



**Departamento Nacional y de Referencia en Salud Ambiental  
Subdepartamento de Registro de Plaguicidas y Desinfectantes**

# **GUIA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS PLAGUICIDAS DE USO SANITARIO Y DOMÉSTICO**

**Actualizada por:** Gabriela Berrocal Silva  
Karen Muñoz Calquín

**Aprobada por:** Claudia Salazar Burrows

**Fecha de actualización:** 26-01-2023

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>II.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>4</b>
	- <b>Objetivos Generales</b>	
	- <b>Objetivos Específicos</b>	
<b>III.</b>	<b>DEFINICIONES</b> .....	<b>5</b>
<b>IV.</b>	<b>DISPOSICIONES GENERALES</b> .....	<b>7</b>
<b>V.</b>	<b>REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD</b> .....	<b>8</b>
	<b>1. Diseño y Protocolo</b> .....	<b>8</b>
	a) <b>Tipo de estudios según su formulación</b>	
	b) <b>Condiciones de almacenamiento</b>	
	c) <b>Envases</b>	
	d) <b>Elección de las series</b>	
	e) <b>Especificaciones y parámetros a evaluar</b>	
	f) <b>Metodología Analítica</b>	
	<b>2. Desarrollo del Estudio de Estabilidad</b> .....	<b>10</b>
	a) <b>Antecedentes del laboratorio que realiza el estudio</b>	
	b) <b>Identificación del producto</b>	
	c) <b>Antecedentes del lote/serie</b>	
	d) <b>Condiciones del estudio</b>	
	e) <b>Características a evaluar</b>	
	f) <b>Frecuencia de análisis</b>	
	<b>3. Interpretación de los resultados</b> .....	<b>11</b>
	a) <b>Análisis físicos</b>	
	b) <b>Análisis químicos</b>	
	c) <b>Análisis del envase</b>	
<b>VI.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>13</b>

## **I. INTRODUCCIÓN**

El Estudio de Estabilidad tiene como propósito entregar antecedentes sobre la calidad de un producto plaguicida de uso sanitario y doméstico en un tiempo determinado, bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como temperatura, luz y humedad, lo cual permite establecer condiciones de almacenamiento y fijar el período de eficacia de un producto, en el envase autorizado.

Es responsabilidad del fabricante, como parte del desarrollo de un producto plaguicida, diseñar y realizar estudios de estabilidad adecuados que permitan obtener una información segura y así demostrar la calidad del producto, con una formulación y un envase determinado, durante el tiempo y bajo la influencia de las condiciones de almacenamiento a que es sometido. Esta información le permitirá proponer el período de validez (o período de eficacia o vigencia) durante el cual, el producto, puede utilizarse con seguridad. El fabricante es el responsable de que el producto mantenga su calidad durante la permanencia en el mercado, por el período de vigencia y en las condiciones de envase y almacenamiento declarados, por lo que debe garantizar que los estudios de estabilidad realizados sean precisos y confiables. Sin perjuicio de la responsabilidad que le compete al solicitante del registro sanitario, respecto de conocer y contar con el estudio de estabilidad al momento de presentar la solicitud de registro.

Mediante el D.S. 157/05 se hizo obligatoria la presentación de estudios de estabilidad para solicitar el registro sanitario de los productos plaguicidas de uso sanitario y doméstico. Por tal razón, con su entrada en vigencia, desde el año 2008, cada producto plaguicida registrado, tiene aprobado un período de eficacia de acuerdo a los antecedentes presentados.

No obstante, lo anterior, la heterogeneidad de las condiciones en que estos estudios se han realizado, hasta ahora, y la forma de presentar sus resultados, han generado la necesidad de elaborar lineamientos que proporcionen un escenario claro y homogéneo, que faciliten tanto su realización como su evaluación. Por ello, es que el Instituto de Salud Pública ha elaborado la presente guía, para la realización y presentación de estudios de estabilidad para productos plaguicidas de uso sanitario y doméstico, que considere recomendaciones internacionales aplicables a la realidad nacional; constituyéndose así en un paso más en el objetivo propuesto de entregar productos plaguicidas de uso sanitario y doméstico eficaces y seguros a la población chilena.

## **II. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Establecer una guía de referencia nacional para la realización y presentación de estudios de estabilidad, aplicable a productos plaguicidas de uso sanitario y doméstico, para obtención del registro sanitario o sus modificaciones.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Entregar indicaciones generales que ayuden a establecer los protocolos para la realización de estudios de estabilidad de productos plaguicidas de uso sanitario y doméstico.
- Estandarizar los requisitos mínimos de los estudios de estabilidad que sean presentados para obtener el registro sanitario o sus modificaciones, de productos plaguicidas de uso sanitario y doméstico, según el tipo de formulación o el período solicitado.
- Armonizar conceptos y criterios fundamentales relacionados con el tema de la estabilidad de estos productos.

### III. DEFINICIONES

**Envase Primario:** Corresponde al envase que está en contacto directo con el producto.

**Envase Secundario:** Corresponde al envase o embalaje que no está en contacto directo con el producto, pero protege al envase primario de averías o derrames accidentales.

**Estabilidad:** Capacidad de un producto para mantener las características físico-químicas señaladas y aceptadas en las especificaciones de un producto terminado, hasta la fecha de expiración bajo condiciones de almacenamiento y material de envase-empaque autorizado.

**Estudio de Estabilidad:** Conjunto de pruebas y ensayos a que se somete un producto, en condiciones pre-establecidas y que permitirá predecir o establecer su período de eficacia, según sea acelerado o a tiempo real.

**Estudio de Estabilidad a Tiempo Real:** Estudio de estabilidad diseñado y realizado en las condiciones de almacenamiento pre-establecidas, durante el tiempo total del período de eficacia propuesto, en el envase en que el producto será distribuido o comercializado.

**Estudio de Estabilidad Acelerado:** Estudio de estabilidad diseñado y realizado utilizando condiciones de almacenamiento severas de temperatura y humedad, con el objetivo de incrementar la velocidad de degradación química o los cambios físicos, en un menor periodo de tiempo que el propuesto, y así predecir el periodo de validez bajo condiciones normales de almacenamiento. Los datos que de ellos se obtienen, junto con los derivados de los estudios de estabilidad a tiempo real, pueden emplearse para evaluar los efectos químicos bajo condiciones no aceleradas, así como el impacto de incursiones cortas fuera de las condiciones declaradas, como pueden ocurrir durante el transporte.

**Especificaciones de Producto Terminado (EPT):** Es un resumen de los ensayos químicos y físicos realizados a un producto terminado, para evaluar la calidad de éste. Donde se deben señalar los parámetros evaluados, los rangos de aceptación de estos, las metodologías analíticas utilizadas y la descripción del o los envases del producto listo para su distribución.

Dependiendo de la formulación del producto y la naturaleza del ingrediente activo existirán distintas EPT, las que se detallan en la Guía de Especificaciones de Producto Terminado de Productos Plaguicidas publicada en la página web de este Instituto, [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)

**Ingrediente Activo, Sustancia Activa o Principio Activo:** Componente presente en la formulación que confiere la acción biológica esperada a un plaguicida y otorga la eficacia al producto según su propósito.

**ISP:** Instituto de Salud Pública de Chile.

**Lote:** Se refiere a la producción de una determinada cantidad de unidades de un producto en específico, es decir, unidades del producto elaborado con la misma fórmula cuali-cuantitativa y formulación, contenido en el mismo sistema final de envase - empaque que será utilizado en su comercialización.

**Período de Eficacia o Vigencia o Validez:** Tiempo propuesto por el solicitante, y autorizado por el Instituto, el cual se avala con estudios de estabilidad, que demuestran que el producto mantiene las especificaciones de calidad, si se almacena bajo las condiciones recomendadas en el rotulado.

**Plaguicida de Uso Sanitario y Doméstico:** Aquel destinado a combatir vectores sanitarios y plagas en el ambiente de las viviendas, ya sea en el interior o exterior de éstas, edificios,

industrias y procesos industriales, bodegas, container, establecimientos educacionales, comerciales, parques, jardines y cementerios y en medios de transporte terrestre, marítimo o aéreo, así como repelentes o atrayentes no aplicados directamente sobre la piel humana o animal y aquellos contenidos en productos comerciales como pinturas, barnices, productos para el aseo y demás.

**Producto Terminado:** Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, presentado en su envase definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado.

**Vida Útil:** Período de tiempo durante el cual un producto plaguicida de uso sanitario y doméstico mantiene sus especificaciones de calidad, en las condiciones de almacenamiento recomendadas.

**Nanotecnología:** Es definida como el estudio, diseño, síntesis, manipulación y aplicación de materiales funcionales, dispositivos y sistemas a través del control de la materia a escala manométrica entre 1-100 nm (un nanómetro es igual a  $10^{-9}$  metros), y el uso de las nuevas propiedades en esa escala.

**Nanopartícula:** Partícula que cuenta con una o más dimensiones en el rango de 0,1 milésimas de milímetro (100 nanómetros) o menos.

**Nanomaterial:** Material que cuenta con al menos una de sus dimensiones externas o estructuras internas en la nanoescala y que posiblemente tenga características diferentes a las del mismo material a escala convencional.

#### **IV. DISPOSICIONES GENERALES**

1. Para los efectos de autorización y registro de todo producto plaguicida que se importe, fabrique y distribuya en el país, es requisito indispensable la presentación de un Estudio de Estabilidad, el cual deberá cumplir en su totalidad las instrucciones contenidas en la presente guía.
2. Estos estudios de estabilidad, pueden ser acelerados, de estantería o a tiempo real, mixtos o combinados (de estantería y acelerados) o acelerados a tiempo prolongado, según las especificaciones señaladas en esta guía, los cuales pueden ser realizados en Chile como en el extranjero, en establecimientos habilitados para ello.
3. En el caso de modificaciones al periodo de eficacia, de productos que ya se encuentran registrados, deberán presentar el Estudio de Estabilidad correspondiente, el cual también deberá cumplir las instrucciones contenidas en la presente guía, al momento de solicitar la modificación al registro sanitario.
4. Para solicitar un nuevo material de envase primario, se debe presentar un Estudio de Estabilidad que avale que el producto mantiene las especificaciones de calidad (EPT) físicas y químicas autorizadas al momento del registro o en una modificación posterior.
5. El Instituto se reserva el derecho de solicitar antecedentes complementarios a los señalados en las partes precedentes, cuando corresponda.

## **V. REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

Los factores más importantes que pueden influir en el grado y velocidad de deterioro de los productos plaguicidas son:

- a)** Factores ambientales: tiempo, temperatura, humedad, luz y oxígeno.
- b)** Factores relativos al producto:
  - Propiedades físicas y químicas del principio activo.
  - Propiedades físicas y químicas de los componentes complementarios.
  - Presencia de impurezas como por ejemplo sales o metales, que puedan formar compuestos que afecten la calidad del producto.
- c)** Factores relativos a la formulación y su composición:
  - Proceso de manufactura, incluyendo las condiciones ambientales, los procedimientos tecnológicos y otros, como el personal capacitado y los equipos.
  - Cambios de materias primas, incluyendo la pureza de estas.
- d)** Factores relativos al envase:
  - El material del envase con el cual el producto plaguicida tiene contacto directo.
  - El tipo de tapa del envase debe ser el adecuado para los distintos tipos de productos.

En este sentido, todos estos factores deben considerarse cuando se determina la vida útil de un producto.

### **1. DISEÑO Y PROTOCOLO**

Antes de comenzar los estudios se debe recolectar y analizar información relativa a la estabilidad intrínseca del o los principios activos y de acuerdo a esto será el diseño y protocolo a elegir. Para obtener resultados acordes a lo esperado, es importante elegir las condiciones adecuadas, dependiendo de cada producto o formulación para los respectivos estudios.

#### **a) Tipos de estudios según tipo de formulación:**

- En general, para plaguicidas se pueden realizar ambos tipos de estudios, tanto de estantería como acelerados, ya que la mayoría de las formulaciones son bastante estables como los productos en soluciones, emulsiones, polvos, granulados, pellets, entre otros; no obstante existen como excepción, los aerosoles, ya que no es recomendable someterlos a estudios acelerados a altas temperaturas, por lo que en este caso se deben realizar estudios de estantería o en su defecto acelerado a temperaturas inferiores a 35° C.
- En el caso de formulaciones sólidas, como polvos y granulados, y líquidas, como soluciones simples, soluciones para dispersión, emulsiones y suspensiones, se puede consultar el "Manual de Elaboración y Empleo de las Especificaciones de la FAO y de la OMS para Plaguicidas", el que indica que es necesario que se realice un estudio de estantería o estudio acelerado, y otro estudio realizado a cero grados Celsius (0°C), dependiendo del lugar donde se va a comercializar el producto, ya que este tipo de formulaciones pueden descomponerse con el congelamiento.



- En el caso de productos con nanopartículas, deberán presentar el estudio de estabilidad correspondiente, para avalar el período de eficacia solicitado; y además, los estudios de eficacia del producto tanto al inicio como al final de dicho período, realizados al mismo lote de producción; lo anterior es para comprobar, que aunque hubieran cambios en la nanopartícula (principio activo), respecto de los parámetros señalados en las especificaciones de producto terminado, el producto aún sigue siendo eficaz.

**b) Condiciones de almacenamiento:**

A continuación, se detallan las condiciones de almacenamiento para avalar distintos períodos de eficacia, según las siguientes metodologías señaladas en la tabla.

En el caso de que el solicitante cuente con un estudio de estabilidad con otras condiciones de almacenamiento, éste debe ser igualmente presentado, el que será evaluado junto a los demás antecedentes del producto.

<b>Estudio</b>	<b>Condición de Almacenamiento</b>	<b>Periodo de vigencia que se desea avalar</b>
Estabilidad a tiempo real o de estantería	25°C ± 2°C / 60% ± 5% (temperatura ambiente)	6, 12, 18, 24, 36 ó 48 meses
Estudio de Estabilidad acelerado parcializado (Metodología CIPAC MT 46.3)	40°C ± 2°C por 2 semanas 35°C ± 2°C por 3 semanas 30°C ± 2°C por 5 semanas	6 meses
Estudio de Estabilidad acelerado parcializado (Metodología CIPAC MT 46.3)	45°C ± 2°C por 3 semanas 40°C ± 2°C por 4 semanas 35°C ± 2°C por 6 semanas 30°C ± 2°C por 9 semanas	12 meses
Estudio de Estabilidad acelerado parcializado (Metodología CIPAC MT 46.3)	45°C ± 2°C por 5 semanas 40°C ± 2°C por 6 semanas 35°C ± 2°C por 9 semanas 30°C ± 2°C por 14 semanas	18 meses
Estabilidad Acelerada (Metodología CIPAC MT 46.3)	54°C ± 2°C por 14 días 50°C ± 2°C por 4 semanas 45°C ± 2°C por 6 semanas 40°C ± 2°C por 8 semanas 35°C ± 2°C por 12 semanas 30°C ± 2°C por 18 semanas 0°C ± 2°C por 7 días solo para formulaciones líquidas	24 meses
Mixto o combinado: (Estantería y acelerado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 meses en estantería: a 25°C ± 2°C / 60% ± 5%</li> <li>• Luego someter al producto a un estudio acelerado, según condiciones señaladas en Estabilidad Acelerada.</li> </ul>	36 meses

Acelerado a tiempo prolongado.	A cualquier temperatura elegida, señalada en Estabilidad Acelerada (Metodología CIPAC MT 46.3), extendiendo el tiempo de exposición (almacenamiento), según el periodo que se desee avalar.	Más de 24 meses Máximo 48 meses
--------------------------------	---	------------------------------------

**c) Envases:**

- El material del envase utilizado en el estudio de estabilidad acelerado o a tiempo real, debe ser el mismo en el que se comercializará el producto y que será autorizado al momento del registro. En el caso del estudio acelerado, se podrá utilizar envase de vidrio, cuando la metodología así lo exija, justificando su uso técnicamente.
- Es recomendable realizar el Estudio de Estabilidad a tiempo real o de estantería en cada uno de los diferentes tipos (material) de envases disponibles, para un mismo producto.
- Cuando el envase tenga un tamaño tal que imposibilite realizar el estudio acelerado (ejemplo: sacos de 5 o 10 kilos, bidón de contenido superior a 5 litros), sólo se permitirá el estudio de estabilidad a tiempo real, salvo que se utilice un envase del mismo material y calidad al comercial, pero de menor escala, el cual tiene por único fin la realización del estudio de estabilidad acelerado.

**d) Elección del lote:**

El estudio de estabilidad debe ser realizado utilizando uno o más lotes del producto que se desea registrar o modificar. El lote a utilizar puede corresponder a escala piloto o de producción industrial, con declaración de esta condición. La cantidad de unidades del producto que se deben fabricar, debe ser acorde a la cantidad de estudios y/o ensayos que el solicitante debe realizar para el proceso de registro o modificación de éste.

**e) Especificaciones y parámetros a evaluar:**

Los parámetros a evaluar deben corresponder a aquellos declarados en las especificaciones de calidad de producto terminado. Se deben considerar:

- Parámetros químicos: cuantificación del o los principios activos, es decir, resultado numérico del análisis.
- Parámetros físicos: aspecto: color, olor y forma cuando corresponda; densidad; pH; viscosidad; tamaño de partícula; test de fuga en el caso de aerosoles; entre otros; dependiendo del tipo de formulación. (Ver Guía de Especificaciones para Productos Plaguicidas de este Instituto y/o Guía de Especificaciones de la FAO).

**f) Metodología analítica:**

Es recomendable utilizar los mismos procedimientos analíticos utilizados para los análisis del producto terminado señalados en las EPT, o de lo contrario se deben utilizar métodos validados por el laboratorio ejecutor o metodologías aceptadas internacionalmente.

## **2. DESARROLLO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD**

El estudio debe diseñarse de manera tal que de él se obtenga la información necesaria para los objetivos que se persiguen, en este caso conocer el período de vigencia del producto.

El estudio de estabilidad debe incluir los siguientes antecedentes:

### **a) Antecedentes del Laboratorio que realiza el estudio:**

- Nombre del Laboratorio.
- Fecha recepción de la muestra.
- Fecha de inicio del estudio de estabilidad.
- Fecha de término del estudio de estabilidad.
- Nombre y firma del responsable a cargo.

### **b ) Identificación del producto:**

- Nombre propuesto en la solicitud de registro.
- Identificación de la fórmula presentada o al menos el principio activo y su concentración.
- Tipo de formulación.

### **c) Antecedentes de series/lotes:**

- Lugar de fabricación.
- Fecha de fabricación.
- Número de serie/ lote.
- Material de envase.

### **d) Condiciones del estudio:**

- Tipo de estudio (a tiempo real o acelerado).
- Tiempo y margen de tolerancia.
- Temperatura y margen de tolerancia.
- Humedad y margen de tolerancia\*.
- Luz\*.
- Método analítico utilizado.
- Resultados en tabla, indicando la valoración del o los activos de forma numérica.
- Conclusión y período de eficacia propuesto el que debe ser acorde a los resultados.

\*Dependiendo de las condiciones de almacenamiento utilizadas en cada tipo de estudio y el tipo de formulación.

### **e) Características a evaluar:**

- Físicas: Aspecto tales como color, olor, forma cuando corresponda; densidad; pH; viscosidad; tamaño de partícula; test de fuga en el caso de aerosoles; entre otros.
- Químicas: Valoración o cuantificación del o los principios activos.
- Envase: Se debe realizar un análisis visual del envase, de acuerdo a las características de éste, como son color, forma, dureza, entre otros.

#### f) Frecuencia de análisis:

La frecuencia de muestreo y análisis debe permitir establecer el comportamiento de la estabilidad durante el período de eficacia propuesto.

- Para un Estudio de Estabilidad a Tiempo Real, es suficiente una frecuencia de muestreo y análisis a los cero (0), tres (3), seis (6) y doce (12) meses durante el primer año, cada seis (6) meses durante el segundo año y una (1) vez al año, a partir del tercer año.
- Para un Estudio de Estabilidad Acelerado, es aceptable un mínimo de tres puntos, incluidos los efectuados a tiempo inicial, final y por lo menos una evaluación intermedia; a excepción de la condición de almacenamiento acelerado a 54°C por 14 días, en que se aceptará las determinaciones inicial y final del estudio.

### 3. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos de los análisis realizados a los productos deben ser:

- a) Análisis físicos:** Estos deben cumplir los parámetros señalados en las EPT, según lo declarado por el solicitante; por ejemplo: el aspecto de un producto debe mantener sus características originales como color, olor o forma hasta el final del período de prueba, de lo contrario, si el producto pierde sus propiedades originales, este no cumplirá con éste parámetro, afectando la calidad del producto.  
La pérdida de propiedades físicas como cambios en el color, olor, forma o turbidez de un producto pueden ser indicadores de descomposición del producto.
- b) Análisis químicos:** Estos deben cumplir los parámetros señalados en las EPT, según lo declarado por el solicitante. Las valoraciones del o los activos, deben encontrarse dentro de un rango de  $\pm 10\%$  del valor teórico declarado, a excepción de que se haya declarado otro rango de aceptación, el cual no debe superar a un 25%, según lo señalado en la tabla contenida en el "Manual sobre Elaboración y Empleo de las Especificaciones de la FAO y de la OMS para Plaguicidas". Si los resultados de dichas valoraciones se escapan de los rangos establecidos, igualmente deben ser informados, para poder establecer el momento en que el producto comienza a ser inestable y/o a perder sus propiedades químicas.
- c) Análisis del envase:** Estos deben cumplir los parámetros señalados en las EPT, según lo declarado por el solicitante; ya que la pérdida de propiedades como por ejemplo, dureza del material o fatiga de éste o de las tapas, influirá en la calidad del producto e incluso puede causar la descomposición de éste, o el derrame del producto, para el caso de los líquidos.

De los tres puntos anteriores, se puede concluir sobre la estabilidad del producto y por tanto el período de eficacia de éste.

Si alguno de estos puntos no cumple, quiere decir que tal vez no se eligieron las condiciones adecuadas para el estudio, o que el material del envase o las tapas de éste no son adecuadas para el tipo de producto, o simplemente que el producto es inestable y no puede ser sometido a altas temperaturas, en el caso de estudios acelerados. Por ello es importante como se señaló en el punto 1 (Diseño y protocolo) de la presente guía, elegir las condiciones adecuadas para el estudio, dependiendo de la naturaleza de cada producto.

**a. BIBLIOGRAFÍA:**

- Manual de Elaboración y Empleo de las Especificaciones de la FAO y de la OMS para Plaguicidas.
- Ministerio de Salud, 2005. Decreto Supremo N° 157/2005 "Reglamento de Plaguicidas de Uso Sanitario y Doméstico" 25 pp. <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=262263>, fecha de acceso 28 de junio del 2013.
- Ministerio de Agricultura, Servicio Agrícola y Ganadero (SAG); "Guía para la Realización y Presentación de Estudios de Estabilidad de Productos Farmacológicos de Uso Veterinario", [www.sag.cl/sites/default/files/guia\\_estabilidad.pdf](http://www.sag.cl/sites/default/files/guia_estabilidad.pdf); fecha de acceso 28/06/2013
- Ministerio de Salud, Instituto de Salud Pública de Chile, "Guía para la Realización y Presentación de Estudios de Estabilidad de Productos Farmacéuticos en Chile", [http://www.ispch.cl/sites/default/files/decreto\\_exento\\_29.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/decreto_exento_29.pdf); fecha de acceso 02/07/2013.
- Metodología Cipac MT46.3 Procedimiento para Almacenamiento Acelerado.
- Ministerio de Salud de Cuba, "Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos"; [http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Reg/Reg\\_23-00.pdf](http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/LicProd/1992-2000/Reg/Reg_23-00.pdf); fecha de acceso 02/07/2013
- FAO, OMS, Manual de Elaboración y Empleo de las Especificaciones de la FAO y de la OMS para Plaguicidas.
- Murashov, V. & Howard, J. 2011, *Nanotechnology standards*, Springer Science & Business Media, pág. 189