

IDENTITÀ, PROPRIETÀ CHIMICO-FISICHE E METODI D'ANALISI: L'EVOLUZIONE DEL MANUALE PER I PRODOTTI BIOCIDI E L'ESPERIENZA SUI PRIMI PRODOTTI VALUTATI

Lucilla Cataldi

Centro Nazionale sostanze chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Premessa

L'EU Evaluation Manual for the Authorisation of Biocidal Products final version 1.0 (1) è stato approvato nel corso del quarantaquattresimo Meeting delle Autorità Competenti per i Prodotti Biocidi e sarà disponibile per la consultazione fino al 30 Giugno 2012, data ultima per l'invio di commenti alla Direzione Generale per l'Ambiente della Commissione Europea (i commenti possono essere inoltrati al seguente indirizzo di posta elettronica: ENV-BIOCIDES@ec.europa.eu). Al termine di questo periodo, il Manuale potrà subire ulteriori modifiche sulla scorta delle osservazioni ricevute. Nel frattempo i principi generali ivi esposti, alla base del processo di autorizzazione dei prodotti biocidi, potranno già essere applicati dalle parti interessate.

Il convegno sui biocidi, organizzato nel Dicembre 2011 dal Reparto "Valutazione del Pericolo di Preparati e Miscele" del Centro Nazionale Sostanze Chimiche, attivo sul duplice fronte della valutazione di principi attivi e di prodotti biocidi, ha offerto l'opportunità di mostrare gli scopi del Manuale e gli aspetti su cui esso si focalizza, con particolare riguardo ad aree tecniche quali l'identità, le proprietà chimico-fisiche e i metodi d'analisi.

Contestualmente, sempre in merito a tali aspetti, è stato ritenuto opportuno riportare le criticità emerse durante l'esame dei dossier del primo gruppo di prodotti biocidi presentati ai sensi della Direttiva 98/8/CE (2), con un duplice obiettivo: segnalare le principali difficoltà incontrate dai richiedenti nel soddisfare i requisiti previsti per l'autorizzazione ed illustrare come le deficienze osservate nei dossier in fase di valutazione siano state gestite in conformità alla Direttiva, al *Technical Notes for Guidance (TNsG) on data requirements document* (3) e alle indicazioni contenute nel Manuale stesso.

Il Manuale europeo per la valutazione dei prodotti biocidi

L'EU Evaluation Manual for the Authorisation of Biocidal Products final version 1.0 deriva dalla versione in lingua inglese della guida utilizzata in Olanda a supporto della procedura autorizzativa nazionale, che nel 2009 il *Dutch Board for the Authorisation of Plant Protection Products and Biocides (Ctgb)* ha messo a disposizione come base di partenza per l'elaborazione di un documento da condividere a livello comunitario. In seguito, gli Stati Membri e i rappresentanti dell'industria sono stati invitati ad esprimere le loro opinioni sul testo. L'entità e la natura dei commenti e dei suggerimenti ricevuti hanno reso necessario l'avvio una fase di

confronto, durante la quale le questioni più rilevanti circa la struttura e i contenuti del Manuale *in fieri* sono state oggetto di discussione in occasione di vari Technical Meeting sui biocidi.

Nato come un documento informale, il Manuale è stato gradualmente rielaborato in una vera e propria guida, destinata principalmente agli esperti coinvolti a livello nazionale nella valutazione dei dossier di prodotti biocidi presentati ai sensi della Direttiva 98/8/CE, ma anche alle altre parti interessate.

La gestione del Manuale resterà una responsabilità dell'olandese Ctgb fino al 2013, per poi passare a carico dell'Agenzia Europea sulle Sostanze Chimiche (ECHA) con sede a Helsinki, (Finlandia), a cui sarà attribuito un ruolo centrale nel nuovo Regolamento per i Prodotti Biocidi [COM(2009)267] (in vigore dal 1° Settembre 2013) disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:DKEY=496597:EN:NOT> ; ultima consultazione 19/6/2012.

Il Manuale rappresenta uno strumento di lavoro condiviso, che ha principalmente l'obiettivo di sveltire il processo di valutazione e, di riflesso, il rilascio delle autorizzazioni. Attraverso la promozione di procedure armonizzate, esso ambisce inoltre a facilitare il processo di mutuo riconoscimento delle autorizzazioni concesse dallo Stato membro presso il quale un dato prodotto è stato valutato (*Reference Member State*) da parte degli altri Paesi dell'Unione Europea, più precisamente da parte degli Stati membri presso i quali il titolare dell'autorizzazione ha interesse a commercializzare quel prodotto (*Concerned Member States*).

È importante sottolineare come il Manuale sia strettamente connesso alla valutazione: i requisiti del dossier di un prodotto biocida, già ampiamente dettagliati nelle TNsG, sono qui soltanto citati, tralasciando le indicazioni più ovvie. Piuttosto, il Manuale si sofferma su aspetti non scontati o comunque giudicati di importanza tale da richiedere particolare enfasi, o ancora rimanda alle TNsG e alle guide tecniche pertinenti, onde evitare un'inutile duplicazione delle informazioni già reperibili presso il sito della Commissione Europea (I documenti sono disponibili al seguente indirizzo: http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/health-env/risk_assessment_of_Biocides/guidance-documents; ultima consultazione 19/6/2012).

La versione finale del Manuale recentemente approvata è così articolata: il Capitolo I serve da introduzione, il Capitolo II fornisce una breve seppur esaustiva panoramica dei principi generali che sono alla base del processo di autorizzazione, mentre i Capitoli 1-9 coprono in dettaglio i vari aspetti della valutazione, come di seguito illustrato per le aree tecniche di interesse.

Capitolo 2: L'identità

Il Manuale fornisce il modello attraverso il quale documentare dettagliatamente la composizione di un prodotto biocida sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo, a partire dalla funzione e dalla percentuale peso/peso di tutti gli ingredienti, attivi e non.

Ai fini dell'autorizzazione è essenziale specificare se il principio attivo derivi dalla medesima fonte presa in considerazione nel contesto della sua inclusione nell'allegato I della direttiva 98/8/CE. In caso contrario, il *Reference Member State* dovrà verificare che il principio attivo utilizzato nel prodotto per il quale è richiesta l'autorizzazione è tecnicamente equivalente a quello che è stato valutato nel *Competent Authority Report* (CAR) e preparare una relazione. Per facilitare il compito delle Autorità Competenti nazionali ed armonizzare la documentazione che sarà prodotta e che sarà resa disponibile su CIRCA in una cartella dedicata, è stato deciso di adottare un format unico, predisposto *ad hoc* dalla Svezia ed in via di approvazione definitiva.

Per appurare l'equivalenza tecnica con la fonte di riferimento secondo i criteri definiti nelle *Technical Notes for Guidance on the assessment of technical equivalence of substances regulated under Directive 98/8/EC* (4), per ogni nuova fonte dovranno essere presentati i dati

provenienti dall'analisi di almeno cinque lotti rappresentativi, accompagnati da metodi validati per l'analisi delle impurezze significative e/o rilevanti, la cui valutazione è ovviamente ancora una volta a carico dello Stato membro che esamina il dossier del prodotto da autorizzare. Se la nuova fonte non risulterà tecnicamente equivalente alla fonte già valutata, il Richiedente dovrà fornire i dati necessari per condurre una nuova valutazione del rischio. Si fa comunque presente che su questo aspetto le opinioni dei vari Stati membri non sono ancora del tutto concordanti.

Quanto ai coformulanti, ciascun ingrediente diverso dal principio attivo deve essere accompagnato da una scheda di sicurezza valida. Se il coformulante consiste in una miscela, ogni suo componente deve essere specificato. Qualora il richiedente non abbia accesso alla composizione dettagliata di un ingrediente utilizzato nel prodotto per il quale è stata inoltrata la domanda di autorizzazione, sarà il produttore a fornire direttamente all'Autorità Competente tutte le informazioni necessarie.

Inoltre, deve essere chiaramente indicata la presenza di eventuali "sostanze potenzialmente pericolose", di cui si ricorda la definizione data all'art. 2(1)(e) della Direttiva 98/8/CE: *'Qualunque sostanza, diversa dal principio attivo, che abbia la capacità intrinseca di causare un effetto avverso sull'uomo, sugli animali o sull'ambiente e sia presente o generata in un prodotto biocida in una concentrazione sufficiente da creare tale effetto'*. Sulla scorta di quanto precisato, segue che un prodotto biocida contiene "sostanze potenzialmente pericolose" quando siffatti ingredienti, generalmente classificati come pericolosi, sono presenti ad un livello tale da rendere necessaria la classificazione del prodotto.

Tra gli altri aspetti legati all'identità dei prodotti, il Manuale prende in considerazione anche i prodotti multi-componenti (ad esempio le pitture antivegetative, costituite da una base e da un attivatore) e i prodotti aderenti o impregnati su *carrier*, come le carte moschicidiche. Per i primi, è necessario precisare la composizione dei singoli componenti del prodotto, anche nel caso in cui essi siano confezionati separatamente, ed indicare in quale rapporto essi debbano essere miscelati tra loro; per i secondi invece è necessario riportare la composizione del prodotto sia con che senza il *carrier*.

Capitolo 3: Le proprietà chimico-fisiche e le caratteristiche tecniche

Il Manuale descrive come valutare il dossier di un prodotto biocida secondo l'art. 8 della Direttiva 98/8/CE e i principi generali esposti nell'Allegato VI della Direttiva medesima. Si ricorda che dal 1° settembre 2013, la base legale per l'autorizzazione sarà costituita dal nuovo Regolamento per i Prodotti Biocidi, che in quanto tale sarà direttamente applicabile negli Stati Membri.

Perché un prodotto biocida possa essere autorizzato, è necessario valutare i rischi derivanti dall'uso, ove possibile in termini quantitativi. La valutazione deve essere estesa anche alle "sostanze potenzialmente pericolose" eventualmente presenti nel prodotto.

La valutazione del rischio porta al confronto tra i livelli previsti per l'esposizione (intesa come risultato dell'uso del formulato e delle proprietà intrinseche dei suoi costituenti) con i livelli di pericolo/effetto identificati. La prima fase dell'intero processo è rappresentata dall'identificazione dei pericoli, cioè della capacità intrinseca di un prodotto biocida di indurre effetti avversi di tipo chimico-fisico, per la salute umana e per l'ambiente, alla base peraltro della classificazione e dell'etichettatura. I pericoli chimico-fisici, in particolare, possono derivare da proprietà intrinseche del formulato, quali infiammabilità, esplosività, proprietà ossidanti, viscosità e tensione superficiale oppure possono manifestarsi indirettamente, ad esempio attraverso la formazione di prodotti di degradazione o l'incompatibilità chimica con altri materiali.

Ai fini della sua autorizzazione, la Direttiva 98/8/CE richiede all'art. 5(1)(b) che un prodotto biocida non induca effetti di tipo fisico e chimico inaccettabili. In ogni modo, le proprietà chimico-fisiche e le caratteristiche tecniche sono testate non solo a garanzia di uso, trasporto ed

immagazzinamento adeguati, ma anche a dimostrazione che esso possa essere applicato in modo efficiente secondo le istruzioni riportate in etichetta.

Qualora il prodotto biocida possa essere categorizzato come una delle formulazioni FAO/WHO, e come tale identificabile tramite un codice di due lettere, il Manuale rimanda al manuale FAO (5). Quando non è possibile affrontare in questo modo l'individuazione e la valutazione delle proprietà chimico-fisiche e delle caratteristiche tecniche più rilevanti per il prodotto, viene richiesto un approccio specifico. Nei dossier per l'autorizzazione, i dati devono essere riassunti secondo il format già adottato per i prodotti rappresentativi nei CAR dei principi attivi predisposti ai fini dell'inclusione nell'Allegato I della Direttiva 98/8/CE.

Nel Manuale è disponibile una tabella contenente informazioni aggiuntive rispetto a quanto già riportato nel *TNsG on data requirements document*, soprattutto sulle caratteristiche tecniche del prodotto, che erano lì solo parzialmente e sinteticamente elencate. La tabella include indicazioni sui metodi standard (EC, OECD, CIPAC) da utilizzare, sulla presentazione dei risultati, su quali basi eventualmente giustificare la mancata esecuzione di uno studio ed infine sulla necessità di condurre i test in Buona Pratica di Laboratorio, come mostrato in Figura 1.

Subsection	Methods	Results	Remarks/ Justification	GLP (Y/N)
3.4 Flash-point and other indications of flammability or spontaneous ignition (IIB3.4/Pt. I-B3.4)				
Flash point	EC A9	In °C	May be waived if the product contains no flammable components.	Required
Auto flammability	EC A15	Auto-ignition temperature in °C	May be waived if the product contains no components with an auto-ignition point <100 °C e.g. no autoflammable components.	Required
	EC A16	Relative self-ignition temperature in °C		
Other indications of flammability	Flammability: EC A10	(not) highly flammable (in the sense of EUA.10)	May be waived if the product contains no flammable components.	Required
	EC A11 (gases)	(not) extremely flammable	For gases the lower explosion limit and the upper explosion limit, or a statement that the gas is non-flammable over a full range of mixtures with air, should be submitted.	
	EC A12 (contact with water)	(not) highly flammable (in the sense of EUA.12)	These data are required only if the product is designed to liberate a gas on contact with water or if the data on the active substance or co-formulants show the individual components may release a gas on contact with water. Testing could be waived based on a consideration of the chemical structure or on results from the screening procedures described in Appendix 6 of the United Nations Recommendations on the Transport of Dangerous Goods, Manual of Tests and Criteria, Fifth revised edition, (as amended).	

Figura 1. Esempio di tabella di proprietà chimico-fisiche e caratteristiche tecniche di un prodotto

A titolo d'esempio, si consideri il riquadro della sottosezione 3.4 dedicato all'autoinfiammabilità, dove sono appunto indicati:

- i test da svolgere, da condurre in Buona Pratica di Laboratorio (BPL), differenti a seconda dello stato fisico del formulato: l'EC A.15 per determinare la temperatura di autoaccensione di prodotti liquidi o gassosi, l'EC A.16 per stabilire la temperatura di autoaccensione relativa di formulazioni solide;
- l'unità di misura in cui esprimere i risultati (gradi Celsius);
- le condizioni per poter tralasciare l'esecuzione di test sul prodotto. Non è difatti richiesto alcuno studio quando nessuno dei componenti del prodotto è autoinfiammabile, ossia quando la temperatura di autoaccensione di ciascuno è inferiore a 100°C.

Capitolo 4: I metodi d'analisi

Allo scopo di controllare le specifiche di un prodotto biocida e di (bio)monitorare i suoi residui, sono richiesti metodi d'analisi validati ma non necessariamente condotti in Buona Pratica di Laboratorio, che impieghino tecniche di uso comune e reagenti non pericolosi. I requisiti generali che gli studi devono soddisfare sono riportati in dettaglio nell'addendum alle TNsG sui metodi analitici (6), che a sua volta attinge ai documenti SANCO/3030/99 rev. 4 e SANCO/825/00 rev. 7 (7, 8) rispettivamente per l'analisi dei formulati e l'analisi dei residui.

Per l'analisi dei prodotti, il Manuale rimarca due situazioni in particolare:

- i. quando è disponibile un metodo CIPAC per la determinazione di un principio attivo in un dato formulato, non è prevista la validazione completa del metodo, ma è sufficiente dimostrarne la specificità;
- ii. qualora presenti nel prodotto, anche per le “sostanze potenzialmente pericolose” sono richiesti metodi d'analisi validati, per i quali sono applicabili gli stessi requisiti previsti per la determinazione del principio attivo, con un'importante eccezione riguardante la specificità del metodo: in questo caso sono richieste tecniche altamente specifiche, altrimenti dovranno essere inclusi nel dossier anche metodi d'analisi di conferma dell'identità, sempre pienamente validati.

I metodi d'analisi per i residui sono invece normalmente già descritti nel CAR del principio attivo, a cui il richiedente può accedere direttamente (perché ne possiede i dati) o indirettamente tramite lettera d'accesso, a meno che una diversa composizione del prodotto o un diverso uso rispetto a quanto valutato nel processo di inclusione in allegato I non renda necessaria la presentazione di ulteriori studi insieme con la domanda di autorizzazione. Si rammenta che la definizione di residuo può includere, oltre al composto parentale, i suoi metaboliti rilevanti. Il Manuale si sofferma anche sulla necessità di metodi d'analisi per quei componenti o sottoprodotti non attivi del formulato considerati tossicologicamente o ecotossicologicamente rilevanti, quando l'esposizione umana o ambientale, rispettivamente, non possa essere esclusa. Metodi d'analisi per il monitoraggio ambientale non sono ovviamente di alcuna utilità e pertanto non sono richiesti ai fini dell'autorizzazione, se tali sostanze possono derivare da altre fonti oltre che dall'uso del prodotto.

Il Manuale sottolinea infine come la sensibilità richiesta ai metodi d'analisi per i residui dipenda dall'end-point rilevante. A titolo d'esempio, il limite di quantificazione (LOQ) di un metodo analitico per l'identificazione e la determinazione di residui in suolo o in acque superficiali dovrà essere inferiore al NOAEC per la specie più sensibile in quello specifico comparto, mentre per i residui in acqua potabile il LOQ non dovrà eccedere il limite massimo di concentrazione imposto a livello europeo.

I primi prodotti valutati: criticità

Saranno di seguito presi in esame alcuni degli aspetti critici affrontati durante la valutazione del primo gruppo di prodotti biocidi per i quali è stata richiesta l'autorizzazione a livello nazionale, costituito da rodenticidi a base di difenacoum. Il difenacoum è uno degli anticoagulanti di seconda generazione valutati nell'ambito del programma di revisione comunitaria, incluso nell'Allegato I mediante Direttiva 2008/81/CE (9) recepita con Decreto Ministeriale 09/10/2008 (10), recanti i requisiti per poter utilizzare il suddetto principio attivo come biocida.

Costituito da una miscela di isomeri *cis/trans* tossicologicamente attivi, il difenacoum ha dato prova di essere non volatile, scarsamente solubile in acqua e non pericoloso dal punto di vista chimico-fisico. Esso è utilizzato sotto forma di esche pronte per l'uso (quali blocchetti paraffinati, paste e pellet) collocate all'interno di appositi contenitori sigillati, colorate nonché addizionate di sostanze amaricanti, onde prevenire l'ingestione da parte di specie non-target.

Salvo rare eccezioni, le lacune riscontrate nei dossier esaminati sono risultate essere comuni a tutti i rodenticidi valutati. Per quanto riguarda l'identità, tali deficienze riguardano solitamente quegli ingredienti del prodotto costituiti da preparati, per i quali è stata sovente riscontrata la parziale o completa mancanza di informazioni relative ai singoli componenti che li costituiscono, come i nomi IUPAC e CA, i numeri CAS e CE, la formula molecolare, la formula di struttura, la percentuale peso/peso nella miscela. Ogni qual volta siano state osservate carenze di questo tipo, la ditta è stata invitata a fornire tutte le informazioni quali/quantitative mancanti.

Più numerose e articolate sono invece le criticità emerse durante la disamina dei dati chimico-fisici:

1. Autoinfiammabilità: inizialmente, nessuno dei prodotti è stato testato secondo il metodo EC A.16.

Le giustificazioni fornite per la mancata esecuzione dello studio, basate sull'esperienza nell'uso o sull'osservazione dei prodotti durante il test accelerato di stabilità all'immagazzinamento (a 35° C per 12 settimane), non sono state accettate. Nel primo caso, una tale argomentazione è stata giudicata troppo generica poiché le condizioni adottate nel test non sono paragonabili a quelle reali (il fatto che l'esperienza nell'uso sia negativa non esclude che nelle specifiche condizioni del test possano essere ottenuti risultati positivi che portino alla classificazione e all'etichettatura del prodotto). Nel secondo caso, non può essere escluso che i prodotti possano trovarsi occasionalmente (durante l'uso, l'immagazzinamento o il trasporto) a temperature superiori a 35°C.

Poiché non sempre nelle schede di sicurezza dei singoli coformulanti è stato possibile reperire dati relativi all'autoinfiammabilità, è stato richiesto alle ditte di testare le varie formulazioni secondo il metodo EC A.16.

2. Indicazione del pH: il risultato fornito (ottenuto secondo il metodo CIPAC MT 75.3 su una dispersione acquosa all'1% p/v) non è stato preso in considerazione, trattandosi di un dato rilevante per le formulazioni acquose o da dissolvere/ disperdere/ emulsionare in acqua, ma non per questo genere di prodotti (esche solide pronte per l'uso).
3. Densità relativa: il dato presentato, derivato mediante il metodo CIPAC MT 33 normalmente usato per determinare la densità apparente delle polveri, non è stato accettato. Oltre ad avere necessariamente implicato una serie di deviazioni dal protocollo, l'utilizzo di tale metodo non è giustificabile per i rodenticidi in esame, giacché esistono metodi più affidabili per prodotti solidi diversi dalle polveri.

Per tutti è stato dunque richiesto un nuovo studio secondo uno dei metodi descritti nella linea-guida EC A.3.

4. Stabilità all'immagazzinamento (effetto della temperatura): per tutti i prodotti sono state adottate condizioni differenti da quelle previste dal metodo CIPAC MT 46 (conservazione a 35°C per 12 settimane, anziché a 54°C per 2 settimane), senza che sia stata fornita alcuna spiegazione. È stato pertanto chiesto alle ditte di motivare adeguatamente la scelta effettuata. Quanto all'interpretazione dei risultati, in linea con le indicazioni contenute nel Manuale FAO, è stato adottato il seguente approccio:
 - a) se, dopo conservazione del campione in esame a 35°C per 12 settimane, è stata osservata una diminuzione del contenuto medio di principio attivo inferiore al 5%, è stato possibile estrapolare una conservabilità del prodotto pari a due anni, anche nel caso in cui non fossero ancora disponibili dati sperimentali a temperatura ambiente;
 - b) con una diminuzione del contenuto medio di difenacoum superiore al 5%, è stato richiesto alle ditte di identificare e quantificare i prodotti di degradazione del principio attivo. Con una diminuzione del contenuto medio di difenacoum più elevata (> 10%), non è stato ritenuto possibile prevedere per il prodotto una conservabilità di due anni, in assenza di dati che dimostrino come esso mantenga un livello di principio attivo e caratteristiche tecniche accettabili quando conservato per tale lasso di tempo a temperatura ambiente.
5. Stabilità all'immagazzinamento (effetto dell'umidità): per nessuno dei prodotti questo aspetto è stato coperto da dati o da alcuna giustificazione per non aver condotto studi.
6. Conservabilità del preparato a temperatura ambiente: in attesa di una linea-guida specifica per i prodotti biocidi, che in base a quanto stabilito durante il Technical Meeting di Ottobre 2011 sarà approntata prossimamente, la valutazione è stata condotta sulla scorta della Monografia GIPAF n. 17 (11), messa a punto dall'industria per i prodotti fitosanitari. In accordo con tale documento, tutti i risultati forniti sono stati valutati assumendo che una deviazione del contenuto medio di principio attivo pari a $\pm 10\%$ (rispetto al contenuto nominale) non influenzi negativamente la performance biologica del prodotto. Tale intervallo non deve essere confuso con i limiti di tolleranza previsti per il contenuto di principio attivo nei prodotti considerati, caratterizzati tutti da un contenuto nominale di difenacoum dello 0.0050% p/p. Il concetto di tolleranza difatti contempla l'errore analitico, l'errore di campionamento ed in particolare la variabilità inter-lotto a livello di produzione, ma non tiene conto della degradazione del principio attivo durante l'immagazzinamento del prodotto.

Infine, una delle criticità più rilevanti ha interessato quei dossier di prodotti presentati da ditte che possono utilizzare i dati del CAR del difenacoum tramite lettera d'accesso. Il Manuale sottolinea come le lacune del CAR riguardanti i metodi per l'identificazione e la quantificazione dei residui debbano essere colmate dal richiedente durante l'autorizzazione dei prodotti a livello nazionale. Anche se il difenacoum è stato incluso nell'allegato I, durante la valutazione condotta dallo Stato membro relatore (Finlandia) è stata ravvisata la necessità di presentare in fase di autorizzazione ulteriori studi per l'analisi dei residui in specifiche matrici, come esposto in dettaglio nel *Doc. I, 3.4 Requirement for further information* del CAR (disponibile presso il portale CIRCA, accesso confidenziale). Di conseguenza l'accesso al CAR del difenacoum non copre tutti i metodi analitici richiesti, che sono stati pertanto segnalati come *data gap* alle ditte interessate.

Bibliografia

1. Europa. Communication & Information Resource Centre Administrator (CIRCA) *PAR&MRFG-Dec11-Doc. 6a - Evaluation Manual*. Directive 98/8/EC. Disponibile all'indirizzo: http://circa.europa.eu/Public/irc/env/bio_reports/library?!=/stakeholders_consultatio&vm=detailed&sb=Title; ultima consultazione 19/6/2012.

2. Europa. Parlamento Europeo e Consiglio. Direttiva 98/8/CE del 16 febbraio 1998 relativa all'immissione sul mercato dei biocidi. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* n. L 123, 24 aprile 1998. Disponibile all'indirizzo: http://www.iss.it/binary/hclp/cont/dir98_8.1123065332.pdf; ultima consultazione 19/6/2012.
3. Europa. ex-European Chemical Bureau. *TNsG on data requirements document* (February 2008). Disponibile all'indirizzo: http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/health-env/risk_assessment_of_Biocides/doc/TNsG/TNsG_DATA_REQUIREMENTS/TNsG-Data-Requirements.pdf; ultima consultazione 19/6/2012.
4. Europa. Ex-European Chemical Bureau. *Technical Notes for Guidance on the assessment of technical equivalence of substances regulated under Directive 98/8/EC* (28-30 March 2008). Disponibile all'indirizzo: http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/health-env/risk_assessment_of_Biocides/doc/TNsG/TNsG_TECHNICAL_EQUIVALENCE/TNsG-Technical-Equivalence.pdf; ultima consultazione 19/6/2012.
5. FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides. March 2006 revision of the First edition - Available only on the internet.* Disponibile all'indirizzo: http://www.fao.org/ag/AGP/AGPP/Pesticid/Specs/Pdf/Manual_update%202006.pdf; ultima consultazione 19/6/2012.
6. Europa. ex-European Chemical Bureau. *Additional guidance on TNsG on part A, ch. 2, point 4 and part B ch. 2, point 4* (13-15 March 2009). Disponibile all'indirizzo: http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/health-env/risk_assessment_of_Biocides/doc/TNsG/TNsG_DATA_REQUIREMENTS/Addendum-TNsG-Data_Requirements_Analytical_Methods.pdf; ultima consultazione 19/6/2012.
7. Europa. European Commission. Directorate General Health and Consumer Protection. SANCO/3030/99 rev. 4 (11/07/00). *Technical material and preparations: Guidance for generating and reporting methods of analysis in support of pre- and post-registration data requirements for Annex II (part A, Section 4) and Annex III (part A, Section 5) of Directive 91/414.* Disponibile al seguente indirizzo: http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkdoc13_en.pdf; ultima consultazione 19/6/2012.
8. Europa. European Commission. Directorate General Health and Consumer Protection. SANCO/825/00 rev. 7 (13/03/2004). *Guidance document on residue analytical methods.* La revisione 8.1 del 16/11/2010 è disponibile all'indirizzo: http://ec.europa.eu/food/plant/protection/resources/guide_doc_825-00_rev7_en.pdf; ultima consultazione 19/6/2012.
9. Europa. Commissione Europea. Direttiva 2008/81/CE del 16 febbraio 1998 recante modifica della direttiva 98/8/CE del Parlamento europeo e del Consiglio al fine di iscrivere il difenacoum come principio attivo nell'Allegato I della Direttiva. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea* n. L 201, 30 luglio 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32008L0081:IT:NOT>; ultima consultazione 19/6/2012.
10. Italia. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Decreto 9 ottobre 2008. Attuazione della direttiva 2008/81/CE, recante modifica della Direttiva 98/8/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 16 febbraio 1998, relativa all'immissione sul mercato dei biocidi, al fine di procedere all'inclusione della sostanza attiva difenacoum nell'Allegato I della Direttiva. *Gazzetta ufficiale serie generale* n. 16, 21 gennaio 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.normativasanitaria.it/jsp/dettaglio.jsp?id=27095>; ultima consultazione 19/6/2012.
11. Europa. European Commission. Directorate General Health and Consumer Protection. CropLife International. *Technical Monograph n°17, 2nd Edition. Guidelines for specifying the shelf life of plant protection products.* Disponibile all'indirizzo: http://www.croplife.org/view_document.aspx?docId=2028; ultima consultazione 19/6/2012.