



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit

Spezifikation von technischen Wirkstoffen für Pflanzenschutzmittel

Zusammenfassung

Dieses Dokument stellt die Zusammenhänge bei der Bewertung der Spezifikation eines technischen Wirkstoffs durch die prüfende Behörde dar und soll Antragstellern zur Vorbereitung von Anträgen dienen. Die Bewertung erfolgt

- bei der Genehmigung eines neuen Wirkstoffs in der EU-Wirkstoffprüfung
- bei der Änderung in der Produktion eines bereits genehmigten technischen Materials (Art. 38 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009)
- bei der vorläufigen Zulassung nach Art. 30 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009.

Dieses Dokument gilt für Spezifikationen, für deren Ableitung das BVL federführend ist.

Kontakt:

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Dienststelle Braunschweig
Bundesallee 51
38116 Braunschweig

Telefon: +49 30 18444-20001

E-Mail: 200@bvl.bund.de

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und rechtliche Grundlagen	4
2	Definitionen	5
3	Festsetzung von Spezifikationen	6
3.1	Bewertung der Mindestreinheit und des Verunreinigungsprofils.....	6
3.2	Bewertung der toxikologischen Relevanz von Verunreinigungen	8
3.3	Bewertung der ökotoxikologischen Relevanz von Verunreinigungen	10
4	Wesentliche Quellen	10

1 Einleitung und rechtliche Grundlagen

Dieses Dokument stellt die Zusammenhänge bei der Bewertung der Spezifikation eines technischen Wirkstoffs durch die prüfende Behörde dar und soll Antragstellern zur Vorbereitung von Anträgen dienen. Die Bewertung erfolgt

- bei der Genehmigung eines neuen Wirkstoffs in der EU-Wirkstoffprüfung
- bei der Änderung in der Produktion eines bereits genehmigten technischen Materials (Art. 38 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009)
- bei der vorläufigen Zulassung nach Art. 30 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009.

Dieses Dokument gilt für Spezifikationen, für deren Ableitung das BVL federführend ist.

Auf internationaler Ebene ist allgemein akzeptiert, dass die Spezifikation ein wichtiges Merkmal eines technischen Wirkstoffs darstellt. So ist es z. B. jedem Hersteller freigestellt, bei der FAO/WHO (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen / Weltgesundheitsorganisation) die Festsetzung einer Spezifikation für einen Wirkstoff zu beantragen. Diese FAO/WHO-Spezifikation dient hauptsächlich folgenden Zielen: als Qualitätsmerkmal beim Handel auf dem weltweiten Markt, der Überwachung der Qualität von zugelassenen Pflanzenschutzmitteln durch die zuständigen Behörden und dem Risikomanagement. Gerade der Aspekt der Feststellung einer bestimmten Qualität eines technischen Wirkstoffs spielt in vielen Bereichen des Verkehrs mit Pflanzenschutzmitteln eine wichtige Rolle.

Die Notwendigkeit einer Spezifikation für technische Wirkstoffe, die in Pflanzenschutzmitteln eingesetzt werden sollen, leitet sich aus Artikel 1 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 [1] ab, in welchem dem Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier und der Umwelt bei der Zulassung von Pflanzenschutzmitteln ein hoher Stellenwert eingeräumt wird. Ob diesem Schutzgedanken auch Rechnung getragen wird, kann jedoch nur beurteilt werden, wenn bekannt ist, welches Material im Mittel zum Einsatz kommen soll. Die näheren Datenanforderungen bezüglich der Identität von technischen Wirkstoffen werden in der Verordnung (EU) Nr. 283/2013 beschrieben:

Der Mindestgehalt an reinem Wirkstoff im technischen Material sowie der Höchstgehalt jeder Komponente, die zu mindestens 1 g/kg enthalten ist muss angegeben werden, ebenso wie der typische Gehalt von Additiven. Außerdem ist das Isomeren- bzw. Stereoisomerenverhältnis sowie der Höchstgehalt an inaktiven Isomeren, sofern relevant, anzugeben. Wenn der Wirkstoff aufgrund des Herstellungsprozesses oder durch Abbau während der Lagerung Verunreinigungen und Nebenprodukte enthält, die wegen ihrer toxikologischen, ökotoxikologischen oder Umwelt-Eigenschaften besonders unerwünscht sind (sogenannte relevante Verunreinigungen), ist der Gehalt jeder dieser Verbindungen zu bestimmen und anzugeben, auch wenn der Gehalt weniger als 1 g/kg beträgt.

Ein Wirkstoff ist genehmigt mit dessen Aufnahme in den Anhang der Verordnung (EU) Nr. 540/2011, in dem sowohl der Mindestreinheitsgrad des technischen Materials als auch die Höchstgehalte relevanter Verunreinigungen aufgeführt sind. Da es sich bei der Verordnung um unmittelbar geltendes Recht handelt, sind diese Höchstgehalte innerhalb der EU gültig. Zusätzlich kann das BVL in besonderen Fällen Höchstgehalte für Verunreinigungen festlegen, die in der Verordnung nicht geregelt werden. Die Einhaltung dieser Höchstgehalte wird bei der Zulassung des Pflanzenschutzmittels zur Auflage gemacht.

Ein Wirkstoff wird erst nach einem umfangreichen Bewertungsverfahren, bei dem alle Mitgliedstaaten, die EFSA (European Food Safety Authority) und die Europäische Kommission beteiligt sind, genehmigt. Dabei werden auch die Höchstgehalte für signifikante Verunreinigungen bewertet, welche ebenfalls ein wichtiger Bestandteil der Spezifikation eines technischen Wirkstoffs sind. Sofern sich nach Festsetzung einer Spezifikation

Änderungen bei der Produktion eines technischen Wirkstoffs ergeben, ist in der Leitlinie SANCO/10597/2003 [2] beschrieben, wie die Prüfung der Äquivalenz des neuen Materials vorzunehmen ist.

Mit der Bewertung der vom Antragsteller angegebenen Höchstgehalte an Verunreinigungen soll sichergestellt werden, dass der zur Produktion von Formulierungen eingesetzte technische Wirkstoff keine ungünstigeren Eigenschaften hat als der in toxikologischen und öko-toxikologischen Untersuchungen eingesetzte technische Wirkstoff. Daher sind für die relevanten Verunreinigungen in jedem Fall die durch Auflagen festgelegten Höchstwerte sowie die Spezifikationen auf EU-Ebene zu beachten.

2 Definitionen

Reiner Wirkstoff

Entsprechend dem ISO common name (Internationale Organisation für Normung, TC 81) definierte Substanz.

Technischer Wirkstoff

Endprodukt bei der Herstellung von Wirkstoffen. Der technische Wirkstoff – in Form eines isolierten technischen Wirkstoffs (TC) oder eines Konzentrats (TK) – wird zur Formulierung des Pflanzenschutzmittels verwendet.

Verunreinigungen

Jeder Bestandteil neben dem reinen Wirkstoff im technischen Wirkstoff (einschließlich nicht wirksamer Isomere), der bei der Herstellung oder durch Abbau während der Lagerung entsteht. Gemäß dieser Definition sind Additive nicht als Verunreinigung zu betrachten, da sie dem technischen Wirkstoff hinzugefügt werden. Nicht aktive Isomere des Wirkstoffs sind nur dann als Verunreinigung anzusehen, wenn sie nicht in den ISO common name eingeschlossen sind.

Signifikante Verunreinigungen

Verunreinigungen von größer oder gleich 1 g/kg im technischen Wirkstoff. Signifikante Verunreinigungen müssen chemisch identifiziert und mit einem Höchstgehalt spezifiziert werden. Signifikante Verunreinigungen sind in Abhängigkeit ihrer toxikologischen und ökotoxikologischen Eigenschaften als relevant oder nicht relevant zu bezeichnen.

Relevante Verunreinigungen

Verunreinigungen von toxikologischer und/oder ökotoxikologischer oder ökologischer Bedeutung. Diese Verunreinigungen müssen chemisch identifiziert und mit einem Höchstgehalt spezifiziert werden. Dabei müssen gegebenenfalls auch Gehalte kleiner als 1 g/kg berücksichtigt werden, wie z. B. bei Dioxinen und Nitrosoaminen.

Additiv

Dem technischen Material zugefügte Substanzen mit einer bestimmten Funktion wie Puffer oder Stabilisator.

Spezifikation

Die Spezifikation eines technischen Wirkstoffs umfasst den Mindestgehalt an reinem Wirkstoff, die Höchstgehalte der Verunreinigungen und die Gehalte an Additiven. Bei Konzentraten (TK) ist darüber hinaus noch die maximale Konzentration des Wirkstoffs anzugeben.

Produktionsstandort

Standort des Betriebes, an dem der technische Wirkstoff produziert wird.

Hersteller

Produzent des technischen Wirkstoffs oder der Auftraggeber für die Produktion, z. B. über Lizenzverträge. Der Hersteller ist vom Antragsteller bzw. Zulassungsinhaber zu unterscheiden.

Referenzquelle

Die Quelle, deren technisches Material Grundlage für die Genehmigung des Wirkstoffs war.

Neue Quelle

Eine neue Quelle liegt in folgenden Fällen vor:

- Das technische Material stammt von einem neuen/anderen Hersteller.
- Umstellung der Produktion von einer Pilotanlage auf eine Großanlage.
- Änderungen im Produktionsprozess, in der Qualität der Ausgangsmaterialien und/oder des Produktionsstandortes

TTC-Konzept

Threshold of Toxicological Concern; Aufnahmemenge, unterhalb derer unabhängig von der Natur der betrachteten Substanz grundsätzlich keine toxikologischen Bedenken bestehen, vgl. [3].

3 Festsetzung von Spezifikationen

Grundsätzlich gilt, dass der Antragsteller für die Festsetzung des Mindestgehalts (bei Konzentraten [TK] auch des Höchstgehalts) des Wirkstoffs und der Höchstgehalte an signifikanten Verunreinigungen verantwortlich ist. Die Gehalte müssen sich jedoch aus dem Produktionsverfahren ableiten lassen und anhand der Zusammensetzung repräsentativer Chargen (aus wenigstens 5 Partien) bzw. weiteren eingereichten Unterlagen (z. B. Qualitätskontrolldaten) nachvollziehbar sein.

Zur Demonstration der toxikologischen und ökotoxikologischen Auswirkungen der festgelegten Spezifikation sind auch die Zusammensetzungen aller Chargen anzugeben, mit denen relevante toxikologische und/oder ökotoxikologische Untersuchungen durchgeführt wurden, ebenso wie eine Auflistung, in welchen Untersuchungen sie jeweils eingesetzt wurden. Die Zulassungsbehörde geht davon aus, dass der im Zulassungsantrag für den technischen Wirkstoff angegebene Mindestgehalt (bei Konzentraten [TK] auch der Höchstgehalt) und die Höchstgehalte der Verunreinigungen bei der Formulierung eines Pflanzenschutzmittels eingehalten werden.

3.1 Bewertung der Mindestreinheit und des Verunreinigungsprofils

Für die Bewertung der Spezifikation müssen repräsentative Chargen des technischen Wirkstoffs auf ihren Gehalt an reinem Wirkstoff, Verunreinigungen, inaktiven Isomeren bzw. Stereoisomeren und Additiven (soweit zutreffend) untersucht werden (Antragspunkt KCA 1.11). Anzugeben sind die Analysenergebnisse einzelner Proben sowie eine Zusammenfassung dieser Daten (niedrigster, höchster und Mittelwert). Als repräsentative Querschnittsmenge sollten die Werte von mindestens fünf Produktionschargen (5-Batch-Analyse) angegeben werden. Diese Zahl beruht auf einem Bewertungsverfahren der FAO/WHO [4, S. 23], das sich auch in der EU durchgesetzt hat.

Falls ein Wirkstoff in verschiedenen Herstellungsbetrieben bzw. mit unterschiedlichen Herstellungsverfahren produziert wird, müssen diese Informationen jeweils getrennt vorgelegt werden. Anzugeben sind alle Verunreinigungen, die

- in einzelnen Chargen mit einem Gehalt ≥ 1 g/kg gefunden werden (signifikante Verunreinigungen)
oder

- die toxikologisch, ökotoxikologisch oder aufgrund ihrer Umwelteigenschaften besonders unerwünscht sind (relevante Verunreinigungen).

Diese angegebenen Höchstgehalte müssen sich ableiten lassen entweder

- aus den zu Punkt KCA 1.11 eingereichten Analyseergebnissen von typischen Produktionschargen (5-Batch-Analyse),
- aus den in toxikologischen und/oder ökotoxikologischen Untersuchungen verwendeten Chargen oder
- aufgrund einer Begründung durch den Antragsteller (z. B. Qualitätskontrolldaten aus der laufenden Produktion).

Zum Ableiten der Höchstgehalte an Verunreinigungen aus den vorliegenden Batch-Analysen kann z. B. für jede Verunreinigung der Mittelwert des Gehaltes berechnet und die dreifache Standardabweichung addiert werden ($x+3\sigma$ -Wert) [4, S. 23]. Eine andere Möglichkeit ist, den in den 5-Batch-Analysen gefundenen Höchstgehalt einer Verunreinigung direkt zu verwenden oder sich auf entsprechende Daten aus der Qualitätsüberwachung zu beziehen. Die jeweils verwendete Methode sollte vom Antragsteller angegeben werden.

Das erste beschriebene Verfahren berücksichtigt Schwankungen innerhalb des Produktionsprozesses besser und wird vom BVL zum Berechnen eines theoretischen Wertes verwendet. Geht der Antragsteller mit seinen Höchstgehalten wesentlich über diesen berechneten Wert hinaus, ist das kein Problem, falls Chargen mit einem entsprechend hohen Gehalt an der Verunreinigung auch in den relevanten toxikologischen und ökotoxikologischen Untersuchungen eingesetzt worden sind. Für den Bereich der Toxikologie gehören dazu Untersuchungen zur Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität. Zu den ökotoxikologisch relevanten Untersuchungen zählen Tests mit entsprechend empfindlichen Organismen (z. B. Fisch, Daphnie, Alge). Für die Überprüfung des Mindestreinheitsgrads des technischen Wirkstoffs wird der niedrigste Gehalt der Batch-Analysen mit den Vorgaben aus der Verordnung (EU) Nr. 540/2011 verglichen. Die mit der Genehmigung eines Wirkstoffs festgelegte Mindestreinheit muss in jedem Fall eingehalten werden. Im Fall der Bewertung einer Spezifikation wird im BVL ein theoretischer Wert berechnet, indem vom Mittelwert die dreifache Standardabweichung subtrahiert wird ($x-3\sigma$ -Wert). Auch für den Mindestreinheitsgrad sind begründete Abweichungen möglich.

Das Verfahren wird an folgendem Beispiel gezeigt (alle Angaben in g/kg):

	Batch					niedrigster Wert	Mittelwert	höchster Wert
	1	2	3	4	5			
Wirkstoff	965	962	958	971	948	948	960,8	971
Verunreinigung A	17	22	20	20	25	17	20,8	25
Verunreinigung B	8	8	8	7	8	7	7,8	8
Verunreinigung C	2	3	1	0	4	0	2,0	4

	Mittelwert x	Standardabweichung σ	theoretischer Wert		Angaben des Antragstellers
Wirkstoff	960,8	8,6	935	$x - 3\sigma$	940
Verunreinigung A	20,8	3,0	30	$x + 3\sigma$	30
Verunreinigung B	7,8	0,5	9		10
Verunreinigung C	2,0	1,6	7		15

In diesem Beispiel sind die Angaben zum Mindestreinheitsgrad des Wirkstoffs sowie zum Höchstgehalt der Verunreinigungen A und B nachvollziehbar, nicht jedoch der Höchstgehalt an Verunreinigung C.

In diesem Fall sind weitere Erläuterungen vom Antragsteller erforderlich. So könnte z. B. mit einer Darstellung von Werten aus der Produktionsüberwachung belegt werden, dass höhere Höchstgehalte für bestimmte Verunreinigungen aus technischen Gründen notwendig sind. Oder es könnte erläutert werden, welche Umstände zu höheren Gehalten führen. Wurden weiterhin die oben aufgeführten toxikologischen und ökotoxikologischen Untersuchungen mit einer Charge durchgeführt, in der Verunreinigung C mit ca. 15 g/kg enthalten war, wird es von Seiten des BVL keine Beanstandung geben.

3.2 Bewertung der toxikologischen Relevanz von Verunreinigungen

Die Beurteilung der toxikologischen Relevanz umfasst sämtliche Additive bzw. Verunreinigungen, die mit Gehalten ≥ 1 g/kg spezifiziert werden sollen. Ferner sind unabhängig vom spezifizierten Gehalt solche Verunreinigungen betroffen, die als „relevant“ eingestuft werden, d. h. die schon a priori als toxikologisch bedenklich einzuschätzen sind.

Die Prüfung selbst soll zum einen klären, ob das Vorhandensein der betreffenden Verunreinigung bzw. des Additivs mit dem angegebenen Gehalt im technischen Wirkstoff dazu führt, dass dieser als Ganzes bedenklichere toxikologische Eigenschaften aufweist als der reine Wirkstoff. Zum anderen ist festzustellen, ob und – wenn ja – in welchen der zur Toxizitätsprüfung des technischen Wirkstoffs verwendeten Chargen die betreffende Verbindung bereits in vergleichbarer Menge enthalten war.

Zu diesem Zweck ist vom Antragsteller eine tabellarische Übersicht aller verwendeten Chargen einzureichen, die Angaben zu deren Zusammensetzung (inkl. der Gehalte der jeweiligen Bestandteile) und zu den damit durchgeführten toxikologischen Prüfungen enthalten muss. War die zu beurteilende Verunreinigung bzw. das Additiv nachweislich bereits in einer oder mehreren Chargen aus der Toxizitätsprüfung enthalten, so kann der betreffende Endpunkt als getestet gelten, sofern die Substanz in dieser Charge/diesen Chargen nicht mit einem deutlich niedrigeren Gehalt vorlag als in dem Material, das zur Formulierung des Pflanzenschutzmittels eingesetzt werden soll. Zulässig sind, jeweils bezogen auf den Gehalt im für die Toxizitätstests verwendeten Material, für nicht relevante Verunreinigungen mit einem Gehalt ≤ 6 g/kg Abweichungen von maximal 3 g/kg und bei Gehalten > 6 g/kg Abweichungen von maximal 50 %.

Falls für die Verunreinigung bzw. das Additiv auf diese Weise wesentliche toxikologische Endpunkte bei der Toxizitätsprüfung bereits abgedeckt werden, ist von weiteren Datenforderungen in der Regel abzusehen. Als in diesem Sinne „wesentlich“ sind vor allem die „CMR“-Endpunkte (Cancerogenität, Mutagenität, Reproduktions-toxizität) zu nennen, d. h. es wird zumeist nicht ausreichen, wenn die betreffende Verunreinigung bzw. das Additiv lediglich in Studien zur akuten Toxizität mitgetestet wurde.

Ein weiterer Ansatz zur Vermeidung von Datennachforderungen besteht darin abzuklären, ob eine relevante Exposition zu schützender Personen gegenüber der betreffenden Verunreinigung bzw. dem Additiv überhaupt zu erwarten ist. Es wird davon ausgegangen, dass hauptsächlich die Anwender des jeweiligen Pflanzenschutzmittels betroffen sind, während in der Regel eine Rückstandsproblematik und somit eine gesundheitsrelevante Belastung von Verbrauchern nicht wahrscheinlich ist.

Um zu beurteilen, ob eine relevante Anwendungsexposition vorliegt, ist der für den Wirkstoff abgeleitete Grenzwert für den Anwenderschutz, der AOEL-S, mit dem Massenanteil der zu beurteilenden Verunreinigung bzw. des Additivs im technischen Wirkstoff zu multiplizieren, wobei in Ausnahmefällen, in denen der reine Wirkstoff selbst mit sehr niedrigem Gehalt im technischen Wirkstoff enthalten ist, ggf. noch um diesen Gehalt zu korrigieren ist. Auf diese Weise wird die maximal zu erwartende tägliche Aufnahmemenge (in mg/kg Körpergewicht/d) für die Verunreinigung bzw. das Additiv erhalten. Diese ist für Anwender von Pflanzenschutzmitteln

auf ein Körpergewicht von 70 kg zu beziehen und anschließend zunächst nach dem „TTC-Konzept“ zu beurteilen. Liegt die zu erwartende Aufnahmemenge unterhalb des TTC von 1,5 µg/Person/d, ist die Vorlage weiterer toxikologischer Daten nicht erforderlich.

Beispiel:

Für den Wirkstoff A ist ein AOEL-S von 0,01 mg/kg KG/d ermittelt worden. Im beantragten technischen Material liegt die zu beurteilende Verunreinigung B mit einem Gehalt von 2 g/kg (Massenanteil 0,002) vor. Solange beim späteren Einsatz des Wirkstoffes der AOEL-S nicht überschritten wird, kann die tägliche Aufnahmemenge von B höchstens $0,002 \times 0,01 \text{ mg/kg KG/d} = 2 \times 10^{-5} \text{ mg/kg KG/d}$ oder 0,02 µg/kg KG/d betragen. Bezogen auf ein Körpergewicht von 70 kg ergibt sich eine zu erwartende maximale tägliche Aufnahmemenge von 1,4 µg/Person/d. Der TTC von 1,5 µg/Person/d wäre somit nicht überschritten, es bestünden aus toxikologischer Sicht keine Bedenken.

Es ist anzumerken, dass eine Argumentation nach dem TTC-Konzept nur für solche Verunreinigungen und Additive anerkannt werden kann, die nicht von vorneherein als relevante Verunreinigungen einzustufen sind und für die auch nicht bereits Hinweise auf eine mögliche genotoxische Wirkung (z. B. Vorliegen entsprechender „Structural Alerts“, s. u.) gegeben sind.

Weiterhin ist zu prüfen, ob andere Informationen vorliegen, die eine Unbedenklichkeit nahelegen. Neben evtl. verfügbarer wissenschaftlicher Literatur kann es sich dabei auch um Daten zu chemisch verwandten Substanzen („Read-Across“) handeln oder es können (Quantitative) Struktur-Wirkungs-Beziehungen [(Q)SAR] Anwendung finden. Dabei ist jedoch zu beachten, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Verfügbarkeit brauchbarer (Q)SARs für die Säugertoxizität noch begrenzt ist. Ferner sind die meisten verfügbaren Modelle, insbesondere solche auf der Basis von „Structural Alerts“, darauf ausgerichtet, eine mögliche Schädigung vorherzusagen, eine Vorhersage der Unbedenklichkeit ist in aller Regel auf diesem Wege aber nicht möglich.

Sofern weder ein Vergleich mit Chargen aus der Toxizitätstestung, noch die Anwendung des TTC-Konzeptes, noch eine Sichtung anderer verfügbarer Informationen Aufschluss über das toxische Potenzial der betreffenden Substanz geben können, wird die prüfende Behörde in Abhängigkeit vom Gehalt der Verunreinigung bzw. des Additivs weitere Daten verlangen. Dabei orientiert sich die prüfende Behörde an den Vorgaben einschlägiger Leitlinien [2,5], die im Einzelnen folgende Nachforderungen vorschlagen:

- bei Verunreinigungen/Additiven mit Gehalten bis 10 g/kg: einen Ames-Test zur Prüfung auf Mutagenität in Bakterien,
- bei Verunreinigungen/Additiven mit Gehalten zwischen 10 und 50 g/kg: einen vollständigen Satz von *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität (Prüfung auf Mutagenität in Bakterien sowie Mutagenität und Chromosomenaberrationen in Säugerzellen). In [2] wird zusätzlich dem Ermessen der prüfenden Behörde anheimgestellt, im Einzelfall auch noch weitergehende Tests (akute orale Toxizität, Studien zur Sensibilisierung über die Haut, Studien zur Entwicklungstoxizität) zu fordern,
- bei Verunreinigungen/Additiven mit Gehalten $\geq 50 \text{ g/kg}$ nach Ermessen auch Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe (28- oder 90-Tage-Test).

Ergibt sich die Notwendigkeit zur Durchführung weiterer experimenteller Studien, so kann der Antragsteller entscheiden, ob er diese mit der betreffenden Verunreinigung bzw. dem Additiv als Reinsubstanz oder aber mit dem zu spezifizierenden technischen Wirkstoff durchführen lässt. Letzteres dürfte unter dem Aspekt der Ressourceneinsparung in der Regel vorzuziehen sein.

3.3 Bewertung der ökotoxikologischen Relevanz von Verunreinigungen

Grundlage für die Bewertung der ökotoxikologischen Relevanz eines technischen Wirkstoffs sind die in den ökotoxikologischen Prüfungen eingesetzten Batches mit dem darin enthaltenen Verunreinigungsprofil. Wenn die Verunreinigungen der vorgeschlagenen Spezifikation nicht in den ökotoxikologischen Batches enthalten sind, werden geeignete Prüfunterlagen vom Antragsteller gefordert, die eine Bewertung der vorgeschlagenen Spezifikation ermöglichen. Hier können neben Brückenstudien auch Struktur-Wirkungs-Beziehungen herangezogen werden. Ob eine Verunreinigung als ökotoxikologisch relevant einzustufen ist, wird anhand verschiedener Kriterien entschieden. Eine detaillierte Beschreibung der angewandten Kriterien und der Datenanforderungen im Bereich der Bewertung der ökotoxikologischen Relevanz von Verunreinigungen ist in der Leitlinie SANCO/10597/2003 dargestellt [2].

4 Wesentliche Quellen

- [1] Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG des Rates.
- [2] Guidance Document on the Assessment of the Equivalence of Technical Materials of Substances regulated under Regulation (EC) No 1107/2009, SANCO/10597/2003 rev. 10.1, 13 July 2012
- [3] Kroes, R., Renwick, A.G., Cheeseman, M., Kleiner, J., Mangelsdorf, I., Piersma, A., Schilter, B., Schlatter, J., van Schothorst, F., Vos, J.G., and Wurtzen, G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): Guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology* 42, 65-83.
- [4] Manual on the development and use of FAO and WHO specifications for chemical pesticides, Second Edition, Rome and Geneva, 2022.
- [5] Michalski, B., Stein, B., and Niemann, L. (2004). Beurteilung der Relevanz von Metaboliten im Grundwasser im Rahmen des nationalen Zulassungsverfahrens für Pflanzenschutzmittel. *Nachrichtenbl. Dtsch. Pflanzenschutzd* 56, 53-59.