

**DIRETTIVA 96/46/CE DELLA COMMISSIONE**

del 16 luglio 1996

**che modifica la direttiva 91/414/CEE del Consiglio relativa all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari**

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

vista la direttiva 91/414/CEE del Consiglio, del 15 luglio 1991, relativa all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari <sup>(1)</sup>, modificata da ultimo dalla direttiva 96/12/CE della Commissione <sup>(2)</sup>, in particolare l'articolo 18, paragrafo 2,

considerando che gli allegati II e III della direttiva 91/414/CEE prevedono i requisiti del fascicolo che i richiedenti devono presentare per l'inclusione di una sostanza attiva nell'allegato I e, rispettivamente, per l'autorizzazione di un prodotto fitosanitario;

considerando che è necessario indicare negli allegati II e III, nel modo più preciso possibile, i dettagli circa le informazioni che i richiedenti devono presentare, quali le circostanze, le condizioni e i protocolli tecnici in base ai quali devono essere ottenuti determinati dati; che è opportuno adottare tali disposizioni quanto prima per permettere ai richiedenti di inserire tali indicazioni nei loro fascicoli;

considerando che attualmente è possibile introdurre maggiori dettagli riguardo ai metodi analitici della sostanza attiva di cui all'allegato II, parte A, punto 4;

considerando che è inoltre attualmente possibile introdurre maggiori dettagli riguardo ai metodi analitici del prodotto fitosanitario di cui all'allegato III, parte A, punto 5;

considerando che le misure previste dalla presente direttiva sono conformi al parere del comitato fitosanitario permanente,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DECISIONE:

*Articolo 1*

La direttiva 91/414/CEE è modificata come segue:

- 1) Nell'allegato II, parte A, il punto «4. Metodi analitici» è sostituito dal testo di cui all'allegato I della presente direttiva.
- 2) Nell'allegato III, parte A, il punto «5. Metodi analitici» è sostituito dal testo di cui all'allegato II della presente direttiva.

*Articolo 2*

Gli Stati membri mettono in vigore le disposizioni legislative, regolamentari e amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva entro il 30 aprile 1997. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate da un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono decise dagli Stati membri.

*Articolo 3*

La presente direttiva entra in vigore il 1° maggio 1996.

*Articolo 4*

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il 16 luglio 1996.

*Per la Commissione*

Franz FISCHLER

*Membro della Commissione*

<sup>(1)</sup> GU n. L 230 del 19. 8. 1991, pag. 1.

<sup>(2)</sup> GU n. L 65 del 15. 3. 1996, pag. 20.

## ALLEGATO I

## 4. METODI ANALITICI

## Introduzione

Il presente capitolo verte esclusivamente sui metodi analitici richiesti per il controllo post-registrazione e per la sorveglianza.

Per i metodi analitici impiegati ai fini dell'elaborazione di dati, in conformità della presente direttiva, o per altri scopi, il richiedente deve giustificare il metodo utilizzato; se necessario, verranno messe a punto apposite istruzioni per questo tipo di metodi, sulla base degli stessi requisiti prescritti per i metodi impiegati a fini di controllo post-registrazione e di sorveglianza.

Devono essere fornite descrizioni di metodi comprendenti informazioni particolareggiate sulle attrezzature e i materiali utilizzati e le condizioni necessarie.

Ove possibile, questi metodi devono essere semplici, economici e basati sull'impiego di apparecchiature comunemente disponibili.

Ai fini del presente capitolo si applicano le seguenti definizioni:

Impurezze:	qualsiasi componente diverso dalla sostanza attiva pura presente nella sostanza attiva prodotta (compresi gli isomeri inattivi) risultante dal procedimento di fabbricazione o dalla degradazione durante la conservazione.
Impurezze rilevanti:	impurezze aventi rilevanza tossicologica e/o ecotossicologica o ambientale.
Impurezze significative:	impurezze contenute nella sostanza attiva prodotta in ragione di $\geq 1$ g/kg.
Metaboliti:	metaboliti, compresi i prodotti risultanti dalla degradazione o dalla reazione della sostanza attiva.
Metaboliti rilevanti:	metaboliti aventi rilevanza tossicologica e/o ecotossicologica o ambientale.

Devono essere forniti, su richiesta i seguenti campioni:

- i) norme di analisi della sostanza attiva pura;
- ii) campioni della sostanza attiva prodotta;
- iii) norme di analisi dei metaboliti rilevanti e/o di altri componenti compresi nella definizione di residuo;
- iv) se disponibili, campioni delle sostanze di riferimento delle impurezze rilevanti.

## 4.1. Metodi per l'analisi della sostanza attiva prodotta

Si applicano in merito le seguenti definizioni:

i) *Specificità*

La specificità e la capacità di un metodo di distinguere dalle altre la sostanza oggetto dell'analisi.

ii) *Linearità*

Per linearità si intende la capacità del metodo, in una data gamma, di ottenere una correlazione lineare accettabile tra i risultati e la concentrazione della sostanza da analizzare nei campioni.

iii) *Accuratezza*

L'accuratezza di un metodo è il grado in cui il valore determinato della sostanza da analizzare in un campione corrisponde al valore di riferimento accettato (per esempio in riferimento a ISO 5725).

iv) *Precisione*

La precisione è la concordanza tra risultati di prove indipendenti ottenuti nelle condizioni prescritte.

Ripetibilità: precisione in condizioni di ripetibilità, cioè in condizioni in cui i risultati di prove indipendenti sono ottenuti con lo stesso metodo su materiale di prova identico, nello stesso laboratorio, dallo stesso operatore con la stessa attrezzatura in brevi intervalli di tempo.

La riproducibilità non è richiesta per la sostanza attiva prodotta (per la definizione di riproducibilità vedi ISO 5725).

- 4.1.1. Devono essere forniti e descritti per intero i metodi per la determinazione della sostanza attiva pura nella sostanza attiva prodotta, conformemente alla specifica presentata a corredo della domanda di inclusione nell'allegato I della direttiva 91/414/CEE. Deve essere segnalata l'applicabilità di metodi CIPAC esistenti.
- 4.1.2. Devono essere indicati anche i metodi per la determinazione, nella sostanza attiva prodotta, di impurezze significative e/o rilevanti e di additivi (per esempio agenti stabilizzanti).
- 4.1.3. Specificità, linearità, accuratezza e ripetibilità
- 4.1.3.1. Deve essere dimostrata e indicata la specificità dei metodi presentati. Dev'essere inoltre determinato il grado d'interferenza di altre sostanze presenti nella sostanza attiva prodotta (per esempio isomeri, impurezze o additivi).

Mentre le interferenze dovute ad altre componenti possono essere identificate come errori sistematici nella valutazione dell'accuratezza dei metodi proposti per la determinazione della sostanza attiva pura nella sostanza attiva prodotta, si deve fornire una spiegazione per ogni eventuale interferenza riscontrata che contribuisca per più del 3 % alla quantità totale determinata.

Il grado di interferenza deve essere calcolato anche per i metodi di determinazione delle impurezze.

- 4.1.3.2. Deve essere determinata e indicata la linearità dei metodi proposti su una gamma adeguata. Per la determinazione della sostanza attiva pura, la gamma della calibrazione deve estendere (di almeno il 20 %) il tenore nominale più elevato e più basso della sostanza da analizzare nelle soluzioni analitiche pertinenti. Le doppie calibrazioni devono essere effettuate in 3 o più concentrazioni. Alternativamente, sono accettabili 5 concentrazioni, ciascuna come misura unica. Le relazioni presentate devono includere l'equazione della linea di calibrazione ed il coefficiente di correlazione, nonché la documentazione dell'analisi rappresentativa e correttamente etichettata, per esempio i cromatogrammi.
- 4.1.3.3. L'accuratezza è richiesta per i metodi di determinazione della sostanza attiva pura e delle impurezze significative e/o rilevanti nella sostanza attiva prodotta.
- 4.1.3.4. Per la ripetibilità nella determinazione della sostanza attiva pura, in linea di massima occorre un minimo di 5 determinazioni. Deve essere indicata la deviazione standard relativa (% RSD). I valori fuori scala identificati per mezzo di un metodo appropriato (per esempio Dixon o Grubbs) possono essere eliminati. L'eliminazione dei valori fuori scala deve essere chiaramente indicata. Si tenterà di spiegare perché si sono verificati singoli valori fuori scala.

4.2. **Metodi per la determinazione dei residui**

I metodi devono essere atti a determinare la sostanza attiva e/o i metaboliti rilevanti. Per ogni metodo e per ogni matrice rappresentativa, si devono determinare in via sperimentale e indicare la specificità, la precisione, il recupero ed il limite di determinazione.

In linea di massima, i metodi proposti per la determinazione dei residui dovrebbero essere metodi multiresiduo. Un metodo multiresiduo standard deve essere valutato e indicato come idoneo alla determinazione dei residui. Se i metodi proposti non sono metodi multiresiduo, o non sono compatibili con tali metodi, dovrà essere proposto un metodo alternativo. Qualora ne consegua un eccesso di metodi per i singoli composti, potrà essere accettato un "metodo medio comune".

Ai fini di questo capitolo si applicano le seguenti definizioni:

i) *Specificità*

La specificità è la capacità di un metodo di distinguere la sostanza oggetto dell'analisi misurata da altre sostanze.

ii) *Precisione*

La precisione è la concordanza tra risultati di prove indipendenti ottenuti nelle condizioni prescritte.

Ripetibilità: precisione in condizioni di ripetibilità, cioè in condizioni in cui i risultati di prove indipendenti sono ottenuti con lo stesso metodo su materiale di prova identico, nello stesso laboratorio, dallo stesso operatore con la stessa attrezzatura in brevi intervalli di tempo.

Riproducibilità: poiché la riproducibilità, quale definita nelle pubblicazioni pertinenti (per esempio in ISO 5725) non è applicabile ai metodi per la determinazione dei residui, la riproducibilità nel contesto della presente direttiva implica una convalida della ripetibilità del recupero, da matrici rappresentative e a livelli rappresentativi, da parte di almeno un laboratorio indipendente da quello che aveva convalidato inizialmente lo studio (questo laboratorio indipendente può tuttavia appartenere alla stessa società) (convalida indipendente in laboratorio).

iii) *Recupero*

Per recupero si intende la percentuale di sostanza attiva o di metabolita rilevante originariamente aggiunta ad un campione della matrice appropriata, che non contenga un livello misurabile della sostanza da analizzare.

iv) *Limite di determinazione*

Il limite di determinazione (spesso designato come limite di quantificazione) è la minima concentrazione di sostanza da analizzare alla quale si ha un recupero medio accettabile (normalmente il 70-110 % con una deviazione standard relativa preferibilmente del  $\leq 20$  %. In certi casi giustificati possono essere accettati tassi di recupero medi inferiori o superiori nonché una deviazione standard relativa più elevata).

## 4.2.1. Residui nei o sui vegetali, prodotti vegetali, prodotti alimentari (di origine vegetale e animale), alimenti per animali

I metodi presentati devono essere idonei alla determinazione di tutti i componenti che rientrano nella definizione di residuo presentata conformemente al punto 6, paragrafi 6.1 e 6.2, affinché gli Stati membri possano accertare il rispetto dei LRM stabiliti o determinare i residui eliminabili.

La specificità dei metodi deve permettere di determinare tutti i componenti che rientrano nella definizione di residuo, se necessario con un metodo di conferma supplementare.

La ripetibilità deve essere determinata e indicata. Le porzioni analitiche identiche per la prova possono essere preparate in base ad un campione comune trattato sul terreno, contenente i residui riscontrati. In via alternativa, le porzioni analitiche identiche possono essere preparate in base ad un campione comune non trattato, con aliquote arricchite nella misura richiesta.

Devono essere indicati i risultati di una convalida ad opera di un laboratorio indipendente.

Il limite di determinazione, compreso il recupero individuale e medio, deve essere determinato e indicato. La deviazione standard relativa globale, come pure la deviazione standard relativa per ogni livello di arricchimento devono essere determinate in via sperimentale e riferite.

## 4.2.2. Residui nel suolo

Devono essere presentati i metodi di analisi del suolo per il composto originario e/o i metaboliti rilevanti.

La specificità dei metodi deve permettere di determinare il composto originario e/o i metaboliti rilevanti, se necessario con un metodo di conferma supplementare.

La ripetibilità, il recupero ed il limite di determinazione, compresi il recupero individuale e quello medio, devono essere determinati e indicati. La deviazione standard relativa globale, come pure la deviazione standard relativa per ogni livello di arricchimento devono essere determinate in via sperimentale e riferite.

Il limite di determinazione proposto non deve superare una concentrazione allarmante in caso di esposizione di organismi non bersaglio o per eventuali effetti fitotossici. Di norma, il limite di determinazione non dovrebbe essere superiore a 0,05 mg/kg.

4.2.3. Residui nell'acqua (compresa l'acqua potabile, le acque sotterranee e le acque superficiali)

Devono essere presentati i metodi di analisi dell'acqua per il composto originario e/o i metaboliti rilevanti.

La specificità dei metodi deve permettere di determinare il composto originario e/o i metaboliti rilevanti, se necessario con un metodo di conferma supplementare.

La ripetibilità, il recupero ed il limite di determinazione, compresi il recupero individuale e quello medio, devono essere determinati e indicati. La deviazione standard relativa globale, come pure la deviazione standard relativa per ogni livello di arricchimento devono essere determinate in via sperimentale e riferite.

Il limite di determinazione proposto per l'acqua potabile non deve superare 0,1 µg/l. Per le acque superficiali, esso non deve superare una concentrazione i cui effetti sugli organismi non bersaglio siano considerati inaccettabili in base alle disposizioni dell'allegato VI.

4.2.4. Residui nell'aria

Devono essere indicati i metodi per la determinazione della sostanza attiva e/o dei metaboliti rilevanti, formati durante o poco dopo l'applicazione, nell'aria, a meno che non si possa dimostrare l'improbabilità dell'esposizione di operatori o altre persone presenti.

La specificità dei metodi deve permettere di determinare il composto originario e/o i metaboliti rilevanti, se necessario con un metodo di conferma supplementare.

La ripetibilità, il recupero ed il limite di determinazione, compresi il recupero individuale e quello medio, devono essere determinati e indicati. La deviazione standard relativa globale, come pure la deviazione standard relativa per ogni livello di arricchimento devono essere determinate in via sperimentale e riferite.

Il limite di determinazione proposto deve tenere conto dei valori limite basati su considerazioni sanitarie o del livello di esposizione pertinente.

4.2.5. Residui nei liquidi fisiologici e nei tessuti

Quando una sostanza attiva è classificata come tossica o molto tossica, si devono presentare metodi di analisi adatti.

La specificità dei metodi deve permettere di determinare il composto originario e/o i metaboliti rilevanti, se necessario con un metodo di conferma supplementare.

La ripetibilità, il recupero ed il limite di determinazione, compresi il recupero individuale e quello medio, devono essere determinati e indicati. La deviazione standard relativa globale, come pure la deviazione standard relativa per ogni livello di arricchimento devono essere determinate in via sperimentale e riferite.

---

*ALLEGATO II***5. METODI ANALITICI****Introduzione**

Il presente capitolo verte esclusivamente sui metodi analitici richiesti per il controllo post-registrazione e per la sorveglianza.

Per i metodi analitici impiegati ai fini dell'elaborazione di dati, in conformità della presente direttiva, o per altri scopi, il richiedente deve giustificare il metodo utilizzato; se necessario, verranno messe a punto apposite istruzioni per questo tipo di metodi, sulla base degli stessi requisiti prescritti per i metodi impiegati a fini di controllo post-registrazione e di sorveglianza.

Devono essere fornite descrizioni di metodi comprendenti informazioni particolareggiate sulle attrezzature e i materiali utilizzati e le condizioni necessarie.

Ove possibile, questi metodi devono essere semplici, economici e basati sull'impiego di apparecchiature comunemente disponibili.

Ai fini del presente capitolo si applicano le seguenti definizioni:

Impurezze:	qualsiasi componente diverso dalla sostanza attiva pura presente nella sostanza attiva prodotta (compresi gli isomeri inattivi) risultante dal procedimento di fabbricazione o dalla degradazione durante la conservazione.
Impurezze rilevanti:	impurezze aventi rilevanza tossicologica e/o ecotossicologica o ambientale.
Metaboliti:	i metaboliti comprendono i prodotti risultanti dalla degradazione o dalla reazione della sostanza attiva.
Metaboliti rilevanti:	metaboliti aventi rilevanza tossicologica e/o ecotossicologica o ambientale.

Devono essere forniti, su richiesta, i seguenti campioni:

- i) campioni della preparazione;
- ii) norme di analisi della sostanza attiva pura;
- iii) campioni della sostanza attiva prodotta;
- iv) norme di analisi dei metaboliti rilevanti e/o di altri componenti compresi nella definizione di residuo;
- v) se disponibili, campioni delle sostanze di riferimento delle impurezze rilevanti.

Per le definizioni vedi l'allegato II, paragrafo 4, punti 4.1 e 4.2.

**5.1. Metodi per l'analisi della preparazione**

5.1.1. Devono essere forniti e descritti per intero i metodi per la determinazione della sostanza attiva nella preparazione. Nel caso di preparazioni contenenti più di una sostanza attiva, dovrebbe essere fornito un metodo atto a determinare ciascuna di esse in presenza dell'altra. Se non è presentato un metodo combinato, devono esserne adottate le ragioni tecniche. Deve essere segnalata l'applicabilità di metodi CIPAC esistenti.

5.1.2. Devono essere indicati anche i metodi per la determinazione, nella preparazione, delle impurezze rilevanti, se la composizione della preparazione è tale che — sulla base di considerazioni teoriche — queste impurezze possono formarsi per effetto del procedimento di fabbricazione o di una degradazione durante la conservazione.

A richiesta, devono essere presentati i metodi per la determinazione dei formulanti o dei costituenti dei formulanti nella preparazione.

- 5.1.3. Specificità, linearità, accuratezza e ripetibilità
- 5.1.3.1. Deve essere dimostrata e indicata la specificità dei metodi presentati. Dev'essere inoltre determinato il grado d'interferenza di altre sostanze presenti nella preparazione.
- Mentre le interferenze dovute ad altre componenti possono essere identificate come errori sistematici nella valutazione dell'accuratezza dei metodi proposti, si deve fornire una spiegazione se un'interferenza riscontrata contribuisce per più del 3 % alla quantità totale determinata.
- 5.1.3.2. Deve essere determinata e indicata la linearità dei metodi proposti su una gamma adeguata. La gamma della calibrazione deve estendere (di almeno il 20 %) il tenore nominale più elevato e più basso della sostanza da analizzare nelle soluzioni analitiche pertinenti della preparazione. Le doppie calibrazioni devono essere effettuate in 3 o più concentrazioni. Alternativamente, sono accettabili 5 concentrazioni, ciascuna come misura unica. Le relazioni presentate devono includere l'equazione della linea di calibrazione ed il coefficiente di correlazione, nonché la documentazione dell'analisi rappresentativa e correttamente etichettata, per esempio i cromatogrammi.
- 5.1.3.3. L'accuratezza è generalmente richiesta soltanto per i metodi di determinazione della sostanza attiva pura e delle impurezze rilevanti nella preparazione.
- 5.1.3.4. Per la ripetibilità, in linea di massima occorre un minimo di 5 determinazioni. Deve essere indicata la deviazione standard relativa (% RSD). I valori fuori scala identificati per mezzo di un metodo appropriato (per esempio Dixon o Grubbs) possono essere eliminati. L'eliminazione dei valori fuori scala deve essere chiaramente indicata. Si tenterà di spiegare perché si sono verificati singoli valori fuori scala.

## 5.2. Metodi analitici per la determinazione dei residui

I metodi analitici per la determinazione dei residui devono essere presentati, a meno che non risulti giustificata l'applicazione dei metodi già presentati conformemente all'allegato II, paragrafo 4, punto 4.2.

Si applicano le stesse disposizioni dell'allegato II, punto 4, paragrafo 4.2.

---