i>
3.1.2.3	Stability	<i>Describe stability of test material</i>
3.2	Test Animals	Non-entry field
3.2.1	Species	
3.2.2	Strain	
3.2.3	Source	
3.2.4	Sex	
3.2.5	Age/weight at study initiation	
3.2.6	Number of animals per group	<i>Give number (specify), if there are differences for example for treatment and recovery groups</i>
3.2.7	Control animals	Yes/No
3.3	Administration/ Exposure	Oral/Inhalation/dermal/intraperitonea/intravenous/intratracheal <i>Fill in respective route in the following, delete other routes</i>
3.3.1	Postexposure period	14 days, 4 weeks or other
		Oral
3.3.2	Type	Gavage/in food/in drinking water
3.3.3	Concentration	Gavage mg/kg bw food, drinking water ppm + mg/kg bw food consumption per day ad libitum/certain amount per day
3.3.4	Vehicle	Moistened with water, aqueous solution, corn oil or other
3.3.5	Concentration in vehicle	
3.3.6	Total volume applied	
3.3.7	Controls	Vehicle, plain diet or other
		Inhalation
3.3.8	Concentrations	Nominal concentration [mg/m ³]

Estudio de Toxicidad Aguda

Material y Métodos

Descripción, pureza, estabilidad

Animales de ensayo: especie, origen, sexo, edad, peso, número de animales por grupo, si existe grupo control, etc

Vía de administración, periodo de exposición, etc

Dependiendo de la vía:

Oral:

Tipo: gástrica, en los alimentos o en el agua de bebida
Concentración, vehículo, total del volumen aplicado, etc

Inhalatoria:

Concentración, vehículo, total del volumen aplicado, etc

Section A6.1.1/6.1.2/
6.1.3/6.11

Acute Toxicity

Specify section no., heading, route and species as appropriate

Specify type of test (Limit Test, LD₅₀, special investigation)

Annex Point IIA6.1

	Analytical concentration [mg/m ³]
3.3.9	Particle size	Only for studies with aerosols MMAD (mass median aerodynamic diameter) [µm] ± GSD (geometric standard deviation) [µm] or other specifications
3.3.10	Type or preparation of particles	For studies with particles
3.3.11	Type of exposure	Whole body or nose/head only
3.3.12	Vehicle	
3.3.13	Concentration in vehicle	
3.3.14	Duration of exposure	4 h or other
3.3.15	Controls	sham exposure or other Dermal
3.3.16	Area covered	10 % of body surface or other
3.3.17	Occlusion	semioclusive or other
3.3.18	Vehicle	
3.3.19	Concentration in vehicle	
3.3.20	Total volume applied	
3.3.21	Duration of exposure	24 h or other
3.3.22	Removal of test substance	water or solvent (give solvent, detergent)
3.3.23	Controls	solvent or other Intraperitoneal/Intravenous/Intratracheal instillation
3.3.24	Vehicle	
3.3.25	Concentration in vehicle	
3.3.26	Total volume applied	
3.3.27	Controls	Vehicle or other
3.4	Examinations	Clinical observations, necropsy, histopathology or other
3.5	Method of determination of LD ₅₀	Bliss, Litchfield and Wilcoxon, Finney, WEil, Thompson, Miller and Tainter or other
3.6	Further remarks	

Estudio de Toxicidad Aguda

Inhalatoria:

Tamaño de partícula, tipo de exposición, concentración en el vehículo, duración de la exposición, etc

Cutánea:

Área cubierta, oclusión, vehículo, concentración, total del volumen aplicado, duración de la exposición, etc

Intraperitoneal/intravenosa, etc:

Vehículo, concentración, total del volumen aplicado, duración de la exposición, etc

Exámenes

Método determinación LD₅₀/CL₅₀

Section A6.1.1/6.1.2/ 6.1.3/6.11		Acute Toxicity
Annex Point IIA6.1		<i>Specify section no., heading, route and species as appropriate Specify type of test (Limit Test, LD₅₀, special investigation)</i>
4 RESULTS AND DISCUSSION		
<i>Describe findings. If appropriate, include table. Sample tables are given below.</i>		
4.1	Clinical signs	<i>No effects / describe significant effects referring to data in results table</i>
4.2	Pathology	<i>No effects / describe significant effects referring to data in results table</i>
4.3	Other	<i>Describe any other significant effects</i>
4.4	LD₅₀	<i>Give LD₅₀ male, females, males + females State if no lethal effect at maximal dose</i>
5 APPLICANT'S SUMMARY AND CONCLUSION		
5.1	Materials and methods	<i>Give concise description of method; give test guidelines no. and discuss relevant deviations from test guidelines</i>
5.2	Results and discussion	<i>Summarize relevant results; discuss dose-response relationship.</i>
5.3	Conclusion	Non-entry field
5.3.1	Reliability	<i>Based on the assessment of materials and methods include appropriate reliability indicator 0, 1, 2, 3, or 4</i>
5.3.2	Deficiencies	No/Yes <i>(If yes, discuss the impact of deficiencies and implications on results. If relevant, justify acceptability of study.)</i>
Evaluation by Competent Authorities		
Use separate "evaluation boxes" to provide transparency as to the comments and views submitted		
EVALUATION BY RAPPORTEUR MEMBER STATE		
Date	<i>Give date of action</i>	
Materials and Methods	<i>State if the applicants version is acceptable or indicate relevant discrepancies referring to the (sub) heading numbers and to applicant's summary and conclusion.</i>	
Results and discussion	<i>Adopt applicant's version or include revised version. If necessary, discuss relevant deviations from applicant's view referring to the (sub)heading numbers.</i>	
Conclusion	Other conclusions: <i>(Adopt applicant's version or include revised version)</i>	
Reliability	<i>Based on the assessment of materials and methods include appropriate reliability indicator</i>	
Acceptability	acceptable / not acceptable <i>(give reasons if necessary, e.g. if a study is considered acceptable despite a poor reliability indicator. Discuss the relevance of deficiencies and indicate if repeat is necessary.)</i>	
Remarks		

Estudio de Toxicidad Aguda

Resultados y discusión

Signos clínicos

Patología

Valor de LD₅₀/CL₅₀

Resumen y Conclusiones

Material y métodos

Resultados y discusión

Conclusión

Fiabilidad

Evaluación por parte de la
Autoridad Competente

Section x.y Annex Point x.y	(Sub)heading <i>(specify where appropriate)</i>	
	JUSTIFICATION FOR NON-SUBMISSION OF DATA <i>As outlined in the TNsG on data requirements, the applicant must always be able to justify the suggested exemptions from the data requirements. The justifications are to be included in the respective location (section) of the dossier. If one of the following reasons is marked, detailed justification has to be given below. General arguments are not acceptable</i>	Official use only
Other existing data [] Limited exposure []	Technically not feasible [] Scientifically unjustified [] Other justification []	
Detailed justification:		
Undertaking of intended data submission []	<i>Give date on which the data will be handed in later (Only acceptable if test or study is already being conducted and the responsible CA has agreed on the delayed data submission.)</i>	
Evaluation by Competent Authorities		
	<i>Use separate "evaluation boxes" to provide transparency as to the comments and views submitted</i>	
	EVALUATION BY RAPPORTEUR MEMBER STATE	
Date	<i>Give date of action</i>	
Evaluation of applicant's justification	<i>Discuss applicant's justification and, if applicable, deviating view</i>	
Conclusion	<i>Indicate whether applicant's justification is acceptable or not. If unacceptable because of the reasons discussed above, indicate which action will be required, e.g. submission of specific test/study data</i>	
Remarks		

Si no se presentan estudios deberá remitirse la justificación pertinente en formato tabular

Evaluación por parte de la Autoridad Competente



Documento II

- La información del **Doc IIA** está cubierta con la(s) carta(s) de acceso(s)
- La plantilla del **Doc IIB (determinación de efectos y evaluación de la Exposición)** está en la parte I, Apéndice 5.2, sección 9 del *TNG on Dossier Preparation including preparation and evaluation of study summaries*
- La plantilla del **Doc IIC** está en la parte I, Apéndice 5.3, sección 12 del *TNG on Dossier Preparation including preparation and evaluation of study summaries*



GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

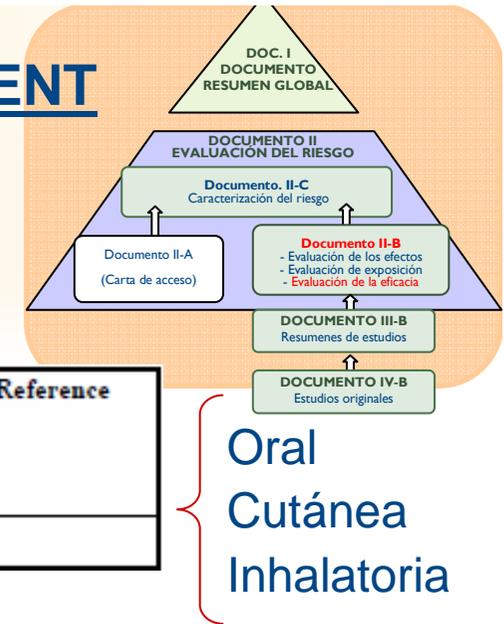
Documento IIB

9 HUMAN HEALTH EFFECTS ASSESSMENT

9.1 PERCUTANEOUS ABSORPTION

9.2 ACUTE TOXICITY

Route	Method Guideline	Species Strain Sex no/group	dose levels duration of exposure	Value LD50/LC50	Remarks	Reference



9.3 IRRITATION AND CORROSIVITY

Skin irritation

Species	Method	Average score 24, 48, 72 h		Reversibility yes/no	Result	Reference
		Erythema	Edema			

Eye irritation

Species	Method	Average Score			Result	Reversibility yes/no	Reference
		Cornea	Iris	Redness Conjunctiva	Chemosis		



9.4 SENSITISATION

Species	Method	Number of animals sensitized/total number of animals	Result	Reference

9.5 OTHER

Aspectos relacionados con **sustancias de preocupación o sustancias no activas de importancia toxicológica** (sustancias de posible riesgo). Esta información se puede obtener por ejemplo: datos toxicológicos, FDS realizadas bajo legislación REACH, etc)





GOBIERNO DE ESPAÑA

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

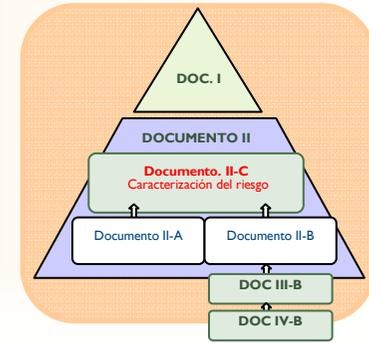
Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

Documento IIC

14 RISK CHARACTERISATION FOR HUMAN HEALTH



- Comparación de la evaluación de efectos y niveles de exposición bajo condiciones normales de uso de la(s) sustancia(s) activa(s) en el producto biocida
- Consideración del peor caso posible
- Tener en consideración las posibles sustancias de preocupación

(cont.)



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

Páginas de Internet de Interés

http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/public-health/risk_assessment_of_Biocides

- Risk Assessment of Biocides
- The Evaluation Process
- Guidance Documents
 - Technical Guidance Document on Risk Assessment
 - Technical Notes of Guidance on Annex I inclusion
 - TNsG on Product Evaluation
 - TNsG on Data Requirements
 - TNsG on Dossier Preparation and Study Evaluation
 - TNsG on the Assessment of Technical Equivalence
- Emission Scenario Documents (ESDs)

<http://ec.europa.eu/environment/biocides/index.htm>

<http://echa.europa.eu/web/guest/regulations/clp>

<http://echa.europa.eu/web/guest/regulations/reach>

<http://www.efsa.europa.eu/en/panels/pesticides.htm>

http://www.oecd.org/document/40/0,3343,en_2649_34377_370_51368_1_1_1_1,00.html



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Jornada Técnica

“Registro de Productos Biocidas por Procedimientos Europeos”

13 de junio de 2012

Muchas gracias por su atención