

BİYOSİDAL ÜRÜN FİZİKSEL, KİMYASAL VE STABİLİTE TESTLERİ ANALİZ REHBERİ

MADDE 1 – (1) Bu rehberin amacı; 31/12/2009 tarihli ve 27449 (4 üncü mükerrer) sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Biyosidal Ürünler Yönetmeliği kapsamında yer alan ürünlerin (ürün tipi 1 ve 19 hariç) fiziksel, kimyasal ve stabilite testlerinin yapılması ve değerlendirilmesine ilişkin genel usul ve esasları belirlemektir.

Tanımlar

MADDE 2 – (1) Bu rehberde geçen;

- a) Bakanlık: T.C. Sağlık Bakanlığı,
- b) Fiziksel testler: Ürünün sahip olduğu fiziksel özelliklerin belirlenmesine yönelik testleri,
- c) Kimyasal testler: Ürünün sahip olduğu kimyasal özelliklerin belirlenmesine yönelik testleri,
- ç) Genel Müdürlük: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünü,
- d) Kısa süreli (hızlandırılmış) stabilite testi: CIPAC MT 46.3 yöntemine göre yapılan, numunenin (ürünün), piyasaya arz edildiği ambalajı içerisinde, kapalı halde, belirli bir sıcaklıkta ve belirli bir süre boyunca iklimlendirme dolabına yerleştirilerek formülasyonun normal uzun vadeli yaşlanmasını ürünü ısıtmak suretiyle simüle eden, ürünün normal raf ömrü sıcaklığından daha yüksek sıcaklıklara maruz bırakarak süresi kısaltılabilen, katı, sıvı, gaz ve aerosol formülasyonlar için kullanılabilen testi,
- e) Stabilite testleri: Çevre koşullarının ürün kalitesine etkilerini, ürün depolama gereksinimlerini, son kullanma tarihini belirlemek, biyosidal ürün için talep edilen raf ömrünü (hızlandırılmış, uzun süreli) göstermek ve ambalajı açılmış ürünler için destekleyici verileri sağlayan kararlılık çalışmalarını,
- f) Şahit numune: Piyasa gözetimi ve denetimi faaliyetleri kapsamında veya ruhsata esas olarak alınan numunenin alındığı parti numarasına ait numune ile birlikte yeter miktarda alınan, itiraz ve ihtilaflı durumlar için uygun koşullarda saklanan numuneyi,
- g) Uzun süreli stabilite testi: Ürünün raf ömrünü belirlemek amacıyla, üretici tarafından beyan edilen depolama sıcaklığında ve belirli bir süre bekletilmesini ifade eden testi, ifade eder.

Analiz metotları

MADDE 3 – (1) Laboratuvarlarda öncelikle Ulusal metotlar olmak üzere, Avrupa Birliği (AB) ve uluslararası biyosidal ürün mevzuatında belirtilen analiz metotları kullanılır.

Potens testleri, potensi belirlenecek ürünün, standart veya potensi belli bir formülasyonla karşılaştırılması ile yapılır.

(2) Biyosidal ürünlerin fiziksel ve kimyasal analizleri ile tüm stabilite testleri aynı şarj/seri'den olacak şekilde aynı laboratuvarda çalıştırılır. Ancak farklı seriden stabilite testi çalışılması durumunda; çalışılacak stabilite testlerinin aynı serisinden, aynı laboratuvarda başlangıç fiziksel ve kimyasal analizlerinin çalışılması zorunludur. Yapılan testlerin sonucuna göre üretici ya da ithalatçılar, ruhsatlandırma sürecinde bir defaya mahsus olmak üzere uzun süreli stabilite testleri devam eden ürünlerde spesifikasyon belgesinde yer alan fiziksel parametrelerde değişiklik yaparak yeni spesifikasyon belgesini Bakanlığa sunabilir. Bu durumda, analizlere devam edilir ve değerlendirme yeni spesifikasyon belgesine göre analizler tekrarlanmadan raporlandırılır.

(3) Uzun süreli stabilitesi biten ürünlerde spesifikasyon belgesinde herhangi bir değişiklik olması halinde fiziksel/kimyasal, kısa süreli stabilite, uzun süreli stabilite ve gerekli olması halinde açık ambalaj stabilite testleri istenir.

(4) Ürün formülasyonunda yer alan yardımcı maddelerin değişikliği veya aktif madde miktarının azaltılmasına ilişkin başvurularda değişikliklerin gerekçesinin açıklanması ve bu gerekçenin Bakanlıkça uygun bulunması halinde fiziksel/kimyasal analizler, kısa süreli stabilite, uzun süreli stabilite ve gerekli olması halinde açık ambalaj stabilite testleri istenir.

(5) Rehberde uygun yapılmayan fiziksel ve kimyasal analizler, tüm stabilite testleri (fiziksel parametrelerde eksiklik olması, aylık periyotların uygun olmaması vb) yeniden rehberde uygun olarak yapılır.

(6) Raf ürünü uzatmaya yönelik uzun süreli stabilite testleri yapılmak istenmesi halinde; kısa süreli stabilite testleri yapılmaz, uzun süreli stabilite test sonuçlarına göre yeni raf ömrü belirlenir.

(7) Basınçlı kaplarda ambalajı açılmış ürün stabilite testlerinin çalıştırılması zorunlu değildir.

(8) Ürün formülasyonunda belirtilen galenik şekillerine göre etiketlerdeki ambalajların birimleri sıvılarda litre/mililitre katılarda kilogram/gram olarak belirtilir.

(9) Potens testlerinde, *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (Bti) ve *Bacillus sphaericus* (Bs) ile yapılacak denemelerde standart ürünün kalibrasyonu Aedes veya Culex cinsi bir sinek türünün üçüncü ve erken son evre larvaları kullanılarak yapılır ve “Ürünün potens = Standartın potens x LC₅₀ (mg/L) / Ürünün LC₅₀ (mg/L)” formülüyle hesaplanır.

(10) Potens testinde uluslararası kabul gören bir standart kullanılacak ise her mg ürün başına Uluslararası Toksik Birim (ITU) kullanılır. Biyosidal ürünün 1-2 ay aralıklara potensinin DSÖ standartlarında olup olmadığı kontrol edilir. Ancak bu standartlara ulaşamıyorsa farklı potens değerlerine sahip standartlardan da faydalanılabilir. *Bacillus* türlerine ait denemeler için;

a) Bti için Referans IPS82 (soy 1884) 15000 ITU/mg *Aedes aegypti* üçüncü veya erken son evre larvaları,

b) Bs için Referans SPH88 (soy 2362) 1700 ITU/mg *Culex pipiens* veya *Culex quinquefasciatus* üçüncü veya erken son evre larvaları kullanılması önerilir.

(11) Mikrobiyal larvasit potens testlerinde,

Stabilite testlerinde 20-25 °C’de saklama koşullarında potensinin %10’dan fazla kaybetmemesi gereklidir.

(12) Haşere kontrolünde kullanılan ürünler hariç diğer biyosidal ürünlerin aşağıda belirtilen fiziksel testleri yapılır. Bu testlerden görünüm, pH, yoğunluk ve ürünün galenik şekline bağlı olarak diğer fiziksel parametreler her stabilite testinde tekrar yapılır ve raporlandırılır.

12.1) Görünüm

12.1.1) Fiziksel durum (katı, sıvı, gaz veya aerosol)

12.1.2) Renk

12.2) pH: Sıvı haldeki biyosidal ürünler için spesifikasyonda aksi belirtilmedikçe pH doğrudan ürün üzerinden belirlenir. Belirlenen standart sapma değeri ile birlikte raporlandırılır. Ancak, biyosidal ürün katı ve kullanım şekli ürünün sulu çözeltisi ise pH %1’lik çözeltisinden ölçülür. Ürün pH ölçümü yapılamadığı durumda (pH≤4 veya pH>10) asidite/alkalinite testi yapılır ve spesifikasyon belgesinde firmalardan asidite/alkalinite verisi istenir.

12.3) Yoğunluk: Katı, sıvı, gaz ve aerosol halindeki biyosidal ürünler için yoğunluk ölçümü yapılır.

(13) Haşere kontrolünde kullanılan biyosidal ürünlerde fiziksel özelliklerin belirlenmesi için “Manual of Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides” yayınının güncel versiyonundaki spesifikasyon ve metotlara uyulması zorunludur. Fiziksel parametreler her stabilite testinde tekrar yapılır ve raporlandırılır.

(14) Yerinde üretim yapılan ve ambalajlanmadan doğrudan kullanılan sistemlerde hızlandırılmış stabilite testi, uzun süreli stabilite testi yapılmaz yalnızca fiziksel ve kimyasal analizler ile mikrobiyolojik etkinlik testleri yaptırılır.

(15) Yerinde üretim amacıyla kullanılan komponentlerin raf ömrü analiz rehberine uygun olarak (stabilite testleri) çalıştırılarak sunulmalıdır.

(16) Bakanlık ürün özelinde gerekli gördüğü durumlarda fiziksel test parametrelerine ilişkin ilave bir parametre analizi talep edebilir.

Değerlendirme kriterleri

MADDE 4– (1) Biyosidal ürün analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde aşağıdaki hususlara riayet edilir.

a) Biyosidal ürünlerin kimyasal analizleri için kabul edilebilir tolerans sınır değerleri Çizelge-1’de belirtilen değerlere uygun olmalıdır. Formülasyondaki aktif madde miktarlarında a/a, h/h, a/h birimleri verilmelidir. Birimin olmaması durumunda birim a/a olarak kabul edilir.

Çizelge-1: Formülasyondaki aktif madde içeriğine göre kabul edilebilir tolerans sınır değerleri

Formülasyondaki aktif madde içeriği [20±2° C de, %a/a, h/h, a/h]	Kabul edilebilir sınır değerler
Aktif madde içeriği ≤ 2,5	±%15 homojen formülasyonlar (emülsiyon konsantre, çözülebilir konsantrasyon, süspansiyon konsantre, vb.) için ±%25 heterojen formülasyonlar (Suda dağılılabılır granül, granül vb.) için
2,5 < Aktif madde içeriği ≤ 10	±%10
10 < Aktif madde içeriği ≤ 25	±%6
25 < Aktif madde içeriği ≤ 50	±%5
Aktif madde içeriği > 50	±%2,5

b) Biyosidal ürünlerde kimyasal analiz sonucunda aktif madde içeriği Çizelge-1’de belirtilen sınır değerlerin dışında bulunması halinde bu ürünlerin stabilite testleri yapılmaz.

c) Stabilite test sonuçlarında kabul edilebilir tolerans sınır değer, başlangıç değeri üzerinden en çok ±%10 kabul edilir.

Ancak, Çizelge-1’de verilen tolerans sınır değerler içerisinde kalan ve stabilite test sonuçlarında kabul edilebilir tolerans sınır değerlere uyan ürünlerde üretici; üretim prosesini ıslah ederek, piyasaya sürülecek ürünlerde nominal (etikette belirtilen) aktif madde oranının raf ömrü sonuna kadar en fazla ±%10 değişimini temin eder.

ç) Stabilite testlerinde aktif madde içeriğinin sınır değerlerin dışında bulunması halinde test sonuçları en kısa sürede Genel Müdürlüğe bildirilir.

d) İçeriğinde aktif madde olarak sıvı klor bulunan (sodyum hipoklorit) ürünlerde belli kullanım konsantrasyonları belirlenmiş (havuz suyu ve içme suyu gibi) ürün tipleri hariç olmak üzere diğer kullanım alanlarında mikrobiyolojik etkinliğinin azalmadığının belgelendirilmesi şartıyla stabilite testlerinde aktif klor miktarında tolerans limiti ± %35 kabul edilir.

e) Perasetik asit, hidrojen peroksit ve asetik asit denge reaksiyonu içeren ürünlerde perasetik asit ve hidrojen peroksit aktif madde olarak beyan edilir ve başlangıç fiziksel, kimyasal analizler ile kısa süreli stabilite, uzun süreli stabilite ve varsa açık ambalaj stabilite testleri yapılır. Asetik asit için sadece başlangıç kimyasal analizi yeterlidir.

f) Aktif klor içeren ürünlerde aktif klor miktarı, serbest iyot içeren ürünlerde (povidon iyot) serbest iyot miktarı analiz raporlarında ayrıca belirtilir.

g) Biyosidal ürünün aktif maddesinin üreticisinin değişmesi halinde, ürünün fiziksel ve kimyasal analizleri ve kısa süreli stabilite testi yaptırılır.

ğ) Üretim yeri değişikliği veya yeni bir üretim yeri ilavesi durumunda ürünün fiziksel, kimyasal analizleri ve kısa süreli stabilite testi yaptırılır. Kısa süreli stabilite testlerinin uygun bulunmaması durumunda üretim yeri ilavesinden/yeni üretim yerinden uzun süreli stabilite testleri istenir. İki farklı üretim yerinden çalışılan stabilite testlerinin farklı olması durumunda ürünün raf ömrü en düşük süreye göre belirlenir.

h) Stabilite çalışmalarında saklama öncesi ve sonrasında biyosidal ürünün aktif madde içeriği, ilgili fiziksel ve kimyasal özellikler belirlenir. Ambalaj görünümü üzerinde gözlem ve ağırlık değişiminin bir değerlendirmesi de yapılır.

ı) Bileşiminde alkol içeren ürünler için kullanılan alkolün denatüre edilip edilmediği bilgisi sunulmalıdır.

i) Hızlandırılmış stabilite testleri Çizelge-2’de belirtilen süre ve sıcaklık değerlerine göre yapılır.

Çizelge-2: Hızlandırılmış stabilite test koşulları

Sıcaklık ($\pm 2^{\circ}\text{C}$)	Süre (hafta)
54	2
50	4
45	6
40	8
35	12
30	18

(2) 30°C ’nin üzerinde bozunan biyosidal ürünler için hızlandırılmış stabilite testi yapılamıyor ise uzun süreli stabilite testleri aylık olarak çalıştırılır ve raporlandırılır. Uzun süreli stabilite test sonuçlarına göre uygun raf ömrü ile ruhsatlandırılır.

(3) Hızlandırılmış stabilite testi ile maksimum 24 aylık raf ömrüne (uzun süreli stabilite testi bitimine) kadar geçici ruhsat düzenlenebilir. Uzun süreli stabilite testleri için biyosidal ürünün etiketinde belirtilen raf ömrü süresi kadar $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklık değerinde saklanan ürünün, üretim tarihinden itibaren başlangıç, 3., 6., 9., 12., 18., 24. aylarda ve daha uzun raf ömrü beyan edilen ürünler için bu süreler tamamlandıktan sonra 6 ayda bir analiz edilir ve raporlandırılır.

(4) Bakanlık, stabilite testlerine ilave olarak birinci ana grupta yer alan biyosidal ürünlerde, ambalajı açılmış biyosidal ürünün kullanım süresinin uygunluğunun tespitini yaptırır. Bu amaçla, ambalajı açılmış ürün etiketinde beyan edilen süre kadar, iklimlendirme dolaplarında $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta bekletilir, uzun süreli stabilite periyotlarında fiziksel ve kimyasal olarak test edilir ve raporlandırılır. Test sonuçlarına açık ambalaj raf ömrü belirlenir. Haşere grubunda yer alan biyosidal ürünlerde açılmış ürünün raf ömrü ürün tipi 18 için maksimum bir yıl, ürün tipi 14 için maksimum bir ay olarak açık ambalaj stabilite testleri çalışılmasına gerek olmadan belirtilebilir. Bunun üzerinde iddiası olan firmalar analiz yaptırarak analiz süresi kadar açılmış ürünün raf ömrünü yazdırabilirler. İkinci ana grupta yer alan ürünler için açık ambalaj stabilite testleri istenmez.

(5) Ruhsata esas analiz sonuçlarına itiraz edilmesi veya yeniden analiz yaptırılmasının talep edilmesi halinde, Biyosidal Ürünler Yönetmeliğine uygun olarak analiz yapmaya yetkinliği olan laboratuvarlarda analiz yaptırılır. Analizlerin uygunsuz çıkması halinde ürün başvurusu reddedilir. Analizlerin uygun çıkması halinde ise Biyosidal Ürünler Yönetmeliğine uygun olarak analiz yapmaya yetkinliği olan başka bir laboratuvar da üçüncü kez analiz yaptırılır ve buna göre işlem tesis edilir. Kısa süreli stabilite testlerinin uygun çıkmaması halinde uzun süreli stabilite testlerinin sonucuna göre işlem yapılır. Uzun süreli stabilite

testlerinin uygun çıkmaması halinde kısa süreli stabilite testi yaptırılmaz doğrudan uzun süreli stabilite testi tekrarlanır uygun çıkması halinde üçüncü kez yapılmasına gerek yoktur. Uygunluk durumuna göre raf ömrü belirlenir.

(6) Biyosidal ürün formülasyonunda Kimyasalların Kaydı, Değerlendirilmesi, İzni Ve Kısıtlanması Hakkında Yönetmeliği'nin EK-17'sinde yer alan bileşen bulunması halinde miktar analizi yaptırılmalıdır.

(7) Herhangi bir aktif maddenin yardımcı madde olarak kullanılması durumunda aşağıdaki şekilde hareket edilecektir:

a) Biyosidal ürün formülasyonunda yardımcı madde olarak kullanılan aktif maddenin ilgili ürün tipinde ve/veya aynı grup içerisinde farklı ürün tipinde aktif madde olarak tanımlı olması durumunda kimyasal analiz yaptırılır.

Kullanılan miktarın ürünün etkinliğine katkısı olmadığına dair teknik açıklamalar ile literatür bilgi istenir. Sunulan bilgi ve belgelere göre ürün formülasyonundaki yardımcı maddenin ürünün etkinliğe katkısının olduğunun anlaşılması durumunda yardımcı maddenin stabilite testleri yaptırılır.

Yardımcı madde olarak kullanılan aktif maddenin ilgili konsantrasyonda biyosidal etkinliğe katkısının olmadığına anlaşılması durumunda yardımcı madde olarak kullanılabilir.

b) Aynı ana grup içerisinde daha önce aktif madde listesinde olup aktif madde listesinden çıkarılan maddelerin, çıkarılma gerekçesine bakılarak karar verilir. Aktif madde listesinden çıkarılma gerekçesi toksik (kanserojen, mutajen ve üremeye toksik vb) olması halinde yardımcı madde olarak kullanılmasına izin verilmez. Ayrıca üçüncü ana grupta aktif madde listesinden çıkarılan maddeler yardımcı madde olarak kullanılamaz.

(8) Yurt dışından büyük ambalaj halinde getirilip ülkemiz de küçük ambalajlara bölünerek piyasaya arz edilmek istenilen ürünlerin raf ömrü açılmış ambalaj süresini geçemez. Raf ömrünün belirlenmesinde açık ambalaj stabilite testinin çalışılması yeterlidir.

(9) Piyasa gözetimi ve denetimi faaliyetleri kapsamında alınan numunelerin (üretim anında alınan hariç olmak üzere) kimyasal testlerinde tolerans değer, nominal (etikette belirtilen) aktif madde içerik değeri esas alınarak $\pm\%10$ kabul edilir.

Analiz raporları

MADDE 5 – (1) Laboratuvarlarda analiz raporları en az üç nüsha olarak düzenlenir. Bir nüshası laboratuvarında muhafaza edilir, bir nüshası kullanılan analiz metodu (standart metodun tam metni) ile birlikte Genel Müdürlüğe ürün dosyası ile sunulur, diğer nüsha başvuru sahibinde kalır. Laboratuvarların düzenleyecekleri raporlar reklam amacıyla kullanılamaz. Laboratuvar tarafından analiz raporlarının gizliliği esastır. Analiz rapor formatları akreditasyon kapsamında ve Eklerde yer alan formata göre yazılmalıdır. Elektronik ortamda tutulan kayıtlar yedeklenmelidir.

a) Analiz sonuçlarının ve raporların ekleriyle birlikte (kromatogram gibi) en az beş yıl süreyle saklanması zorunludur.

b) Analiz sonuçları sayısal olarak belirtildiği gibi, “Uygundur”, “Uygun değildir”, “Değerlendirme yapılamamıştır” gibi ifadelerle de yazılı olarak beyan edilmelidir.

(2) Analiz raporlarının her sayfasında ürün ismi/sayfa numarası yer almalı ve laboratuvar yetkilisi tarafından paraflı, son sayfası imzalı olmalıdır.

İdari yaptırımlar

MADDE 6– (1) Biyosidal ürünler yönetmeliği kapsamında analiz yapma yetkinliğine sahip laboratuvarın yetkisi dışında biyosidal analizler yapılması ve/veya analiz yapmadan veya gerçeğe aykırı belge ve analiz raporu düzenlenmesi durumunda, laboratuvarların iki yıl süre ile biyosidal ürün analizleri kabul edilmez.

(2) Analiz raporlarında analiz sonuçlarının değerlendirmesini etkileyecek “sehven” hatalar kabul edilmez.

(3) Laboratuvar, yanlış raporlandırma yapılması halinde resmi yazı ile 1 defa uyarılır. 2 takvim yılı içerisinde 3 defa uyarılan laboratuvardan bir yıllığına analiz kabul edilmez. Bu sürenin sonunda laboratuvar analiz sunabilir, bunu takip eden iki yıl içerisinde yeniden 3 defa uyarılması halinde laboratuvardan iki yıl süre ile analiz kabul edilmez.

Ek-1: Fiziksel ve Kimyasal Analiz Laboratuvarı Rapor Örneği

Rapor Kayıt Numarası					
Ürünün Tam Adı					
Ürün/Ruhsat Sahibi					
Formülasyon Şekli					
Ambalaj Malzemesinin Cinsi					
Formülasyon İçeriği					
Numunenin Geliş Tarihi					
Numunenin Geliş Sebebi, Mühür Durumu Ve Miktarı					
Numunenin Alındığı Adres					
Üretim Yeri Adresi					
Üretim Ve Son Kullanma Tarihi					
Parti No					
Numunenin Geldiği Yer, Tarih Ve Sayısı					
Analiz Yöntemi Ve Yöntem Özet Bilgisi	<i>Standart metotlar burada verilmelidir.</i>				
Analiz Sonuçları	Analize Alındığı Tarih	Kullanılan Cihaz	Spesifikasyon bilgisi	Analiz Sonuçları	Birim
Fiziksel Parametreler					
<i>Ürün Spesifikasyonunda Belirtilen Fiziksel Parametreler</i>					
Kimyasal Parametreler	Analize Alındığı Tarih	Kullanılan Cihaz	Etiketinde belirtilen değer	Analiz Sonuçları	Birim
Aktif Madde Miktarı-1					
Aktif Madde Miktarı-2					
Aktif Madde Miktarı-3					
Değerlendirme					
Analizi Yapan Adı Soyadı İmza	Tarih/...../20..		Yetkili/sorumlu Adı Soyadı İmza		

Not: Kromatograf cihazı ile yapılan analizlerde onaylanmış kromatogramlar eklenmelidir. Standart ve numuneye ait kromatogramlarda; analiz tarihi, alan değeri ve alıkonma süresi bulunmalıdır.

Ek-2: Stabilit  Test Raporu  rneęi

Rapor Kayıt Numarası						
Ürünün Tam Adı						
�r�n/Ruhsatsahibi						
Formülasyon �ekli						
Ambalaj Malzemesinin Cinsi						
Formülasyon İçeriği						
Numunenin Geliş Tarihi						
Numunenin Geliş Sebebi,Mühür Durumu, Miktarı						
Numunenin Alındığı Adres						
Üretim Yeri Adresi						
Üretim Ve Son Kullanma Tarihi						
Şarj/Seri No						
Numuneyi Gönderen Kurum, Tarih Ve Sayısı						
Bekleme Sıcaklığı Ve Nem Oranı						
Bekleme S�resi						
Analiz Yöntemi Ve Yöntem �zet Bilgisi	Metot adı verilmelidir.					
Analiz Sonuçları	Analize Alındığı Tarih	Kullanılan Cihaz	Spesifikasyon bilgisi	Başlangıç değerleri	Analiz Sonuçları	Birim
Fiziksel Parametreler						
Kimyasal Parametreler						
Aktif Madde Miktarı-1						
Aktif Madde Miktarı-2						
Aktif Madde Miktarı-3						
Değerlendirme						
Analizi Yapan Adı Soyadı imza	Tarih ../.../20..			Yetkili/sorumlu Adı Soyadı imza		