

ДИРЕКТИВА 96/46/ЕО НА КОМИСИЯТА

от 16 юли 1996 година

**за изменение на Директива на Съвета 91/414/ЕИО относно пускането
фитофармацевтични продукти на пазара**

КОМИСИЯТА НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ ОБЩНОСТИ,

като взе предвид Договора за създаването на Европейската общност,

като взе предвид Директива 91/414/ЕИО на Съвета от 15 юли 1991 г. относно пускането на продукти за растителна защита на пазара⁽¹⁾, последно изменена с Директива 96/12/ЕО на Комисията⁽²⁾, и по-специално член 18, параграф 2,

като има предвид, че приложения II и III към Директива 91/414/ЕИО за определяне на изискванията за подаване на досиетата за включване на активна субстанция в приложение I и изискванията за подаване на досието за разрешаване на продукт за растителна защита;

като има предвид, че в приложения II и III е необходимо да се предоставят, с възможно най-голяма точност, методически указания на заявителите относно всички детайли по изискваната информация, по-специално обстоятелствата, условията и техническите протоколи, според които трябва да се генерират някои данни; като има предвид, че тези разпоредби трябва да се въведат във възможно най-кратък срок, с оглед на това заявителите да могат да ги използват при подготовката на своите досиета;

като има предвид, че, понастоящем, е възможно да се въведат повече детайли относно изискванията за данните, свързани с аналитичните методи за активните субстанции, предвидени в раздел 4 на част А на приложение II;

като има предвид, че също е възможно, понастоящем, да се въведат повече детайли относно изискванията за данните, свързани с аналитичните методи за продукти за растителна защита, предвидени в раздел 5 на част А на приложение III;

като има предвид, че мерките, предвидени в настоящата директива, са в съответствие със становището на Постоянния комитет за растителна защита,

ПРИЕ НАСТОЯЩАТА ДИРЕКТИВА:

Член I

Директива 91/414/ЕИО се изменя, както следва:

1. В приложение II, част А точка 4 „Аналитични методи” се заменя с приложението към настоящата директива;

⁽¹⁾ ОВ L 230, 19. 8. 1991 г., стр. 1.

⁽²⁾ ОВ L 65, 15. 3. 1996 г., стр. 20.

2. В приложение III, част А точка 5 „Аналитични методи” се заменя с приложение II към настоящата директива.

Член 2

Държавите-членки, най-късно до 30 април 1997 г., въвеждат в сила необходимите закони, подзаконови и административни разпоредби за спазване на настоящата директива. Те незабавно уведомяват за това Комисията. Когато държавите-членки приемат тези разпоредби, последните съдържат позоваване на настоящата директива и се придружават от такова позоваване в момента на тяхното официално публикуване. Условието и редът за това позоваване се определят от държавите-членки.

Член 3

Настоящата директива влиза в сила на 1 май 1996 г.

Член 4

Адресати на настоящата директива са държавите-членки.

Съставено в Брюксел на 16 юли 1996 година.

За Комисията:

Franz FISCHLER

Член на Комисията

ПРИЛОЖЕНИЕ I

„4. АНАЛИТИЧНИ МЕТОДИ

Въведение

Разпоредбите на настоящата точка обхващат само аналитичните методи, изисквани за целите на следрегистрационния контрол и проследяване.

За аналитичните методи, използвани за генериране на данни, както се предвижда от настоящата директива, или за други цели, заявителят е длъжен да представи обосновка на използваните методи; при необходимост, за подобни методи ще се разработят отделни насоки на базата на същите изисквания, които са определени за методите, използвани за целите на следрегистрационния контрол и проследяването.

Необходимо е да се представят технически описания на методите, включващи подробни данни за използваното оборудване, материали и условия.

Доколкото това е практически възможно, тези методи трябва да използват най-елементарните подходи, да изискват минимални разходи и да се реализират посредством общодостъпно оборудване.

За настоящия раздел се прилагат следните определения:

Примеси	Всеки компонент, различен от чистата активна субстанция, съдържащ се в техническата активна субстанция (в това число неактивните изомери), произхождащ от производствения процес или получен вследствие на процесите на разграждане по време на съхранението.
Характерни примеси	Примеси, които предизвикват токсикологични и/или екотоксикологични или екологични проблеми.
Значими примеси	примеси със съдържание ≥ 1 г/кг в техническата активна субстанция.
Метаболити	Метаболитите включват продукти, получени от химически разграждане или реакция на активната субстанция.
Характерни метаболити	Метаболити, предизвикващи токсикологични и/или екотоксикологични или екологични проблеми.

При поискване, трябва да се представят следните проби:

- (i) аналитични нормативи за чистата активна субстанция;
- (ii) проби от техническата активна субстанция;
- (iii) аналитични нормативи на релевантни метаболити и всички други компоненти, включени в определението на остатъчното вещество;

(iv) ако има достъпни такива, проби от еталонни субстанции за съответните примеси.

4.1. Методи за анализ на техническата активна субстанция

За настоящата точка се отнасят следните определения:

(i) *Специфичност*

Специфичността е способността на метода да прави разграничение между измерваното аналитична субстанция, обект на анализ, и останалите субстанции.

(ii) *Линеарност*

Линеарността е способността на метода, в рамките на определен обхват, да получи приемлива линеарна корелация между резултатите и концентрацията на анализираното вещество в пробите.

(iii) *Точност*

Точността е степента, в която установената стойност на анализираното вещество в пробата съответства на възприетата референциална стойност (например ISO 5725).

(iv) *Прецизност*

Прецизността е степента на съгласуваност между резултатите от независимите изследвания, получени при предписаните условия.

Повторяемост: прецизност, получена при предписаните условия, т.е. условия, при които се получават резултати от независими изследвания посредством един и същи метод от идентичен изследван материал в една и съща лаборатория от едно и също лице при използване на едно и също оборудване в кратки времеви интервали.

За техническата активна субстанция не се изисква възпроизводимост (за дефиниция на възпроизводимостта виж ISO 5725).

4.1.1. Необходимо е да се регламентират подробно определени методи за определянето на съдържанието на чиста активна субстанция в техническата активна субстанция, както е посочено в досието, съпътстващо заявката за включване в приложение I към Директива 91/414/ЕИО. Необходимо е да се докладва приложимостта на съществуващите методи на СІРАС*.

4.1.2. Необходимо е нормативно да се предвидят и методи за детекция съдържанието на значими и/или релевантни примеси и добавки (например стабилизатори) в техническата активна субстанция.

4.1.3. Специфичност, линеарност, точност и повторяемост.

* Collaborative International Pesticides Analytical Council – Съвместен международен аналитичен съвет за пестициди

4.1.3.1. Спецификата на предлаганите методи трябва да се демонстрира и докладва. В допълнение към това е необходимо да се установи степента на влияние на други вещества, присъстващи в техническата активна субстанция, както то се произвежда (например изомери, примеси или добавки).

Макар че интерференциите, дължащи се на други компоненти, могат да бъдат определени като систематични грешки при оценяване точността на предлаганите методи за детекция съдържанието на чиста активна субстанция в техническата активна субстанция, е необходимо да се представи обяснение за всички интерференции, обуславящи отклонения над ± 3 % от общото установено количество. При методите за детекция на примесите, степента на интерференции трябва също да се определи.

4.1.3.2. Необходимо е линейността на прилаганите методи в определен обхват да се установи и докладва. За детекцията на чистата активна субстанция, калибровъчният обхват трябва да разширява (с минимум 20 %) най-високото и най-ниското номинално съдържание на анализираното вещество в съответните аналитични разтвори. За калибрирането, трябва да се извърши двойно измерване най-малко с три различни концентрации или едно просто измерване на пет концентрации. Представените доклади трябва да включват уравнението на калибровъчната крива и корелационния коефициент, както и представителна и правилно обозначена документация от анализа, например хроматограми.

4.1.3.3. Критерият за точност се изисква за дозировката на чиста активна субстанция и значителни и/или релевантни примеси в техническата активна субстанция.

4.1.3.4. За да се спази принципът на повторемостта при дозировката на чиста активна субстанция, е необходимо да се извършат минимум пет теста за детекция. Необходимо е да се докладва относителното стандартно отклонение (% RSD - Relative Standard Deviation). Страничните вещества, регистрирани посредством съответния метод (например, тестът на Диксънс или тестът на Гръбс), могат да се пренебрегнат. Пренебрегването на страничните вещества трябва изрично да бъде посочено. Необходимо е да се направи опит да се обясни наличието на отделните странични вещества.

4.2. Методи за детекция на остатъчните вещества

Тези методи трябва да способстват за детекция на активната субстанция и/или съответните метаболити. За всеки метод и за всяка съответна представителна матрица, специфичността, прецизността, величината на аналитичния добив и лимита на детекцията трябва експериментално да се установят и посочат.

По принцип, предлаганите методи за детекция на остатъчни вещества трябва да позволяват детекция на множество остатъчни вещества; един стандартен многокомпонентен метод трябва да се оцени и докладва от гледна точка на неговата способност за детекция на съответните остатъчни вещества. Ако тези методи за детекция на остатъчни вещества не са многокомпонентни или са несъвместими с многокомпонентните методи, трябва да се предложи алтернативен метод. Ако това изискване доведе до прекалено голям брой

методи за отделни съединения, може да се използва „методът на общата характеристична молекулна част”.

За настоящия раздел се прилагат следните определения:

(i) *Специфичност*

Специфичността е способността на метода да разграничава измерваното вещество, което е обект на анализ, от останалите вещества.

(ii) *Прецизност*

Прецизността е степента на съгласуваност между резултатите от независимите изследвания, получени при определените условия.

Повторяемостта е прецизността, получена при повторяеми условия, т.е. условия, при които се получават резултати от независими изследвания посредством един и същи метод от идентичен тестови материал в една и съща лаборатория от едно и също лице при използване на едно и също оборудване в кратки времеви интервали.

Възпроизводимост: тъй като дефиницията на възпроизводимостта в съответните публикации (например в ISO 5725) по принцип не се прилага при методи за анализ на остатъчни вещества, възпроизводимостта в контекста на настоящата директива се определя като валидиране на повторяемостта на аналитичния добив, от представителни матрици и на представителни равнища, от най-малко една лаборатория, независима от тази, която първоначално е валидирала изследването (тази независима лаборатория може да е разположена в същата фирма) (валидиране от независима лаборатория).

(iii) *Аналитичен добив*

Процентът от количеството активна субстанция или съответния метаболит, които първоначално се добавят към пробата от съответната матрица, която не съдържа подлежащи на детекция равнища от изследваното вещество.

(iv) *Лимит на детекцията*

Лимитът на детекцията (често наричан лимит на количественото представяне) се определя като най-ниската концентрация, която се подлага на тестване, при която концентрация се получава приемлив среден аналитичен добив (обикновено от 70 до 110 % с относително стандартно отклонение с препоръчителна стойност от ≤ 20 %; в някои обосновани случаи могат да се приемат по-ниски или по-високи равнища на средния аналитичен добив, както и по-високи стандартни отклонения).

4.2.1. Остатъчни количества във и/или върху растения, растителни продукти, хранителни продукти (от растителен и животински произход), фуражи

Предлаганите методи трябва да бъдат подходящи за определянето на всички компоненти, включени в определението на остатъчното вещество, предложено

съобразно разпоредбите на Раздел 6, точки 6.1. и 6.2., което да позволи на държавите-членки да определят съответствието с възприетите максимално допустими концентрации (МДК) или да установят подлежащите на изхвърляне остатъчни вещества.

Спецификата на предлаганите методи трябва да дава възможност да се определят всички компоненти, включени в определението на остатъчното вещество, като, ако е целесъобразно, се използва допълнителен метод за потвърждение.

Повторяемостта трябва да се установи и докладва. Дублиращите порции за анализ могат да се подготвят от обща третирана проба, съдържаща въведени остатъчни вещества. Като алтернатива дублиращите порции за анализ могат да се подготвят от обща нетретирана проба, като аликвотните части се замърсят до необходимото равнище (равнища).

Резултатите от независимото лабораторно валидиране трябва да се докладват. Лимитът на детекция, включително индивидуалния и средния аналитичен добив, трябва да се установят и отчетат. Общото относително стандартно отклонение, както и относителното стандартно отклонение за всяко ниво на замърсяване трябва да се установят експериментално и да се докладват.

4.2.2. Остатъчни количества в почвата

Необходимо е да се представят методи за анализ на почвата за съдържание на изходни съединения и/или съответните метаболити.

Спецификата на методите трябва да дава възможност да се установи изходното съединение и/или съответните метаболити, като се използва допълнителен метод за потвърждение, ако това е целесъобразно.

Необходимо е да се установят и докладват повторяемостта, средния аналитичен добив и лимита на детекцията, включително индивидуалния и средния аналитичен добив. Общото относително стандартно отклонение, както и относителното стандартно отклонение за всяко равнище на замърсяване, трябва да се установят експериментално и да се докладват.

Предлаганият лимит на детекция не трябва да надхвърля концентрацията, която предизвиква загриженост с оглед въздействието върху нецелевидни организми, или с оглед евентуалното фитотоксично въздействие. Обикновено предлагания лимит на детекция не трябва да надхвърля 0,05 мг/кг.

4.2.3. Остатъчни количества във водата (в това число питейните води, подземните води и повърхностните води)

Необходимо е да се представят методи за анализ на водата за наличието на изходни съединения и/или съответните метаболити.

Спецификата на предлаганите методи трябва да води до детекцията на изходното съединение и/или съответните метаболити, като се използва допълнителен метод за потвърждение, ако това е целесъобразно.

Необходимо е да се установят и докладват повторемостта, средния аналитичен добив и лимита на детекция, включително индивидуалния и средния аналитичен добив. Общото относително стандартно отклонение, както и относителното стандартно отклонение за всяко ниво на замърсяване, трябва експериментално да се установят и докладват.

За питейната вода предлагания лимит за детекция не трябва да надхвърля 0,1 мкг/л. За повърхностните води предлаганият лимит на детекция не трябва да надхвърля концентрация, която оказва неприемливо според изискванията на приложение VI въздействие върху нецелевите организми.

4.2.4. Остатъчни количества във въздуха

Необходимо е да се представят методи за анализ на въздуха за съдържащи се активни субстанции и/или съответните метаболити, образувани по време на приложението на веществото или непосредствено след него, освен ако може да се докаже, че няма вероятност боравещите с него, работниците или други намиращи се в непосредствена близост лица да бъдат изложени на неговото въздействие.

Спецификата на методите трябва да води до детекцията на изходното съединение и/или на съответните метаболити, като се използва допълнителен метод за потвърждение, ако това е целесъобразно.

Необходимо е да се установят и докладват повторемостта, средния аналитичен добив и лимита на детекцията, включително индивидуалния и средния аналитичен добив. Общото относително стандартно отклонение, както и относителното стандартно отклонение за всяко равнище на замърсяване трябва да се установят експериментално и да се докладват.

Предлаганият лимит на детекция трябва да е съобразен със съответните пределни стойности от гледна точка на човешкото здраве или съответните степени на експозиция спрямо въздействието на веществото.

4.2.5. Остатъчни вещества в секретите и тъканите

Ако дадена активна субстанция се определя като токсична или високо токсична, за нейния анализ трябва да се предложат подходящите аналитични методи.

Спецификата на предлаганите методи трябва да води до детекцията на изходното съединение и/или съответните метаболити, като се използва допълнителен метод за потвърждение, ако това е целесъобразно.

Необходимо е да се установят и докладват повторемостта, аналитичния добив и лимита на детекцията, включително индивидуалния и средния аналитичен добив. Общото относително стандартно отклонение, както и относителното

стандартно отклонение за всяко равнище на замърсяване, трябва да се установят експериментално и да се докладват.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

„5. АНАЛИТИЧНИ МЕТОДИ

Въведение

Разпоредбите на настоящия раздел обхващат предимно аналитичните методи, изисквани за следрегистрационния контрол и проследяване.

За аналитичните методи, използвани за генериране на данни, както се предвижда от настоящата директива, или за други цели, заявителят е длъжен да представи обосновка на използваните методи; ако това е целесъобразно, за подобни методи ще се разработят отделни насоки на базата на същите изисквания, които са определени за методите, използвани за целите на следрегистрационния контрол и проследяването.

Необходимо е да се представят технически описания на методите, включващи подробни данни за използваното оборудване, материали и условия.

Доколкото това е практически възможно, тези методи трябва да използват най-елементарните подходи, да изискват минимални разходи и да се реализират посредством общодостъпно оборудване.

За настоящия раздел се отнася следното:

Примеси	Всеки компонент, различен от чистата активна субстанция, съдържаща се в техническата активна субстанция (в това число неактивните изомери), произхождащ от производствения процес или получен вследствие на процесите на разграждане по време на съхранението.
Характерни примеси	Примеси, които предизвикват токсикологични и/или екотоксикологични или екологични проблеми.
Метаболити	Метаболитите включват продукти, получени от химическо разграждане или реакция на активната субстанция.
Характерни метаболити	Метаболити, предизвикващи токсикологични и/или екотоксикологични или екологични проблеми.

При поискване, трябва да се представят следните проби:

- (i) проби от препаратата
- (ii) аналитични нормативи за чистото активно вещество;
- (iii) проби от техническата активна субстанция;

(iv) аналитични нормативи на характерни метаболити и всички други компоненти, включени в дефиницията на остатъчното вещество;

(v) ако има достъпни такива, проби от еталонни субстанции за съответните примеси.

За съответните дефиниции, виж приложение II, Раздел 4, точки 4.1 и 4.2.

5.1. Методи за анализ на препаратa

5.1.1. За определяне на активната субстанция в препаратa, следва да се регламентират методи, които да се представят и опишат в пълната им цялост. Ако в препаратa се съдържа повече от една активна субстанция, е необходимо да се предложи метод, който е в състояние да определи всяко субстанция в присъствието на останалите. Ако не бъде предложен комбиниран метод трябва да се посочат техническите основания за това. Трябва да се докладва приложимостта на съществуващите методи на Съвместния международен аналитичен съвет за пестициди (CIPAC).

5.1.2. Необходимо е да се регламентират и методи за детекцията на съответните примеси в препаратa, ако съставът на препаратa е такъв, че на базата на теоретически съображения може да се очаква формирането на подобни примеси в процеса на производство или вследствие разграждане по време на съхранение.

По целесъобразност, е необходимо да се представят методи за определяне на компонентите на формулацията или техни подкомпоненти.

5.1.3. Специфичност, линеарност, точност и повторяемост.

5.1.3.1. Спецификата на предлаганите методи трябва да се демонстрира и докладва. В допълнение, следва да се установи степента на интерференция на други налични в препаратa субстанции.

Макар че интерференциите, дължащи се на други компоненти, могат да бъдат определени като систематични грешки при оценяване точността на предлаганите методи, необходимо е да се представи обяснение за всички интерференции, обуславящи отклонения над ± 3 % от общото установено количество.

5.1.3.2. Необходимо е линеарността на прилаганите методи в определен обхват да се установи и докладва. Калибровъчният обхват трябва да надхвърля (с най-малко 20 %) най-високото и най-ниското номинално съдържание на анализираната субстанция в съответните аналитични разтвори на препаратa. За калибрирането, трябва да се извърши двойно измерване най-малко с три различни концентрации или едно просто измерване на пет концентрации. Представените протоколи трябва да включват уравнението на калибровъчната крива и корелационния коефициент, както и представителна и правилно обозначена документация от анализа, например хроматограми.

5.1.3.3. Точност обикновено се изисква единствено за методите за определяне съдържанието на чиста активна субстанция и характерните примеси в препаратите.

5.1.3.4. За да се спазва принципът на повторемостта, е необходимо да се извършат най-малко пет дозирувания. Необходимо е да се докладва относителното стандартно отклонение (% RSD - Relative Standard Deviation). Извънредните стойности, регистрирани посредством съответния метод (например, теста на Диксънс или теста на Гръбс), могат да се пренебрегнат. Пренебрегването на извънредни стойности трябва изрично да бъде посочено. Необходимо е да се направи опит да се обясни наличието на отделните извънредни стойности.

5.2. Аналитични методи за детекция на остатъчните вещества

Необходимо е да се представят аналитични методи за определянето на остатъчните вещества, освен ако се докаже, че могат да се приложат методите, вече представени съобразно изискванията на приложение II, раздел 4, точка 4.2. Прилагат се разпоредбите, предвидени в приложение II, раздел 4, точка 4.2.”