

EVALUACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO VETERINARIO

División de Protección Pecuaria

Unidad de Registro y Control de Productos Farmacéuticos de Uso Veterinario

Servicio Agrícola y Ganadero

17 de abril 2013



**Gobierno
de Chile**

RESUMEN DE ACTIVIDAD

1. EVALUACIÓN DE RIESGO AMBIENTAL DE MEDICAMENTOS DE USO VETERINARIO EN ANIMALES ACUÁTICOS
2. EVALUACIÓN DE RIESGO AMBIENTAL DE MEDICAMENTOS DE USO VETERINARIO EN ANIMALES TERRESTRES



Reglamento de Productos Farmacéuticos de Uso Exclusivamente Veterinario. Decreto del Ministerio de Agricultura N° 25 de 2005

- Artículo 3: *"El registro es el procedimiento destinado a verificar la calidad, eficacia e **inocuidad** de un producto mediante la evaluación y reconocimiento de sus antecedentes."*

- Artículo 6, *el Servicio dispondrá la inscripción en el Registro, si de ellos se deduce fehacientemente que el producto cumple con las siguientes condiciones: Letra D "**Que no provoca daño al medio ambiente**, a la salud humana, animal o vegetal."*





OBJETIVOS DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO AMBIENTAL (DE ACUERDO A DOCUMENTO GENERAL D-PP-RM-001)

- **EVALUAR LOS EFECTOS NOCIVOS** ASOCIADOS A LA ADMINISTRACIÓN DEL PRODUCTO.
- **ESTIMAR EL RIESGO.**
- DEFINIR LAS MEDIDAS QUE SEAN NECESARIAS PARA **REDUCIR ESTE RIESGO.**
- LA EVALUACIÓN DE RIESGO AMBIENTAL DEBE BASARSE EN LA **METODOLOGÍA VICH (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products).**



EVALUACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO VETERINARIO

FASE I

CRITERIOS LEGALES Y DE EXPOSICIÓN QUE PERMITEN ESTABLECER LA NECESIDAD DE UNA EVALUACIÓN DE RIESGO AMBIENTAL (ERA) PARA UN MEDICAMENTO E INDICACIÓN DE USO EN PARTICULAR.

FASE II

EVALUACIÓN DE RIESGO AMBIENTAL DE TIPO CUANTITATIVA.

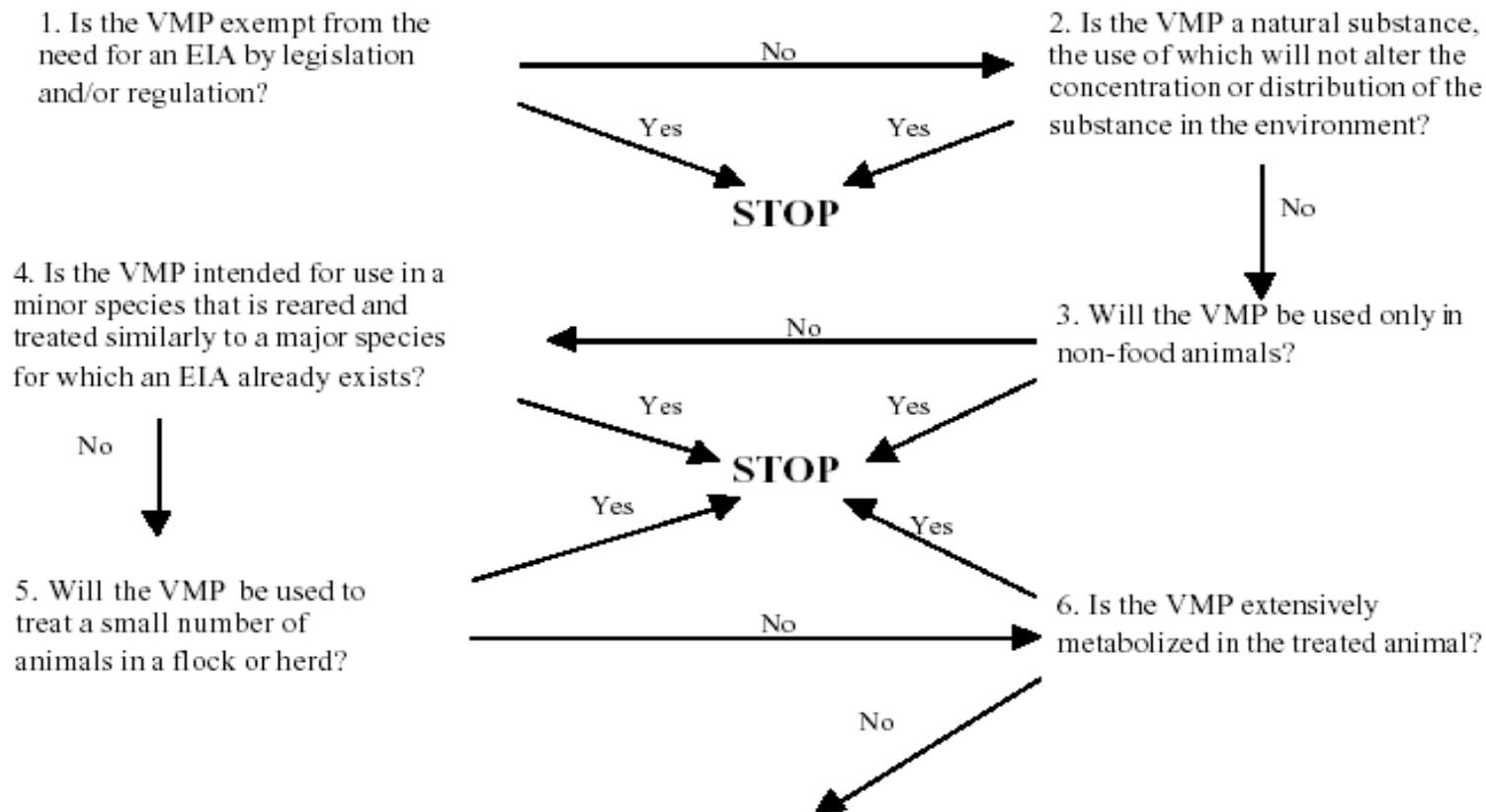
EVALUACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO VETERINARIO

FASE 1 - VICH GL 6 ENVIROMENTAL IMPACT ASSESMENT (EIAs) FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS (VMPs)-PHASE 1

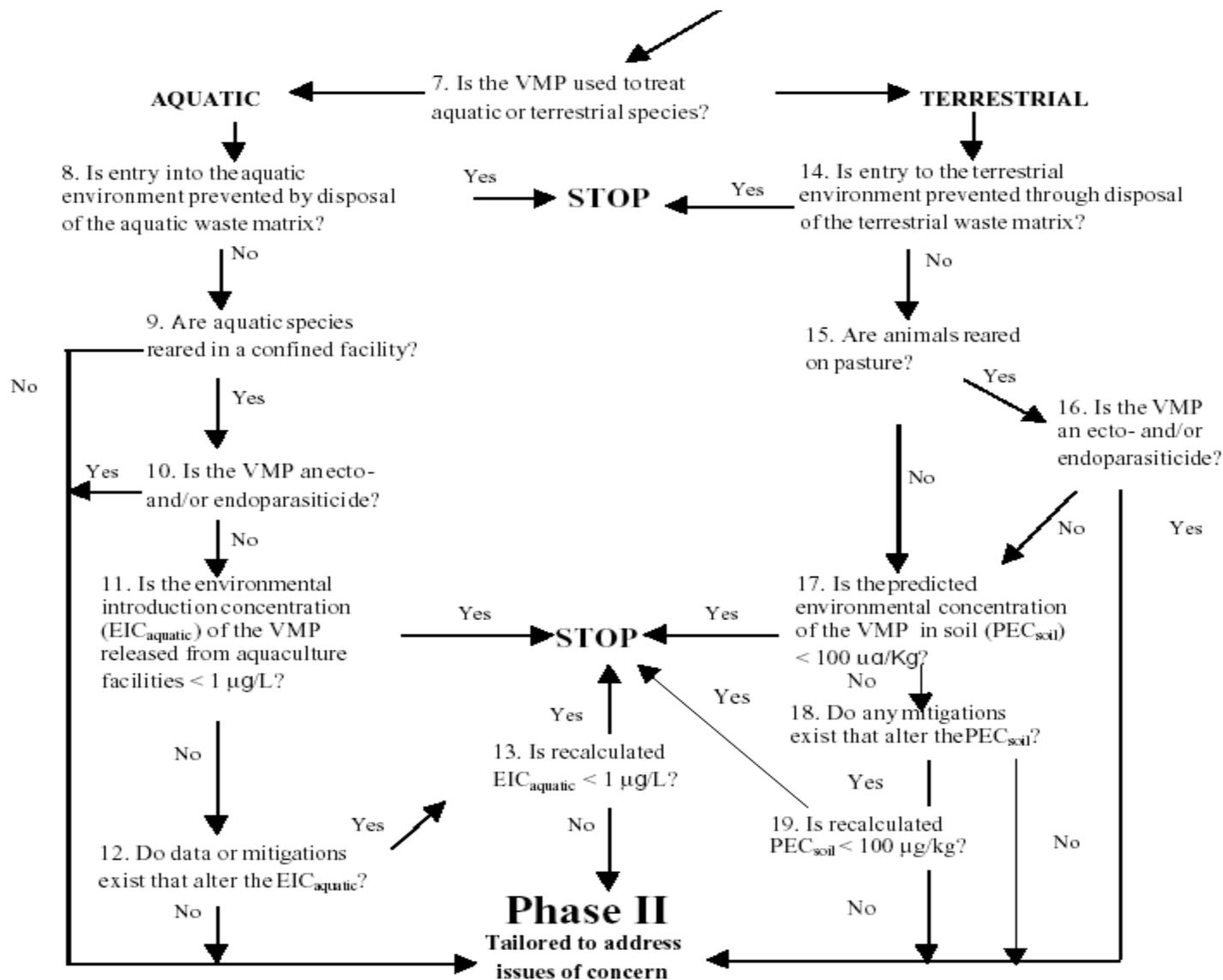
- ANÁLISIS DE RIESGO BASADO EN EL GRADO DE EXPOSICIÓN DEL MEDICAMENTO EN EL AMBIENTE.
- ANÁLISIS CUALITATIVO A TRAVÉS DE UN ÁRBOL DE DECISIÓN DE 19 PREGUNTAS.
- PERMITE LA IDENTIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE USO Y EXPOSICIÓN LIMITADA.
- PERMITE LA IDENTIFICACIÓN DE AQUELLOS MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN DE UNA EVALUACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL CUANTITATIVA A TRAVÉS DE LA FASE II.

EVALUACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO VETERINARIO

Figure 1. Phase I Decision Tree



EVALUACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO VETERINARIO





SECCIÓN GENERAL AMBIENTE ACUATICO Y TERRESTRE

1. ¿El producto medicinal veterinario (VMP) está exento de una evaluación de riesgo ambiental (ERA) por regulaciones y legislaciones?
2. ¿El VMP es una sustancia natural cuyo uso no altera la concentración o distribución de la sustancia en el medio ambiente?
3. ¿El VMP es utilizado en animales sin fines productivos?
4. ¿El VMP será utilizado en especies menores que son producidas y tratadas en forma similar a especies mayores en las cuales ya existe una ERA?
5. ¿El VMP será utilizado para tratar un número pequeño de animales dentro de un rebaño?
6. ¿El VMP es extensivamente metabolizado en los animales tratados?
7. ¿El VMP será utilizado para tratar especies producidas en ambientes acuáticos o terrestres?





SECCIÓN ANIMALES ACUÁTICOS

8. ¿El ingreso del VMP al ambiente acuático es prevenido por la eliminación de los materiales de desechos que contengan al VMP?
9. ¿Las especies acuáticas son producidas en confinamiento?
10. ¿El VMP es un ecto/endoparasiticida?
11. ¿La Concentración de Introducción Ambiental del VMP liberado de las instalaciones al ambiente acuático (EIC agua) es menor a 1 ug/L?
12. ¿Existen datos de mitigación que modifiquen el valor de EIC calculado?
13. ¿El valor de EIC (agua) recalculado es menor a 1 ug/L?



SECCIÓN ANIMALES TERRESTRES

14. ¿El ingreso del VMP al ambiente terrestre es prevenido por la eliminación de los materiales de desechos que contengan al VMP?
15. ¿Los animales son producidos a pastoreo?
16. ¿El VMP es un ecto/endoparasiticida?
17. ¿La Concentración Ambiental Estimada del VMP en suelo (PEC suelo) es menor a 100 ug/kg?
18. ¿Existen datos de mitigación que modifiquen el valor del PEC (suelo) calculado?
19. ¿El valor de PEC (suelo) recalculado es menor a 100 ug/kg?

FASE II

EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN

- **PEC (Predicted Environmental Concentration)**

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS

- **PNEC (Predicted No Effect Concentration)** = $(LC50, EC50, NOEC)/AF$
LC 50 = Concentración de una sustancia en la cual se produce un 50% de mortalidad en la especie testeada.
EC 50 = Concentración de una sustancia en la cual se produce un 50 % de efectos adversos en la especie testeada. Incluye tanto mortalidad como efectos subletales.
NOEC = No-observed effect concentration; es la concentración más alta de una sustancia que no causa efecto (mortalidad, alteraciones de la reproducción, cambios conductuales, etc.) en la especie testeada para una exposición determinada (=tiempo) al ser comparado su efecto con el control.
- **COEFICIENTE DE RIESGO (RQ) = PEC/PNEC**
- **RQ <1 = RIESGO AMBIENTAL**

**FASE II - VICH GL 38
ENVIROMENTAL IMPACT ASSESMENT (EIAs) FOR VETERINARY MEDICINAL
PRODUCTS (VMPS)-PHASE II**



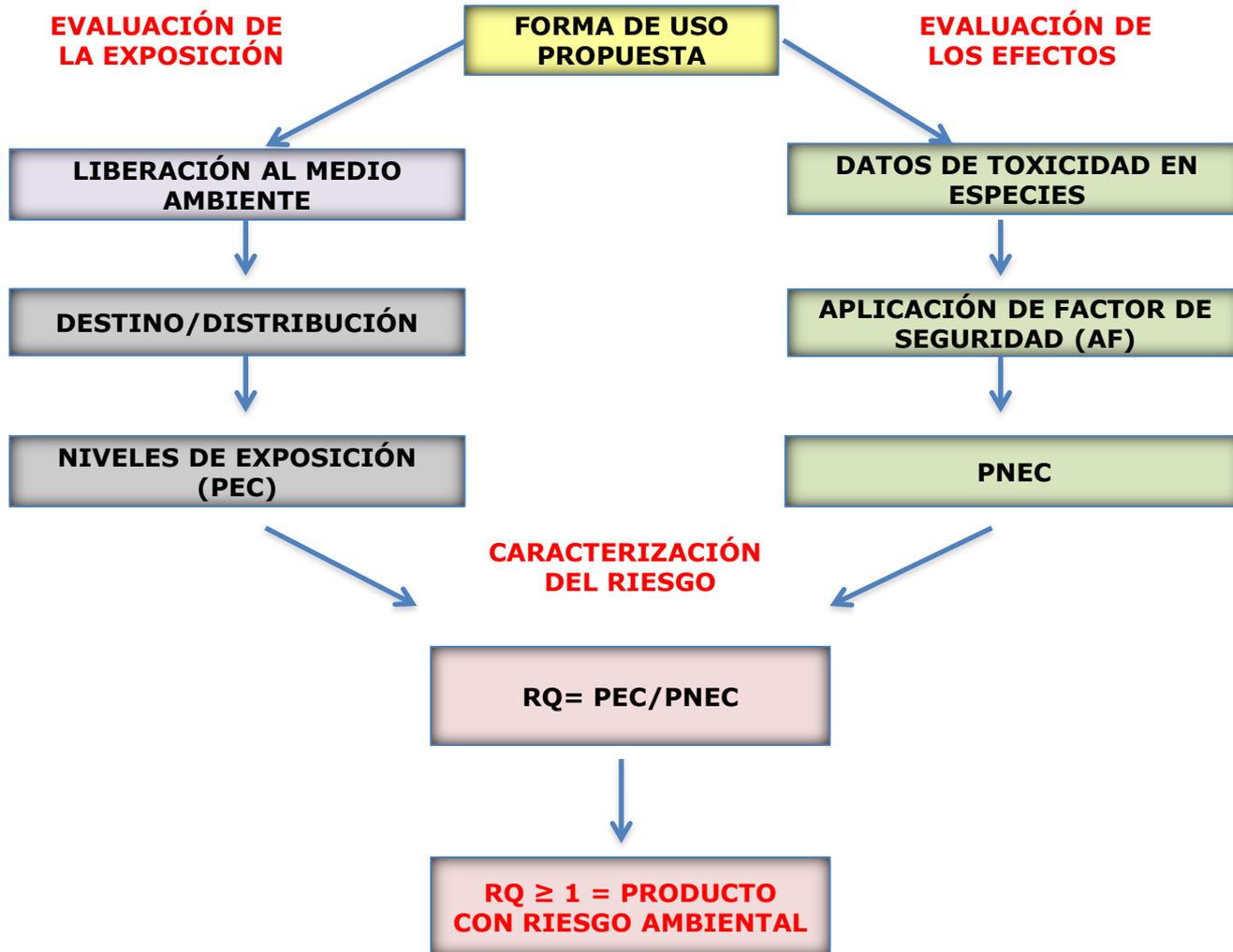
FACTOR DE SEGURIDAD:

- Permite cubrir incertidumbre intra e inter laboratorio y variaciones inter especies.

FACTOR DE SEGURIDAD (AF)	PARAMETRO TOXICOLÓGICO	NIVEL DE EVALUACIÓN
1000	LC50 – EC 50	NIVEL A
100	EC 50	NIVEL A
10	NOEC	NIVEL B



**FASE II - VICH GL 38
ENVIROMENTAL IMPACT ASSESMENT (EIAs) FOR VETERINARY MEDICINAL
PRODUCTS (VMPs)-PHASE II**





- **SECCIONES:** (1) ACUICULTURA
(2) ANIMALES TERRESTRES PRODUCIDOS EN CONFINAMIENTO
(3) ANIMALES TERRESTRES PRODUCIDOS EN BASE A PRADERAS

- **TIPO DE EVALUACIÓN:** NIVEL A
NIVEL B

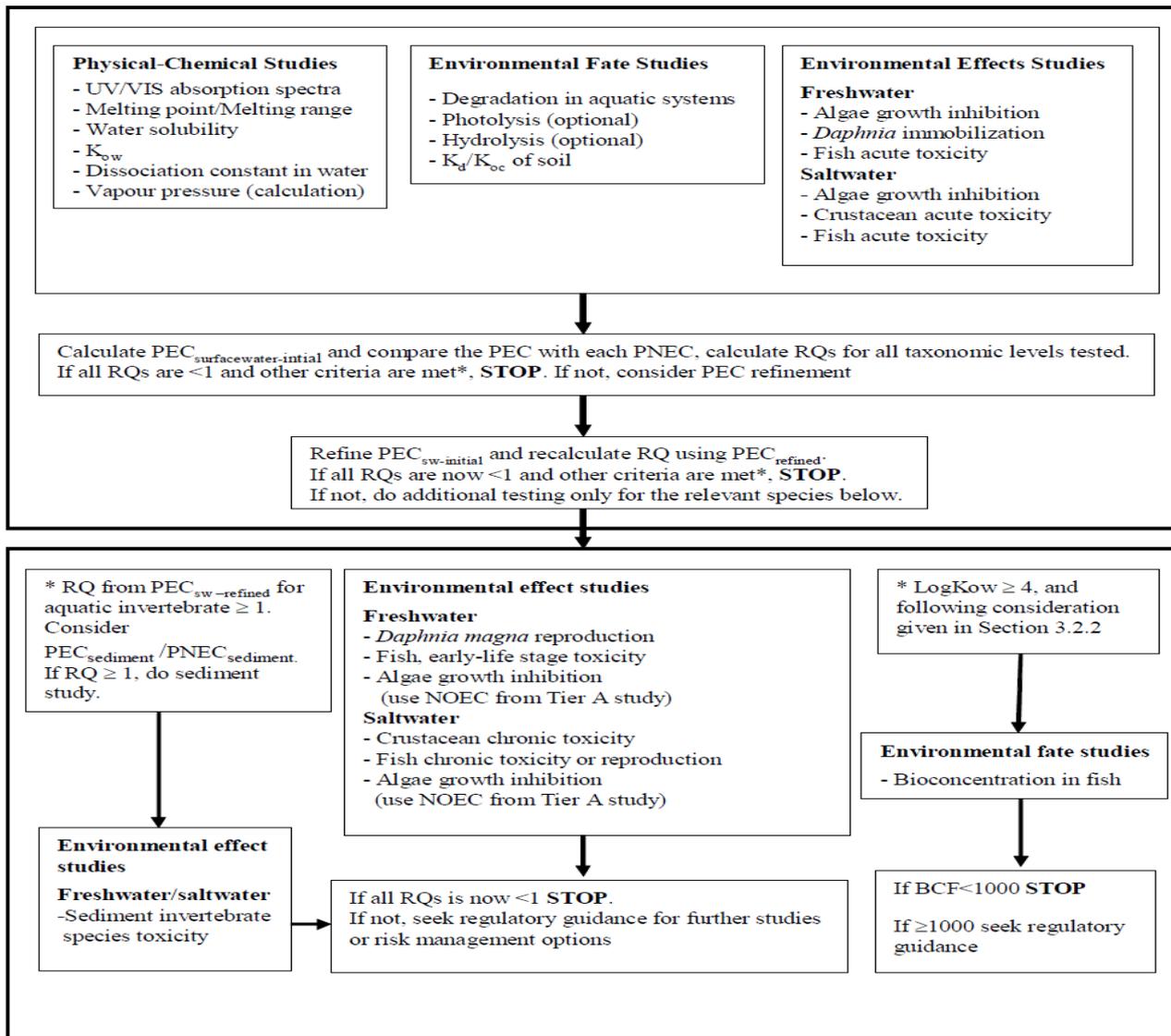
- **DETERMINA NIVEL DE EXPOSICIÓN EN:**
 - AGUA
 - SUELO / SEDIMENTO

- **DETERMINA EFECTOS EN:**
 - INVERTEBRADOS
 - PLANTAS
 - VERTEBRADOS
 - MICROORGANISMOS (ALGAS, PRODUCTORES DE NITRÓGENO, ETC.)



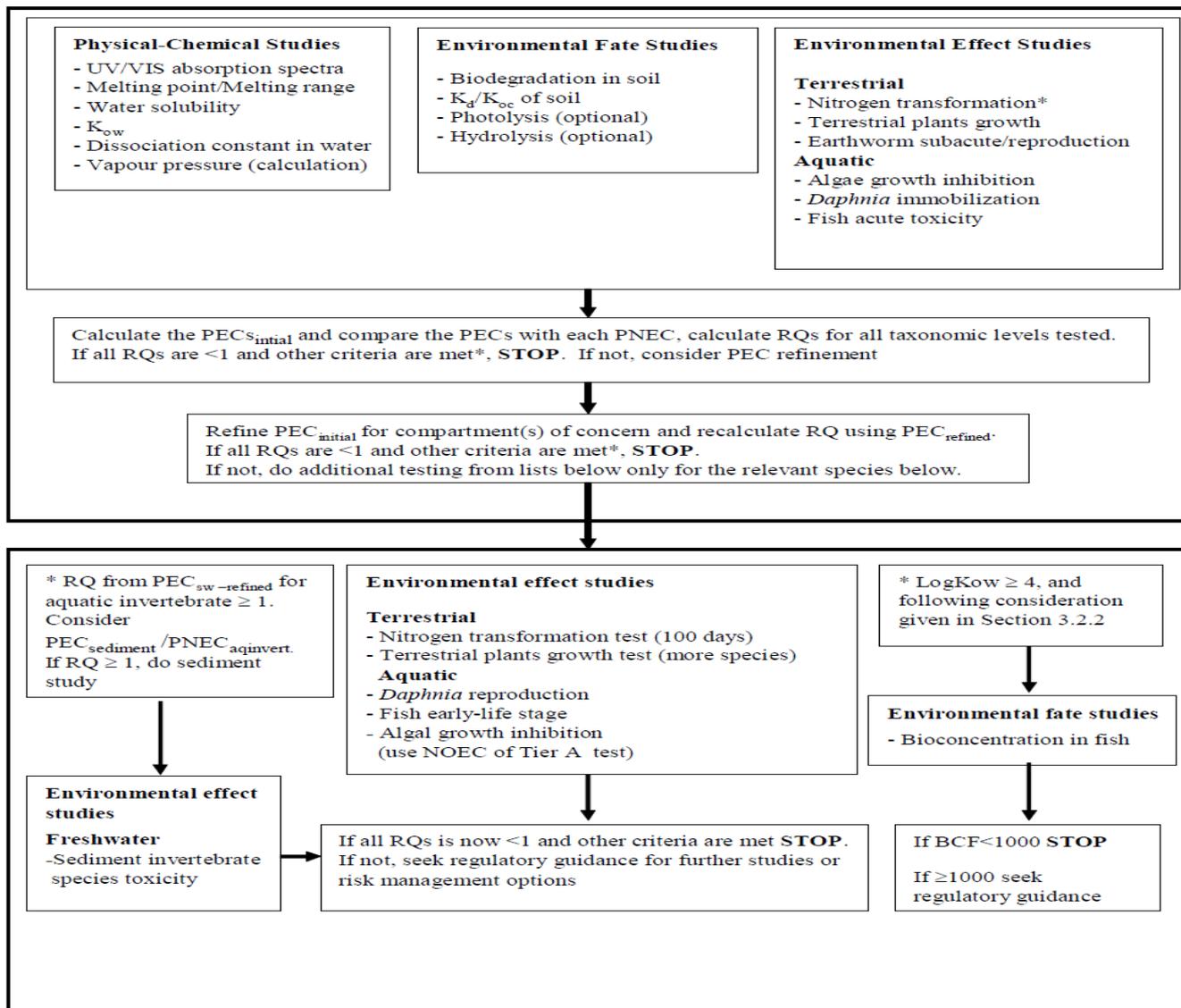
EVALUACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO VETERINARIO

Figure 1. Decision tree/Flow diagram for VMPs used for aquaculture



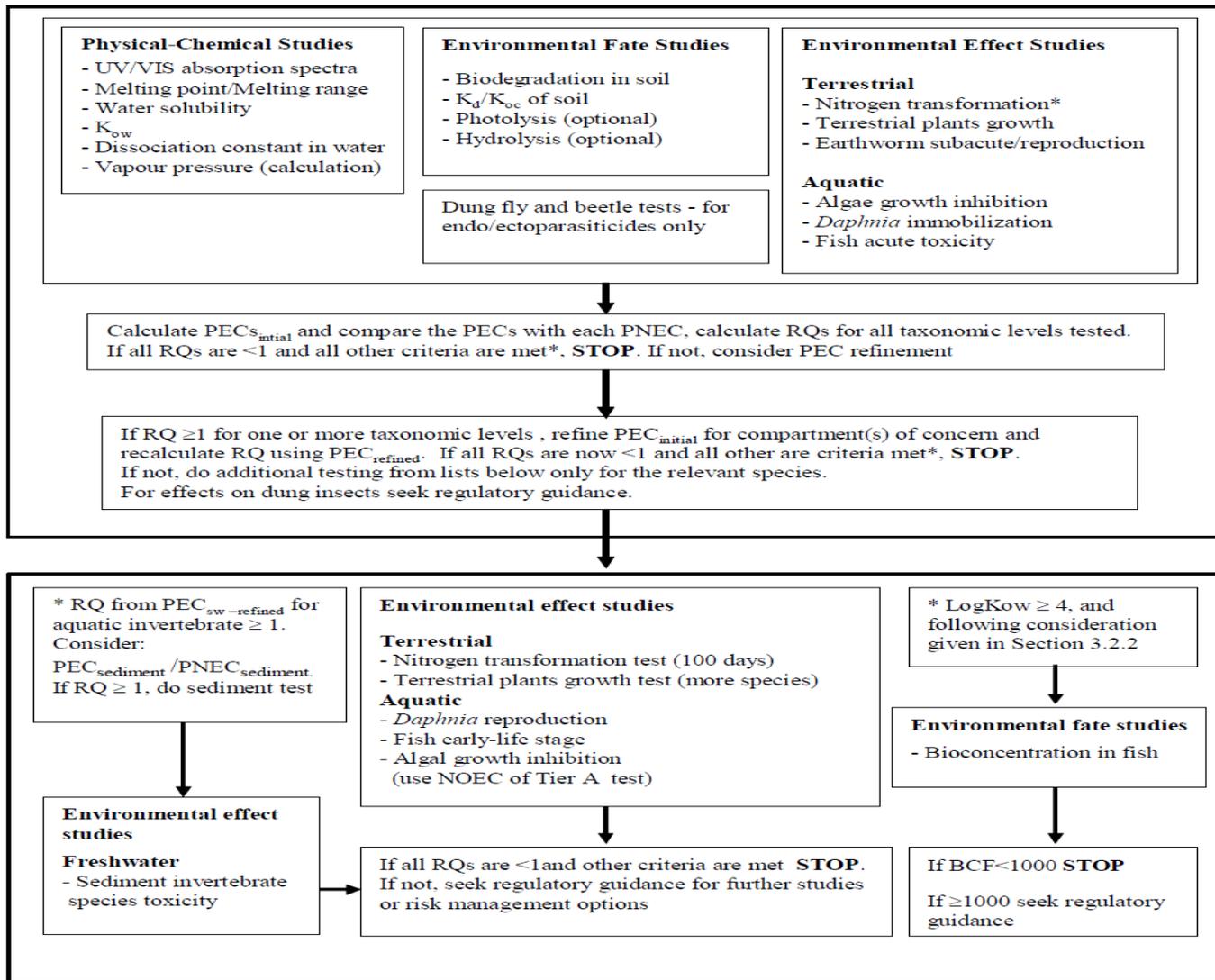
EVALUACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO VETERINARIO

Figure 2. Decision tree/Flow diagram for VMPs used for intensively-reared animal systems



EVALUACIÓN DE IMPACTO AMBIENTAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO VETERINARIO

Figure 3. Decision tree/Flow diagram for VMPs used for pasture animals



Fase II – ACUICULTURA

EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL A

Determinación de PEC de superficie de agua ($PEC_{sw-initial}$)

EL CÁLCULO SE BASA EN:

- La cantidad total de un producto aplicado en un sistema de producción acuícola en un período de tratamiento (dosis y pauta horaria).
- El volumen de agua dentro de un área de tratamiento (por ej. Jaulas, estanques). Esta área es determinada regionalmente.
- Se asume que el principio activo es diluído dentro del sistema (cuya extensión depende del tipo de producción acuícola, el tipo de instalaciones y como opera).
- Se asume que el 100 % del principio activo se excreta al medio ambiente sin metabolizar.
- Se asume ausencia de degradación en el ambiente.

Fase II – ACUICULTURA

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS - NIVEL A

Table 1. Physical-chemical Properties Studies at Tier A

Study	Guideline
Water Solubility	OECD 105
Dissociation Constants in Water	OECD 112
UV-Visible Absorption Spectrum	OECD 101
Melting Point/Melting Range	OECD 102
Vapour Pressure*	OECD 104
n-Octanol/Water Partition Coefficient **	OECD 107 or 117

Fase II – ACUICULTURA

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS - NIVEL A

Table 2. Environmental fate studies at Tier A

Study	Guideline
Soil Adsorption/Desorption*	OECD 106
Soil Biodegradation (route and rate)**	OECD 307
Degradation in aquatic systems**	OECD 308
Photolysis (optional)	Seek regulatory guidance***
Hydrolysis (optional)	OECD 111

Fase II – ACUICULTURA

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS - NIVEL A

Table 3. Aquatic effects studies at Tier A

Medium	Studies	Toxicity endpoint	AF	Guideline
Freshwater	Algal growth inhibition*	EC ₅₀	100	OECD 201
Freshwater	<i>Daphnia</i> immobilization	EC ₅₀	1000	OECD 202
Freshwater	Fish acute toxicity	LC ₅₀	1000	OECD 203
Saltwater	Algal growth inhibition	EC ₅₀	100	ISO 10253
Saltwater	Crustacean acute toxicity	EC ₅₀	1000	ISO 14669
Saltwater	Fish acute toxicity	LC ₅₀	1000	Seek regulatory guidance

Fase II – ACUICULTURA

DETERMINACIÓN DE RQ NIVEL A

▪ Comparación $PEC_{sw-initial}$ y PNEC

- Si RQ es <1 para todos los niveles taxónomicos= Se detiene la evaluación.
- Si RQ es >1 = Se debe refinar el $PEC_{sw-initial}$ y recalcular el RQ

▪ Cálculo de $PEC_{sw-refinado}$

- Se considera información sobre dispersión del producto más allá del área de tratamiento.
- Se considera posible biodegradación en agua o sedimento.
- Se considera información sobre metabolismo y excreción

▪ Comparación $PEC_{sw-refinado}$ y PNEC

- Si RQ es <1 para todos los niveles taxónomicos= Se detiene la evaluación.
- Si RQ es >1 = Se debe continuar evaluación en Nivel B.

- **Si $\log Kow$ es ≥ 4** significa que tiene un potencial de bioacumulación
- Debe realizar estudio de bioacumulación

Fase II – ACUICULTURA

Nivel B – Estudios de efectos tóxicos en agua

Table 7. Aquatic effects studies at Tier B

Environment	Study	Toxicity Endpoint	AF	Guideline
Freshwater	Algae growth inhibition*	NOEC	10	OECD 201
Freshwater	<i>Daphnia magna</i> reproduction	NOEC	10	OECD 211
Freshwater	Fish, early-life stage**	NOEC	10	OECD 210
Freshwater	Sediment invertebrate species toxicity	NOEC	10	OECD 218, 219***
Saltwater	Algae growth inhibition*	NOEC	10	ISO 10253
Saltwater	Crustacean chronic toxicity or reproduction	NOEC	10	Seek regulatory guidance
Saltwater	Fish chronic toxicity	NOEC	10	Seek regulatory guidance
Saltwater	Sediment invertebrate species toxicity	NOEC	10	Seek regulatory guidance

Fase II – ACUICULTURA

Nivel B – Estudios de efectos tóxicos en agua

Table 6. Environmental fate study at Tier B

Study	Guideline
Bioconcentration in fish	OECD 305

If the BCF is ≥ 1000 , regulatory guidance should be sought.

Fase II – ACUICULTURA

DETERMINACIÓN DE RQ NIVEL B

- **Comparación $PEC_{sw-refinado}$ y PNEC**
 - Si RQ es <1 para nivel taxónomico más afectado= Se detiene la evaluación.
 - Si RQ es >1 = Se debe determinar RQ de sedimento

- **Comparación $PEC_{sedimento}$ y $PNEC_{sedimento}$**
 - Si RQ es <1 = Se detiene la evaluación.
 - Si RQ es >1 = **Se sugiere discutir con la autoridad regulatoria, futuros estudios o medidas que permitan mitigar el riesgo.**

Fase II – ACUICULTURA

NIVEL C

- DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO EN EL MEDIO AMBIENTE A TRAVÉS DE UN ESTUDIO DE CAMPO.
- EVALUACIÓN DEL IMPACTO EN LA BIODIVERSIDAD DE ORGANISMOS BENTÓNICOS A TRAVÉS DE UN ESTUDIO DE CAMPO CRÓNICO (MÍNIMO 4 MESES).

OBJETIVO

- DETERMINAR EL COEFICIENTE DE RIESGO A TRAVÉS DE CONCENTRACIONES REALES DEL PRODUCTO Y NO ESTIMADAS (PEC).
- DETERMINAR EL IMPACTO EN LA BIODIVERSIDAD DE ORGANISMOS BENTÓNICOS.
- ESTABLECER EL PUNTO EN QUE COMIENZA SU RECUPERACIÓN.

Fase II – ACUICULTURA

RESULTADO DE ERA

COEFICIENTE DE RIEGO (RQ)	DISPOSICIÓN RESOLUCIÓN EXENTA 665
< 100	REGISTRO DE PRODUCTO
100 -1000	REGISTRO DE PRODUCTO Y MONITOREO AMBIENTAL ANUAL
> 1000	NO SE AUTORIZA EL REGISTRO DEL PRODUCTO

ACUICULTURA -Ejemplo

1. Medicamento de uso veterinario para el tratamiento y control de Caligidosis en salmónidos.
2. Dosis: 0,5 mg/L, dosis unica.
3. Modo de aplicación: baño mediante lona cerrada.

FASE I - SECCIÓN GENERAL	
1. ¿El producto medicinal veterinario (VMP) está exento de una evaluación de riesgo ambiental (ERA) por regulaciones y legislaciones?	NO
2. ¿El VMP es una sustancia natural cuyo uso no altera la concentración o distribución de la sustancia en el medio ambiente?	NO
3. ¿El VMP es utilizado en animales sin fines productivos?	NO
4. ¿El VMP será utilizado en especies menores que son producidas y tratadas en forma similar a especies mayores en las cuales ya existe una ERA?	NO
5. ¿El VMP será utilizado para tratar un número pequeño de animales dentro de un rebaño?	NO
6. ¿El VMP es extensivamente metabolizado en los animales tratados?	NO
7. ¿El VMP será utilizado para tratar especies producidas en ambientes acuáticos o terrestres?	PASA A SECCIÓN ACUÁTICA

ERA - ACUICULTURA

EJEMPLO:

1. Medicamento de uso veterinario para el tratamiento y control de Caligidosis en salmónidos.
2. Dosis: 0,5 mg/L, dosis unica.
3. Modo de aplicación: baño mediante lona cerrada.

FASE I - SECCION ANIMALES ACUÁTICOS	
8. ¿El ingreso del VMP al ambiente acuático es prevenido por la eliminación de los materiales de desechos que contengan al VMP?	NO
9. ¿Las especies acuáticas son producidas en confinamiento?	NO
10. ¿El VMP es un ecto/endoparasiticida?	SI (pasa a fase II)
11. ¿La Concentración de Introducción Ambiental del VMP liberado de las instalaciones al ambiente acuático (EIC agua) es menor a 1 ug/L?	No aplica
12. ¿Existen datos de mitigación que modifiquen el valor de EIC calculado?	No aplica
13. ¿El valor de EIC (agua) recalculado es menor a 1 ug/L?	No aplica

ERA - ACUICULTURA

FASE II

EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL A

Determinación de PEC de superficie de agua ($PEC_{sw-initial}$)

PEC: 0,5 mg/L

EL CÁLCULO SE BASA EN:

- La cantidad total de un producto aplicado en un sistema de producción acuícola en un período de tratamiento (dosis y pauta horaria).
- El volumen de agua dentro de un área de tratamiento (por ej. Jaulas, estanques). Esta área es determinada regionalmente.
- Se asume que el principio activo es diluído dentro del sistema (cuya extensión depende del tipo de producción acuícola , el tipo de instalaciones y como opera).
- Se asume que el 100 % del principio activo se excreta al medio ambiente sin metabolizar.
- Se asume ausencia de degradación en el ambiente.

ERA - ACUICULTURA

FASE II EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS – NIVEL A

▪PROPIEDADES FISICO-QUÍMICAS Y DE DESTINO AMBIENTAL:

- . Presenta una alta solubilidad (1500 mg/L).
- . log Kow: 1

▪El producto permanecerá en la fase acuosa disminuyendo rápidamente su concentración, con una baja acumulación en materia orgánica.

ERA - ACUICULTURA

FASE II EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS – NIVEL A TOXICIDAD EN ESPECIES ACUÁTICAS

Especie	Estudio	Resultado	Factor de seguridad	PEC	PNEC	RQ
<i>Isochrysis galbana</i>	EC50	0,25 mg/L	100	0,5 mg/L	0,0025	200
<i>Artemia franciscana</i>	LC50	2,1 mg/L	1000	0,5 mg/L	0,0021	238,1
<i>Tisbe longicornis</i>	LC50	0,03 mg/L	1000	0,5 mg/L	0,000003	166666,7
<i>Emerita analoga</i>	LC50	150 mg/L	1000	0,5 mg/L	0,15	3,3
<i>Odontesthes regia</i>	LC50	300 mg/L	1000	0,5 mg/L	0,3	0,16

ERA - ACUICULTURA

FASE II

EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL A

Determinación de PEC de superficie de agua refinado

- Se considera información sobre dispersión del producto más allá del área de tratamiento.
- Se considera posible biodegradación en agua o sedimento.
- Se considera información sobre metabolismo y excreción.
- **Se considera información obtenida en estudios de campo.**

PEC: 0,0025 mg/L

ERA - ACUICULTURA

FASE II EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL A

Especie	Estudio	Resultado	Factor de seguridad	PEC	PNEC	RQ
<i>Isochrysis galbana</i>	EC50	0,25 mg/L	100	0,0025 mg/L	0,0025	1
<i>Artemia franciscana</i>	LC50	2,1 mg/L	1000	0,0025 mg/L	0,0021	1,2
<i>Tisbe longicornis</i>	LC50	0,003 mg/L	1000	0,0025 mg/L	0,000003	833
<i>Emerita analoga</i>	LC50	150 mg/L	1000	0,0025 mg/L	0,15	0,017
<i>Odontesthes regia</i>	LC50	300 mg/L	1000	0,0025 mg/L	0,3	0,008

ERA - ACUICULTURA

FASE II EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL B

Especie	Estudio	Resultado	Factor de seguridad	PEC	PNEC	RQ
<i>Tisbe longicornis</i>	NOEC (21 días)	0,001 mg/L	100	0,0025 mg/L	0,00001	250

COEFICIENTE DE RIESGO (RQ)	DISPOSICIÓN RESOLUCIÓN EXENTA Nº 665
< 100	REGISTRO DE PRODUCTO
100 -1000	REGISTRO DE PRODUCTO CON MONITOREO AMBIENTAL ANUAL
> 1000	NO SE AUTORIZA EL REGISTRO DEL PRODUCTO

FASE II – ANIMALES TERRESTRES

CÁLCULO DE PEC (Suelo) EN ANIMALES TERRESTRES PRODUCIDOS EN CONFINAMIENTO (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)

$$PEC_{soil\ initial} = \left(\frac{D \times Ad \times BW \times P \times 170 \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0.05 \times Ny \times H} \right) \times 1000 \quad \text{Equation 1}$$

where:

$PEC_{soil\ initial}$	=	Predicted Environmental Concentration in soil [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
D	=	Daily dose of the active ingredient [$\text{mg.kg}_{bw}^{-1}.\text{d}^{-1}$]
Ad	=	Number of days of treatment [d]
BW	=	Animal body weight [kg_{bw}] (see Table 3.)
P	=	Animal turnover rate per place per year [$\text{place}^{-1}.\text{y}^{-1}$] (see Table 3.)
170	=	EU nitrogen spreading limit [kg N.ha^{-1}]
Fh	=	Fraction of herd treated [value between 0 and 1] (see Table 2.)
1500	=	Bulk density of dry soil [kg.m^{-3}]
10000	=	Area of 1 hectare [$\text{m}^2.\text{ha}^{-1}$]
0.05	=	Depth of penetration into soil [m]
Ny	=	Nitrogen produced in one year per place [$\text{kg.N. place}^{-1}.\text{y}^{-1}$] (see Table 3.)
H	=	Housing factor either 1 for animals housed throughout the year or 0.5 for animals housed for only 6 months (see Table 3.)
1000	=	Conversion factor [$1000\ \mu\text{g.mg}^{-1}$]

FASE II – ANIMALES TERRESTRES

CÁLCULO DE PEC (Suelo) EN ANIMALES TERRESTRES PRODUCIDOS EN CONFINAMIENTO (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)

Table 2. Percentage herd treatment for various groups of VMPs*

Product group	% herd treatment
Anthelmintics	100
Products for treatment of diarrhoea in calves, lambs and pigs (excluding products administered in feed and water)	30
Coccidiostatics	100
Ectoparasiticides	100
Intramammary preparations:	
for drying off	100
in lactating animals	25
Antibiotics (feed and water medication)	100
Antibiotics (injectable)	
all pig treatments	50
respiratory infections in cattle	50
foot rot in sheep	100
Teat dip and sprays	100
All products for poultry	100
All products for fish	100

*The % herd treatments in the table were compiled after discussion with veterinary surgeons in a number of EU Member States

CÁLCULO DE PEC (Suelo) EN ANIMALES TERRESTRES PRODUCIDOS EN CONFINAMIENTO (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)

Table 3. Default values for use in calculating the PEC_{soil} for intensively reared animals

Animal type	Number of animals raised per place per year	Bodyweight (kg)	Nitrogen produced in 1 year per place (kg.N.y ⁻¹)	Housing factor ¹
Calf	1.8	140	10	1
Dairy cow	1	425	60	0.5
Cattle (0-1 year)	1	200	18	0.5
Cattle (>2 years)	1	450	35	0.5
Weaner pig (to 25 kg)	6.9	12.5	2.25	1
Fattening pig (25-125 kg)	3	65	7.5	1
Sow (with litter)	1	240	26 ²	1
Broiler	9	1	0.23	1
Laying hen	1	1.6	0.35	1
Replacement layer	2.6	0.8	0.24	1
Broiler breeder	1	1.7	0.69	1
Turkey	2.7	6.5	0.9	1
Duck	7	1.6	0.41	1
Horse	1	400	35	0.5
Rabbit	8	1.4	0.352	1

¹ This term has been included in the equation to account for the fact that some animal types spend some time of the year in housing and some time on the pasture. In the PEC calculation it is assumed that the animal is treated during the period it is in housing and that the total dose is excreted in housing. The dose will then reach the environment when manure is spread

² This value has been corrected from the value in the paper by Montforts [6] as there was a transcription error from the original source data

FASE II – ANIMALES TERRESTRES EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL A

CÁLCULO DE PEC (suelo) EN ANIMALES TERRESTRES PRODUCIDOS A PASTOREO (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)

$$PEC_{soil\ initial} = \left(\frac{D \times Ad \times BW \times SD \times Fh}{1500 \times 10000 \times 0.05} \right) \times 1000 \quad \text{Equation 2}$$

where:

$PEC_{soil\ initial}$	=	Predicted Environmental Concentration in soil [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
D	=	Daily dose of the active ingredient [$\text{mg.kg}_{bw}^{-1}.\text{d}^{-1}$]
Ad	=	Number of day of treatment [d]
BW	=	Animal body weight [$\text{kg}_{bw}.\text{animal}^{-1}$] (see Table 4.)
SD	=	Stocking density [animal.ha^{-1}] (see Table 4.)
Fh	=	Fraction of herd treated [value between 0 and 1] (see Table 2.)
1500	=	Bulk density of dry soil [kg.m^{-3}]
10000	=	Area of 1 hectare [$\text{m}^2.\text{ha}^{-1}$]
0.05	=	Depth of penetration into soil [m]
1000	=	Conversion factor [$1000\ \mu\text{g.mg}^{-1}$]



Table 2. Percentage herd treatment for various groups of VMPs*

Product group	% herd treatment
Anthelmintics	100
Products for treatment of diarrhoea in calves, lambs and pigs (excluding products administered in feed and water)	30
Coccidiostatics	100
Ectoparasiticides	100
Intramammary preparations:	
for drying off	100
in lactating animals	25
Antibiotics (feed and water medication)	100
Antibiotics (injectable)	
all pig treatments	50
respiratory infections in cattle	50
foot rot in sheep	100
Teat dip and sprays	100
All products for poultry	100
All products for fish	100

*The % herd treatments in the table were compiled after discussion with veterinary surgeons in a number of EU Member States



CÁLCULO DE PEC (suelo) EN ANIMALES TERRESTRES PRODUCIDOS A PASTOREO (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)

Table 4. Default values for use in calculating the PEC_{soil} for pasture animals

Animal type	Stocking density (animals.ha ⁻¹) ¹	Bodyweight (kg _{bw}) ^{2,3}
Dairy cow	3.5	600
Beef cattle	9.5	330
Sheep (adult ewe)	15	80
Lambs	25	36
Horse	3	600
Pony	5	250
Goat	15	60
Red Deer (stag)	15	110

CÁLCULO DE PEC (suelo) PARA VMP DE USO EN HIGIENE MAMARIO (EMEA/CVMP/ERA/418282/2005)

$$PEC_{soil\ initial} = \left(\frac{V \times Md \times Dl \times C \times Fd \times 50000}{Wp \times 365 \times 1500 \times 10000 \times 0.05} \right) \times 1000 \quad \text{Equation 3}$$

where:

$PEC_{soil\ initial}$	=	Predicted Environmental Concentration in soil [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
V	=	Volume of dip used at each milking [ml.cow^{-1}]
Md	=	Number of milkings per day [$2\ \text{d}^{-1}$]
Dl	=	Number of days a dairy cow is lactating [$300\ \text{d.y}^{-1}$]
C	=	Concentration of active in the product [mg.ml^{-1}]
Fd	=	Fraction of dip entering dirty water [value between 0 and 1]
50,000	=	Spreading rate for dirty water [l.ha^{-1}]
1500	=	Bulk density of dry soil [kg.m^{-3}]
10000	=	Area of 1 hectare [$\text{m}^2.\text{ha}^{-1}$]
0.05	=	Depth of penetration into soil [m]
Wp	=	Volume of water used to wash milking parlour [$18\ \text{l.cow}^{-1}.\text{day}^{-1}$]
365	=	Days in one year [d.y^{-1}]
1000	=	Conversion factor [$1000\ \mu\text{g.mg}^{-1}$]



Table 1. Physical-chemical Properties Studies at Tier A

Study	Guideline
Water Solubility	OECD 105
Dissociation Constants in Water	OECD 112
UV-Visible Absorption Spectrum	OECD 101
Melting Point/Melting Range	OECD 102
Vapour Pressure*	OECD 104
n-Octanol/Water Partition Coefficient **	OECD 107 or 117





Table 2. Environmental fate studies at Tier A

Study	Guideline
Soil Adsorption/Desorption*	OECD 106
Soil Biodegradation (route and rate)**	OECD 307
Degradation in aquatic systems**	OECD 308
Photolysis (optional)	Seek regulatory guidance***
Hydrolysis (optional)	OECD 111



FASE II – ANIMALES TERRESTRES EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL A



Table 4. Terrestrial effects studies at Tier A

Study	Toxicity endpoint	AF	Guideline
Nitrogen Transformation (28 days)*	≤ 25% of control	**	OECD 216
Terrestrial plants	EC ₅₀	100	OECD 208
Earthworm Subacute/reproduction	NOEC	10	OECD 220 / 222

Table 5. Additional effects studies recommended for endo/ectoparasiticides used for pasture treatments at Tier A

Study	Toxicity endpoint	AF	Guideline
Dung fly larvae	EC ₅₀	100	Seek regulatory guidance*
Dung beetle larvae	EC ₅₀	100	Seek regulatory guidance*



FASE II – ANIMALES TERRESTRES EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL A

DETERMINACIÓN DE RQ NIVEL A

- Comparación $PEC_{sw-initial}$ y PNEC
 - Si RQ es <1 para todos los niveles taxónomicos= Se detiene la evaluación.
 - Si RQ es >1 = Se debe refinar el $PEC_{sw-initial}$ y recalcular el RQ
- Cálculo de $PEC_{sw-refinado}$

$$PEC_{soil\ refined} = PEC_{soil\ initial} \times Fa \quad \text{Equation 7}$$

where:

- $PEC_{soil\ refined}$ = The refined Predicted Environmental Concentration in soil [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
- $PEC_{soil\ initial}$ = The initial Predicted Environmental Concentration in soil [$\mu\text{g.kg}^{-1}$] (from Equation 1, Equation 2 or Equation 3)
- Fa = The fraction of the dose considered to be active [value between 0 and 1]

FASE II – ANIMALES TERRESTRES EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL A

CALCULO DE PEC EN ESTIERCOL PARA ENDOPARASITICIDAS

$$PEC_{dung} = \frac{D \times BW \times Fdh}{M_{dung}} \quad \text{Equation 8}$$

where:

- PEC_{dung} = The Predicted Environmental Concentration in dung [mg.kg_{wwt}⁻¹]
- D = Daily dose of the active ingredient [mg.kg_{bw}⁻¹.d⁻¹]
- BW = Animal body weight [kg] (see Table 5)
- Fdh = The highest fraction of the dose excreted in dung in 1 day, if there is no information on this the value is 1, i.e. all excretion occurs in 24 hours
- M_{dung} = Mass of dung produced in one day [kg.d⁻¹] (see Table 5)

FASE II – ANIMALES TERRESTRES EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL A

CÁLCULO DE PEC EN ESTIERCOL PARA ENDOPARASITICIDAS

Table 5. Daily dung production for pasture animals

Animal type	Bodyweight (kg)	Daily dung production (kg _{wwt} ·d ⁻¹)
Dairy cow	600	36
Beef cattle	330	13
Ewe	80	2
Lamb	36	0.9
Horse	600	25
Pony	250	10
Goat	60	1.6
Red Deer (stag)	110	2.8

Dung production values are based on information provided in ASAE D384.1 of Dec 1993. American Society of Agricultural Engineers, St Joseph, Michigan, USA [27]

FASE II – ANIMALES TERRESTRES EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL A



DETERMINACIÓN DE RQ NIVEL A – ANIMALES PRODUCIDOS EN CONFINAMIENTO

- Comparación $PEC_{sw-refinado}$ y PNEC
- Comparación de $PEC_{estiércol}$ y PNEC (larvas de mosca y escarabajo)
 - Si RQ es <1 para todos los niveles taxónomicos= Se detiene la evaluación.
 - Si RQ es >1 = Se debe continuar evaluación en Nivel B



FASE II – ANIMALES TERRESTRES EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL B



Table 8. Terrestrial effects studies at Tier B

Study	Endpoint	AF	Guideline
Nitrogen Transformation (100 days – extension of Tier A study)	≤ 25% of control	*	OECD 216
Terrestrial plants growth, more species**	NOEC	10	OECD 208
Earthworm			None



FASE II – ANIMALES TERRESTRES EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN – NIVEL B

DETERMINACIÓN DE RQ NIVEL B

- Comparación $PEC_{sw-refinado}$ y PNEC
 - Si RQ es <1 para nivel taxonómico más afectado= Se detiene la evaluación.
 - Efecto en microorganismos $< 25 \%$ = Se detiene la evaluación
 - Si el RQ es ≥ 1 , efectos en microorganismos $> 25\%$ y $BCF \geq 1000$
CONSULTAR CON AUTORIDAD REGULATORIA

FASE II – ANIMALES TERRESTRES

RESULTADO DE ERA

COEFICIENTE DE RIEGO (RQ)	DISPOSICIÓN RESOLUCIÓN EXENTA 665
< 100	REGISTRO DE PRODUCTO
100 -1000	REGISTRO DE PRODUCTO Y MONITOREO AMBIENTAL ANUAL
> 1000	NO SE AUTORIZA EL REGISTRO DEL PRODUCTO

EJEMPLO 2: ANIMALES TERRESTRES

EJEMPLO:

1. Medicamento de uso veterinario para limpieza de pezones.
2. Principio activo al 0,5%, Gel tópico
3. Volumen de aplicación: 10 mL

FASE I - SECCIÓN GENERAL	
1. ¿El producto medicinal veterinario (VMP) está exento de una evaluación de riesgo ambiental (ERA) por regulaciones y legislaciones?	NO
2. ¿El VMP es una sustancia natural cuyo uso no altera la concentración o distribución de la sustancia en el medio ambiente?	NO
3. ¿El VMP es utilizado en animales sin fines productivos?	NO
4. ¿El VMP será utilizado en especies menores que son producidas y tratadas en forma similar a especies mayores en las cuales ya existe una ERA?	NO
5. ¿El VMP será utilizado para tratar un número pequeño de animales dentro de un rebaño?	NO
6. ¿El VMP es extensivamente metabolizado en los animales tratados?	NO
7. ¿El VMP será utilizado para tratar especies producidas en ambientes acuáticos o terrestres?	PASA A SECCIÓN TERRESTRE

EJEMPLO 2: ANIMALES TERRESTRES

EJEMPLO:

1. Medicamento de uso veterinario para limpieza de pezones.
2. Principio activo al 0,5%, Gel tópico
3. Volumen de aplicación: 10 mL

FASE I - SECCION ANIMALES TERRESTRES	
14. ¿El ingreso del VMP al ambiente terrestre es prevenido por la disposición de los materiales de desechos que contengan al VMP?	NO
15. ¿Los animales son producidos a pastoreo?	NO
16. ¿El VMP es un ecto/endoparasiticida?	NO
17. ¿La Concentración Ambiental Estimada del VMP en suelo (PEC suelo) es menor a 100 ug/kg?	SI
18. ¿Existen datos de mitigación que modifiquen el valor del PEC (suelo) calculado?	Se detiene evaluación
19. ¿El valor de PEC (suelo) recalculado es menor a 100 ug/kg?	Se detiene evaluación

EJEMPLO 2: ANIMALES TERRESTRES

$$PEC_{soil\ initial} = \left(\frac{V \times Md \times Dl \times C \times Fd \times 50000}{Wp \times 365 \times 1500 \times 10000 \times 0.05} \right) \times 1000 \quad \text{Equation 3}$$

where:

$PEC_{soil\ initial}$	=	Predicted Environmental Concentration in soil [$\mu\text{g.kg}^{-1}$]
V	=	Volume of dip used at each milking [ml.cow^{-1}]
Md	=	Number of milkings per day [$2\ \text{d}^{-1}$]
Dl	=	Number of days a dairy cow is lactating [$300\ \text{d.y}^{-1}$]
C	=	Concentration of active in the product [mg.ml^{-1}]
Fd	=	Fraction of dip entering dirty water [value between 0 and 1]
50,000	=	Spreading rate for dirty water [l.ha^{-1}]
1500	=	Bulk density of dry soil [kg.m^{-3}]
10000	=	Area of 1 hectare [$\text{m}^2.\text{ha}^{-1}$]
0.05	=	Depth of penetration into soil [m]
Wp	=	Volume of water used to wash milking parlour [$18\ \text{l.cow}^{-1}.\text{day}^{-1}$]
365	=	Days in one year [d.y^{-1}]
1000	=	Conversion factor [$1000\ \mu\text{g.mg}^{-1}$]

$$\text{PEC suelo: } \frac{10 \times 3 \times 300 \times 5 \times 1 \times 50000}{18 \times 365 \times 1500 \times 10.000 \times 0,05} \times 1000 = 2.250.000.000/4.927.500.000 = 0,46\ \mu\text{g/kg}$$

BIBLIOGRAFÍA

- **VICH GL6.** ENVIRONMENTAL IMPACT ASSESSMENT (EIAS) FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS (VMPS) - PHASE I.
- **VICH GL 38.** ENVIRONMENTAL IMPACT ASSESSMENT FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS PHASE II GUIDANCE.
- **EMA/CVMP/ERA/418282/2005.** REVISED GUIDELINE ON ENVIRONMENTAL IMPACT ASSESSMENT FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS IN SUPPORT OF THE VICH GUIDELINES GL6 AND GL 38 DRAFT.

Gracias



**Gobierno
de Chile**

www.gob.cl