

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель Министра –  
Главный государственный  
санитарный врач  
Республики Беларусь



С.В.Нечай

«*СВ*» *СВ* 2025 г.

Регистрационный № *035-1124*

**МЕТОД ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ  
ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТЕХНИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ  
ПЕСТИЦИДОВ-ДЖЕНЕРИКОВ ОРИГИНАЛЬНЫМ  
ДЕЙСТВУЮЩИМ ВЕЩЕСТВАМ**

инструкция по применению

**УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:**

Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены,  
эпидемиологии и общественного здоровья»

**АВТОРЫ:**

к.м.н. Ильюкова И.И., к.м.н. Юркевич Е.С., к.б.н. Камлюк С.Н., Иода В.И.

Минск, 2024

## **ГЛАВА 1 НАЗНАЧЕНИЕ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ**

1. В настоящей Инструкции по применению (далее – Инструкция) изложен метод токсиколого-гигиенической оценки эквивалентности технических продуктов пестицидов-дженериков оригинальным действующим веществам, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на медицинскую профилактику заболеваний и патологических состояний населения, связанных с воздействием пестицидов-дженериков.

2. Положения инструкции по применению могут использоваться для:

оценки риска здоровью населения, ассоциированного с воздействием пестицидов-дженериков;

совершенствования надзора за применением пестицидов-дженериков, особенно обладающих высокой токсичностью;

повышения эффективности и достоверности результатов оценки безопасности пестицидов-дженериков для здоровья населения при проведении государственной токсиколого-гигиенической экспертизы пестицидов.

3. Настоящая Инструкция предназначена для врачей-гигиенистов и иных врачей-специалистов организаций (учреждений) здравоохранения, осуществляющих токсиколого-гигиеническую оценку безопасности пестицидов-дженериков для здоровья населения при проведении государственной регистрации пестицидов<sup>1-3</sup>.

4. Настоящая Инструкция вступает в силу с даты ее утверждения.

## **ГЛАВА 2 ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

6. Для целей настоящей Инструкции используются общепринятые термины и их определения, установленные законодательством в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, основополагающими методическими документами в области оценки рисков здоровью человека, а также следующие термины и определения:

---

<sup>1</sup> Закон Республики Беларусь от 25.12.2005 № 77-3 (ред. от 19.10.2023) «О карантине и защите растений» (с изм. и доп., вступившими в силу с 22.04.2024)

<sup>2</sup> Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 27.08.2018 № 618 (ред. от 20.11.2023) «О вопросах проведения токсиколого-гигиенической оценки средств защиты растений»

<sup>3</sup> Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) [Электронный ресурс] : утв. Решением Комиссии тамож. союза от 28 мая 2010 г. № 29 : в ред. решений Комиссии Тамож. союза от 17.08.2010 № 341, от 18.11.2010 № 456, от 02.03.2011 № 571, от 07.04.2011 № 622, от 18.10.2011 № 829, от 09.12.2011 № 889, решений Коллегии Евраз. эконом. комиссии от 19.04.2012 № 34, от 16.08.2012 № 125, от 06.11.2012 № 208, от 15.01.2013 № 6, от 10.11.2015 № 149, от 06.08.2019 № 132. – Режим доступа: [http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tech-reg/depsanmer/sanmeri/Pages/P2\\_299.aspx](http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tech-reg/depsanmer/sanmeri/Pages/P2_299.aspx). – Дата доступа: 27.09.2024)

действующее (активное) вещество (а.д.в.) – составляющее (-ие) препаративной формы, отвечающие за биологическую активность пестицида при борьбе с вредителями или болезнями, либо при регуляции роста растений и т.д.;

заявитель – производитель, группа производителей или заинтересованная сторона, которые представляют проект спецификации и пакет данных в ФАО/ВОЗ<sup>4</sup> для оценки в поддержку новой спецификации или для расширения существующей спецификации;

значимые (релевантные) примеси – побочные продукты производства, хранения или применения пестицида, которые в сочетании с действующим веществом представляют опасности для здоровья человека и окружающей среды;

пестицид-дженерик – воспроизведенный пестицидный препарат, содержащий действующее вещество (технический продукт) постпатентного синтеза. Эквивалентность технического продукта пестицида-дженерика оригинальному препарату должна быть подтверждена по количественному содержанию действующего вещества, композиционному составу примесей и их процентному содержанию;

препаративный пестицидный продукт – любая препаративная форма, содержащая одно или более действующих веществ и смесь различных ингредиентов, предназначенных для придания продукту полезности и эффективности;

примесь (химическая) – побочный продукт, возникающий при производстве действующего (активного) вещества или полученный из активного вещества во время формулирования или хранения пестицида;

профиль примесей – максимальные концентрации всех примесей (включая «неизвестные») в техническом продукте активно действующего вещества, произведенном производителем с использованием одного процесса, полученные в результате анализа производственных партий;

релевантные примеси – все примеси, которые могут представлять опасность для здоровья человека или окружающей среды, даже если они присутствуют в техническом продукте на уровне  $< 1$  г/кг;

референтный профиль – токсикологический и экотоксикологический профили примесей, на которых основана исходная справочная спецификация активного вещества, подтвержденная наиболее полными токсикологическими и экотоксикологическими профилями эталонного продукта;

соответствующая примесь – побочный продукт производства или хранения пестицида, который по сравнению с действующим веществом является токсикологически и/или экотоксикологически или

экологически значимым для здоровья или окружающей среды, фитотоксичным для обработанных растений, влияет на стабильность пестицида или вызывает любой другой неблагоприятный эффект;

справочная (эталонная) спецификация – текущая опубликованная спецификация для активно действующего вещества пестицида, разработанная в соответствии с процедурами оценки Руководства ФАО / ВОЗ, которая используется в качестве эталонного критерия для определения эквивалентности технического продукта активно действующего вещества и/или формуляции параллельного или последующего производителя;

технический продукт – это пестицидный химикат в чистом виде (с примесями), который производится химической компанией до его включения в состав других пестицидных продуктов; содержит технический активный ингредиент и может содержать намеренно добавленные инертные вещества;

токсикологический профиль – перечень данных о токсикологических конечных точках, которые могут иметь последствия для здоровья человека вследствие воздействия различными путями для конкретного пестицида;

эквивалентность – определение схожести примесей и токсикологического профиля, а также физических и химических свойств предположительно схожего технического материала, выпущенного другими производителями, с целью выяснения, представляют ли они собой одинаковые уровни риска;

экотоксикологический профиль – перечень данных по экотоксикологическим конечным точкам, которые могут иметь последствия для водных и наземных организмов из-за возможного воздействия, зависящего от предполагаемого использования, для конкретного пестицида;

AOEL (Acceptable level of occupational exposure) – приемлемый уровень воздействия на работающих при применении пестицида;

LOAEL (Lowest observed effect level) – пороговая доза (или минимально действующая доза, порог вредного воздействия), наименьшее количество вещества, которое вызывает в организме изменения, определяемые наиболее чувствительными физиологическими и биохимическими тестами; доза, ниже которой отсутствуют внешние признаки отравления животного; наименьшая доза вещества, способная дать определенный биологический эффект (термин, аналогичный принятому ранее «минимальная действующая доза» / «пороговая доза»);

NOAEL (No Observable Adverse Effects Level) – максимальный уровень дозы, при которой не наблюдается отрицательный вредный эффект (термин, аналогичный принятому ранее «подпороговая доза»)

NOEL (No Observable Effects Level) – максимальная доза, при которой отсутствуют наблюдаемые эффекты (отрицательные и положительные), связанные с воздействием вещества (термин, аналогичный принятому ранее «максимальная недействующая доза»);

TTC (The threshold of toxicological concern / порог токсикологической опасности) – генотоксический уровень экспозиции примеси, который приводит к теоретическому канцерогенному риску, равному 1 дополнительному случаю онкологического заболевания на 100 000 пациентов при пожизненной экспозиции.

### **ГЛАВА 3**

## **ЭТАПЫ ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТЕХНИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ ПЕСТИЦИДОВ-ДЖЕНЕРИКОВ**

7. В настоящей инструкции изложен двухуровневый подход для оценки эквивалентности технических продуктов пестицидов-дженериков, основанный на руководящих документах ФАО / ВОЗ<sup>4</sup>.

8. Основанием для проведения оценки эквивалентности технических продуктов пестицидов-дженериков являются следующие случаи<sup>5</sup>:

8.1. когда технические продукты/материалы поступают не от заявителя справочного источника/производителя оригинального действующего вещества, а от нового/другого производителя;

8.2. когда производство технического продукта переключается с экспериментального на промышленное коммерческое производство, которое рассматривается как другой источник и как крупномасштабное производство;

8.3. когда наличествуют изменения в методе/технологии производства (например, качество исходных материалов, и/или процесс их производства, и/или изменение профиля примеси, и/или использование других/новых аналитических методов) и/или места производства, и/или добавление одного или нескольких альтернативных мест производства (производственных площадок).

---

<sup>4</sup> Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций (ФАО) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), ответственные за безопасность пищевых добавок, контаминантов, загрязняющих веществ, природных токсикантов и остатков ветеринарных препаратов в продуктах питания

<sup>5</sup> Guidance document on the assessment of the equivalence of technical materials of substances regulated under Regulation (EC) 1107/2009 [Electronic resource]. – Mode of access: [https://ec.europa.eu/food/system/files/2016-10/pesticides\\_ppp\\_app-proc\\_guide\\_phys-chem-ana\\_subst\\_tech\\_201207.pdf](https://ec.europa.eu/food/system/files/2016-10/pesticides_ppp_app-proc_guide_phys-chem-ana_subst_tech_201207.pdf)

9. Этапы определения эквивалентности технического продукта-дженерика активно действующего вещества регистрируемого пестицида техническому продукту фирмы-оригинатора:

9.1. сравнительная оценка эталонных справочных спецификаций ФАО / ВОЗ на активно действующие вещества и спецификаций технических продуктов пестицидов-дженериков, представленных производителем (Уровень I);

9.2. признание эквивалентными или неэквивалентными технических продуктов пестицидов-дженериков активно действующего вещества и/или формуляции эталонной (справочной) спецификации ФАО / ВОЗ (Уровень II).

10. Не подлежат токсиколого-гигиенической оценке эквивалентности:

10.1. технические продукты, являющиеся продуктами микробного синтеза;

10.2. технические продукты со сложно идентифицируемым химическим составом/смесями (например, экстракты растений, продукты животного происхождения и их производные).

## **ГЛАВА 4 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СПРАВОЧНЫХ СПЕЦИФИКАЦИЙ**

11. Первый этап (Уровень I) – оценка аналитических данных

11.1. Сравнительная оценка эталонных справочных спецификаций ФАО / ВОЗ на активно действующие вещества и спецификаций технических продуктов пестицидов-дженериков.

11.2. Признание эквивалентными – при совпадении данных в допустимых пределах.

11.3. Признание неэквивалентными – при недостаточных данных и/или сомнительных данных, и/или при наличии потенциальных или определенных пробелов и необходимости дальнейших токсикологических и экотоксикологических испытаний.

12. Справочные (эталонные) спецификации ФАО / ВОЗ (JMPS FAO / WHO)<sup>6</sup> могут использоваться национальными органами в качестве международного эталона при проведении регистрационных испытаний пестицидов-дженериков, а также при государственном мониторинге пестицидов и для контроля качества последующих поставок.

13. Копии справочных спецификаций ФАО / ВОЗ доступны на официальных сайтах<sup>7-8</sup> организации.

14. При оценке эквивалентности технического продукта активнодействующего вещества пестицида-дженерика особое внимание акцентируется на примесях (любых компонентах, кроме чистого

активно действующего вещества) и/или вариантах их присутствия в техническом продукте (включая компоненты, полученные в процессе производства или разложения во время хранения).

15. Выделяют следующие примеси:

значительные – возникают из-за изменчивости технологического процесса в количествах  $\geq 1$  г/кг в производимом техническом продукте активно действующего вещества в пересчете на сухой вес;

соответствующие – все примеси, имеющие токсикологическую и/или экотоксикологическую значимость по сравнению с эталонным активно действующим веществом, даже если они присутствуют в техническом материале в количестве  $< 1$  г/кг.

16. При оценке эквивалентности нового технического продукта активно действующего вещества эталонному образцу эквивалентность признается установленной, если:

чистота технического продукта пестицида-дженерика не ниже, чем у эталонного продукта фирмы-оригинатора (с учетом соотношения изомеров, где это необходимо);

отсутствуют новые примеси;

относительная расчетная опасность примеси (RelНазприм) нового технического продукта сравнима с опасностью активно действующего вещества (Наза.д.в.) (Приложение 1);

пределы соответствующих примесей, сертифицированные для эталонного источника, не увеличиваются и сертифицированные пределы всех нерелевантных примесей, сертифицированные для эталонного источника, не превышаются более чем на следующие уровни:  $\geq 3$  г/кг или 50 % от сертифицированного предела.

17. В случае, если эквивалентность нового технического продукта пестицида-дженерика эталонному техническому продукту невозможно установить на основании критериев Уровня I, проводится оценка по Уровню II, чтобы оценить, приводит ли профиль примесей к неприемлемому увеличению опасности нового технического продукта в сравнении с эталоном.

## **ГЛАВА 5**

### **ПРИЗНАНИЕ/НЕПРИЗНАНИЕ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТЕХНИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ ПЕСТИЦИДОВ-ДЖЕНЕРИКОВ**

18. Варианты выводов по эквивалентности на основании вышеперечисленных условий:

---

<sup>6</sup> JMPS FAO / WHO Joint Meeting on Pesticide Specifications / Спецификации пестицидов Продовольственной и Сельскохозяйственной Организации ООН и Международной Организации Здравоохранения

<sup>7</sup> <http://www.fao.org/catalog/interact/order-e.htm>

<sup>8</sup> <http://www.who.int/whopes/quality>

новый технический продукт эквивалентен эталонному источнику, поэтому дальнейшее рассмотрение не требуется;

эквивалентность нового технического продукта эталонному образцу невозможно установить только на основании критериев уровня I, поэтому требуется оценка уровня II, чтобы оценить, приводит ли профиль примесей к неприемлемому увеличению опасности материала нового продукта по сравнению с эталоном;

новый технический продукт не эквивалентен эталонному продукту, потому что минимальная чистота ниже, чем у эталонного продукта.

19. Если новый технический продукт пестицида-дженерика не эквивалентен эталонному продукту по более низкой минимальной чистоте, то для такого продукта следует провести оценку риска, чтобы определить, будут ли пестициды-дженерики, содержащие технический продукт, соответствовать требованиям безопасности.

20. Второй этап (Уровень II) – оценка токсичности для млекопитающих и экотоксичности для объектов среды обитания с последующими выводами (Приложения 2, 3).

21. Новый технический продукт пестицида-дженерика может считаться (эко) токсикологически эквивалентным эталонному техническому продукту, если присутствующие в нем примеси не усиливают его токсикологическую опасность.

22. В случаях, когда имеется более одного справочного источника, досье разных изготовителей могут отличаться, поэтому следует руководствоваться только тем источником (источниками), по которому Комитет JMPS FAO / WHO принял регулирующее решение.

## **ГЛАВА 5 ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ**

23. Оценка данных по токсичности проводят на основании и с учетом представленной информации по ранее проведенным исследованиям (Приложение 4).

24. Испытания на животных проводят:

24.1. при наличии определенных опасений со стороны технического продукта пестицида-дженерика оказывать неблагоприятное воздействие: когда сертифицированные пределы всех нерелевантных примесей для эталонного источника не превышаются более, чем на следующие уровни: допустимое максимальное увеличение  $\leq 3$  г/кг или 50 % от сертифицированного предела;

24.2. для определения возможности неприемлемого увеличения опасности для технического продукта пестицида дженерика по сравнению с оригинальным действующим веществом в случаях наличия



любых новых примесей и/или повышенного уровня соответствующих примесей и/или повышенного уровня нерелевантных примесей, превышающие указанные пределы;

24.3. при отсутствии данных испытаний для дженерика, токсичность которого может значительно увеличиться из-за превышения контрольных уровней показателей LD<sub>50</sub>, CL<sub>50</sub>, ADI, AOEL, ARfD, NOEL / NOAEL, BMD или BMDL;

24.4. при увеличении класса опасности (Приложение 5).

25. При наличии новых или при повышении уровней декларируемых примесей заявитель предоставляет данные, доказывающий отсутствие токсичности нового технического продукта в сравнении с эталонным источником.

26. Варианты принятия решения по токсикологическим показателям:

новый технический продукт пестицида-дженерика эквивалентен эталонному образцу при наличии доказательств, что новый или повышенный уровень примеси (-ей) не приведет к увеличению токсичности технического продукта дженерика по сравнению с эталоном;

новый технический продукт пестицида-дженерика не эквивалентен эталонному образцу при наличии данных, что новый или повышенный уровень примеси будет увеличивать токсичность технического продукта пестицида-дженерика по сравнению с эталонным действующим веществом.

27. Превышения верхних пределов токсикологических примесей технического продукта дженерика по сравнению с эталонным источником недопускается.

28. Оценка вероятной и/или предполагаемой токсичности примесей проводится путем рассмотрения представленных заявителем доступных данных.

29. Представляющие опасность примеси (новые или присутствующие в повышенном количестве) разделяют на следующие категории:

примеси, не оказывающие токсикологического воздействия: химические вещества/смеси с заведомо низкой токсичностью (инертные вещества, минеральные соли, вода и т. п.), для которых дополнительная токсикологическая оценка обычно не требуется, но заявителем должны быть представлены аргументированные достоверные данные;

примеси, вызывающие известную токсикологическую озабоченность: декларируемая примесь, присутствующая в новом техническом продукте (дженерике) и отсутствующая в эталонном действующем веществе, для которой требуются достоверные данные

отсутствия значительного увеличения токсичности дженерика по сравнению с эталоном.

При отсутствии таких данных новый технический продукт считается не эквивалентным справочному/эталонному образцу.

30. Если примесь была идентифицирована как соответствующая эталонному образцу, при дальнейшей оценке следует определить, приемлемы ли уровни содержания примеси в новом техническом продукте.

31. Для новых примесей с неизвестной токсикологической опасностью ( $> 1$  г/кг) или повышенных уровнях нерелевантных примесей, проводится дополнительной токсикологической оценки (Приложение 6).

32. В случае недостаточности предоставленных заявителем данных, учитываются сведения по воздействию примеси на рабочего/оператора и потребителя ниже порогового значения (ТТС, Kroes et al., 2004<sup>8</sup> и 2007<sup>9</sup>), при рассмотрении которых делается вывод о необходимости проводить дополнительные исследования или отказаться от них.

33. Выбор подходящего значения ТТС является индивидуальным решением, которое принимает во внимание, помимо прочего, известные/предполагаемые свойства примеси, и учитывает доступную открытую литературу по обоснованию ТТС.

34.1. Определение приемлемого верхнего предела концентрации для токсикологической примеси основывается на том, что, если токсикологическая примесь в новом продукте не превышает допустимую верхнюю предельную концентрацию, это может помочь указать на отсутствие повышенной опасности в новом техническом продукте по сравнению с эталонным действующим веществом (Приложение 7).

34.2. В случае, если вероятность опасности нового технического продукта значительно возрастает из-за суммы всех новых или увеличенных примесей, а не из-за одной примеси, такой продукт не признается эквивалентным.

---

<sup>8</sup> Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vos JG 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.

<sup>9</sup> Kroes R, Renwick AG, Feron V, Galli CL, Gibney M, Greim H, Guy RH, Lhuguenot JC and van de Sandt JJ, 2007. Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients. *Food and Chemical Toxicology*, 45, 2533–2562

34.3. Максимально возможный уровень воздействия примеси (*прим*EMPL) на человека можно рассчитать, предположив, что примесь будет присутствовать в максимально возможном количестве, указанном в документации на технический продукт действующего вещества, воздействие действующего вещества будет составлять 100 % от референтных доз действующего вещества (AOEL, ADI, ARfD), и что подвергающийся воздействию человек имеет массу тела 70 кг.

Для определения *прим*EMPL применяется следующий расчет (1):

$$\text{примEMPL} = \text{RfD} \times 70 \times \% \text{ прим}_{\text{max}}, \quad (1)$$

где: RfD – референтная доза действующего вещества;  
70 – ориентировочная масса тела человека, подвергающегося воздействию;  
% *прим*<sub>max</sub> – максимальное возможное содержание примесей.

Этот подход делает некоторые допущения, которые не всегда могут быть выполнены: поскольку AOEL является системным значением, предполагается, что кожная, пероральная и ингаляционная абсорбция сопоставима.

При положительном ответе целесообразно использовать уровень примесей в испытуемом материале в качестве допустимого верхнего предела концентрации, но экспертная оценка будет особенно важной.

В случае отрицательного ответа предел для соответствующей примеси может быть установлен на уровне менее 1 г/кг (< 0,1 %) для исключительно опасной примеси, например диоксины.

#### 35.4. Варианты решения:

новый технический продукт не представляет большей опасности, следовательно, эквивалентен эталонному источнику;

новый технический продукт содержит одну или несколько примесей, вызывающих неопределенную (эко) токсикологическую опасность; следовательно, требуется дополнительная информация для оценки эквивалентности (должны быть веские основания для требования новых исследований токсичности);

новый технический продукт не эквивалентен справочному источнику, как представляющий серьезную опасность для здоровья человека и окружающей среды.

## ГЛАВА 6 ЭКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

36. Для экотоксикологической оценки нового технического продукта используется прогнозируемое повышение экотоксичности,

которое может быть рассчитано на основании состава с использованием коэффициента запаса (F), за исключением случаев, когда сравнение экотоксичности возможно на основании экспериментальных данных.

При выборе величины коэффициента F учитывают следующее:

в случаях, когда невозможно с достаточной уверенностью исключить токсическое влияние примеси на общую токсичность технического продукта исследуемого организма/тест-системы, к примеру, возможно дополнительное токсическое воздействие (например, воздействие гербицида на рыбу), уместен консервативный подход, когда по умолчанию применяется коэффициент запаса  $F = 100$ ;

коэффициент запаса может быть снижен до  $F = 10$ , когда возможно предположить, что токсическое действие технического продукта будет определять классическим механизмом действия пестицида (например, воздействием гербицида на водоросли), или при наличии знаний, подтверждающих конкретный механизм токсичности действующего вещества (например, типичные профили токсичности химических классов действующих веществ).

37. Для оценки промежуточных исследований для подтверждения экотоксикологической репрезентативности:

используют исследования, которые позволяют провести прямое сравнение экотоксичности нового технического продукта с эталонным действующим веществом;

результаты таких исследований следует использовать для оценки эквивалентности нового технического продукта и эталонной серии;

в качестве предварительного условия для такой оценки оба исследования должны проводиться в соответствии с одной и той же методологией тестирования, в одинаковых условиях воздействия (например, статическое, проточное) и с одними и теми же исследуемыми видами.

38. Оценка соответствия по экотоксичности:

38.1. Общий подход применяется при отсутствии для дженерика экспериментальных данных по экотоксичности или надежных смоделированных значений экотоксичности.

38.2. Технический продукт - дженерик считается не эквивалентным при увеличении прогнозируемой экотоксичности в соответствии с расчетом для нового источника по сравнению с эталонной спецификацией для соответствующей группы организмов (птицы, мелкие млекопитающие, водные организмы, нецелевые членистоногие, почвенные организмы, наземные нецелевые растения) превышает коэффициент 2.

38.3. Окончательный вывод о значимости делают на основании промежуточных исследований:

если прогнозируемое увеличение экотоксичности остается меньше, чем в 2 раза, примесь считается неактуальной, и, предположительно, не вызовет серьезного увеличения экотоксичности, следовательно, технический продукт считается эквивалентным эталонному действующему веществу;

при наличии для технического продукта экспериментальных или надежных смоделированных данных, экотоксикологический профиль будет считаться эквивалентным эталонному действующему веществу, если эти данные не отличаются более чем в 3 раза по сравнению с эталоном, при использовании одного и того же вида/метода.

39 Варианты принятия решения по эквивалентности:

39.1 новый технический продукт не представляет серьезной опасности, следовательно, эквивалентен эталонному источнику;

39.2. новый технический продукт содержит одну или несколько примесей, вызывающих неопределенную (эко) токсикологическую значимость; следовательно, требуется дополнительная информация или веские основания для оценки эквивалентности;

39.3. новый технический продукт не эквивалентен эталонному действующему веществу, потому что представляет большую опасность для здоровья человека и среды обитания.

## **ГЛАВА 7 ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ**

40. Согласно рекомендациям ФАО / ВОЗ некоторые технические продукты действующих веществ от разных производителей или полученные с использованием измененной технологии уже на первом этапе могут быть признаны эквивалентными, если они удовлетворяют требованиям, прописанным в соответствующих спецификациях ФАО / ВОЗ, и результаты их оценки удовлетворяют следующим требованиям:

40.1. Нет новых релевантных примесей (т. е. побочных продуктов производства или хранения пестицида, которые в сочетании с действующим веществом опасны для человека и окружающей среды, фитотоксичны для растений, подвергаемых обработке, приводят к болезням и снижению качества сельскохозяйственных культур, влияют на стабильность пестицида или вызывают другие неблагоприятные эффекты) и максимальный уровень релевантных примесей не повышен.

40.2. Максимальный уровень (предел, установленный для данного производства) нерелевантной примеси не повышен более чем на 50 % (относительно максимального уровня в так называемом «референтном профиле», включающем в себя данные о чистоте и содержанию примесей, токсикологические и экотоксикологические данные, на

которых основана спецификация оригинального технического продукта) или максимальный абсолютный уровень (предел, установленный для данного производства) не превышен более чем на 3 г/кг (при этом выбирают наибольшее превышение).

40.3. Допустимые пределы отличий в максимальных концентрациях нерелевантных примесей превышены, но представлены обоснованные аргументы и данные, подтверждающие, что конкретные примеси все еще можно считать нерелевантными.

40.4. Новые примеси присутствуют на уровне  $\geq 1$  г/кг, но представлены обоснованные аргументы и данные, подтверждающие, что данные примеси являются нерелевантными.

40.5. Показатели, полученные при оценке токсикологического профиля технического продукта *in vitro*, сравнимы с показателями для референтного вещества как по отдельным конечным точкам, так и по общему результату исследуемого вещества, и сопоставимы по значениям для референтного вещества.

41. Показателями признания эквивалентности нового технического продукта на 1 этапе является выполнение следующих положений:

чистота технического продукта не ниже, чем чистота, указанная в спецификации эталонного продукта фирмы-оригинатора (с учетом соотношения изомеров, где это необходимо);

в техническом продукте отсутствуют новые примеси;

в техническом продукте пределы релевантных примесей не превышены, а пределы нерелевантных примесей не превышены более чем на 3 г/кг (если в спецификации оригинального вещества содержание такой примеси  $\leq 6$  г/кг) или более чем на 50 % от предела, установленного для технического продукта фирмы-оригинатора (если в спецификации содержание такой примеси  $> 6$  г/кг).

42. На основании вышеперечисленных критериев принимается решение о признании/непризнании эквивалентности для данного конкретного технического продукта.

43. Если в ходе 1 этапа невозможно оценить эквивалентность, то, согласно рекомендациям JMPS, необходимо приступить ко 2 этапу.

43.1. Опасность представляют случаи присутствия новых примесей и/или повышенных уровней релевантных примесей и/или повышенных уровней нерелевантных примесей, содержание которых  $\geq 1$  г/кг.

43.2. В случае, если в техническом продукте уровень новой примеси или примеси, содержание которой превышено, составляет  $> 5$  %, требуется проведение 28-дневных или 90-дневных исследований на референтных лабораторных животных для оценки эффектов многократных доз, а в случае необходимости требуются

дополнительные токсикологические данные, полученные в хронических экспериментах, а также в исследованиях репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности, генотоксичности, канцерогенности, мутагенности, генотоксичности и т. д., при этом значения NOEL / LOAEL или NOAEL не должны отличаться больше, чем различия в уровнях используемых доз.

44. Указанные результаты не учитываются для классификации препаратов, обладающих канцерогенными, мутагенными и токсическими свойствами для репродуктивной системы человека.

Приложение 1  
к Инструкции по  
применению «Метод  
токсиколого-гигиенической  
оценки эквивалентности  
технических продуктов  
пестицидов-дженериков  
оригинальным  
действующим веществам»  
(Обязательное)

**Расчетное определение максимально возможного уровня  
токсичности для примесей**

Максимально возможный уровень токсического воздействия примеси может быть рассчитан в случае:

- 1) характер токсической опасности, представляемой активным ингредиентом и примесью, можно считать схожим;
- 2) токсические эффекты можно считать аддитивными;
- 3) токсичность примеси можно оценить на основе данных по аналогичным соединениям.

Если требования (1) и (3) выполнены, но токсические эффекты не являются аддитивными, расчет может быть возможен, если известна природа взаимодействия.

Во всех случаях расчета относительная опасность активно действующего вещества эталонного продукта принимается за единицу (= 1).

(1) Максимально возможный уровень токсичности для примеси ( $RelHaz_{\text{прим}}$ ) рассчитывается на основании данных о токсичности примеси ( $Haz_{\text{прим}}$ ) и активно действующего вещества ( $Haz_{\text{а.д.в.}}$ ). Термин  $Haz$  выражает токсичность в цифре, которая обратно пропорциональна величине воздействия, например,  $LD_{50}$ ,  $CL_{50}$ ,  $ADI$ ,  $AOEL$ ,  $ARfD$ ,  $NOEL / NOAEL$ ,  $BMD$  или  $BMDL$ ,

$$RelHaz_{\text{прим}} = \frac{Haz_{\text{а.д.в.}}}{Haz_{\text{прим}}}, \quad (1)$$

где  $Haz_{\text{а.д.в.}}$  – значение токсичности активно действующего вещества;

$Haz_{\text{прим}}$  – значение токсичности примеси;

$RelHaz_{\text{прим}}$  – относительная токсичность примеси по сравнению с активно действующим веществом.

(2) Расчет максимального теоретического увеличения токсичности смеси активно действующего вещества и примеси ( $MTIHaz$ ) как части токсичности активного ингредиента ( $Haz_{\text{а.д.в.}}$ ) из минимальной чистоты



(%) технического продукта (% а.д.в.<sub>min</sub>) и соответствующего теоретического максимального содержания (%) примеси (% прим<sub>max</sub>).

$$MTI_{Haz} = \frac{(\% \text{ а.д.в.}_{\min} \times RelHaz_{\text{а.д.в.}}) + (\% \text{ прим}_{\max} \times RelHaz_{\text{прим}})}{\% \text{ а.д.в.}_{\min} \times RelHaz_{\text{а.д.в.}}}, \quad (2)$$

где  $RelHaz_{\text{прим}}$  = относительная токсичность примеси по сравнению с действующим веществом;

$RelHaz_{\text{а.д.в.}}$  = относительная токсичность действующего вещества (= 1);

% а.д.в.<sub>min</sub> = заявленное минимальное содержание активно действующего вещества;

% прим<sub>max</sub> = максимальное теоретическое содержание примеси;

$MTI_{Haz}$  = максимальное теоретическое увеличение токсичности из-за примеси.

Выражение можно упростить, поскольку  $RelHaz_{\text{а.д.в.}} = 1$  (3).

$$MTI_{Haz} = \frac{\% \text{ а.д.в.}_{\min} + (\% \text{ прим}_{\max} \times RelHaz_{\text{прим}})}{\% \text{ а.д.в.}_{\min}}, \quad (3)$$

где  $RelHaz_{\text{прим}}$  = относительная токсичность примеси по сравнению с действующим веществом;

% а.д.в.<sub>min</sub> = заявленное минимальное содержание активно действующего вещества;

% прим<sub>max</sub> = максимальное теоретическое содержание примеси;

$MTI_{Haz}$  = максимальное теоретическое увеличение токсичности из-за примеси;

(4) Расчет максимально допустимого предела для концентрации примеси (% прим<sub>maxaccept</sub>), заменив предел 1,1 (т. е. +10 %) на  $MTI_{Haz}$  и % прим<sub>maxaccept</sub> на % прим<sub>max</sub> в уравнении (2):

$$1.1 = \frac{\% \text{ а.д.в.}_{\min} + (\% \text{ прим}_{\max\text{accept}} \times RelHaz_{\text{прим}})}{\% \text{ а.д.в.}_{\min}} \quad (4)$$

где  $RelHaz_{\text{прим}}$  = относительная токсичность примеси по сравнению с действующим веществом;

% а.д.в.<sub>min</sub> = заявленное минимальное содержание активного вещества;

% прим<sub>maxaccept</sub> = максимально допустимое содержание примеси.

и переставляя уравнение (5):

$$\% \text{ прим}_{\text{махаccepт}} = \frac{0,1 \times \text{a.д.в.}_{\text{min}}}{\text{RelHaz}_{\text{прим}}}, \quad (5)$$

где:  $\text{RelHaz}_{\text{прим}}$  = относительная токсичность примеси по сравнению с действующим веществом;

$\% \text{ a.д.в.}_{\text{min}}$  = заявленное минимальное содержание активного вещества

$\% \text{ прим}_{\text{махаccepт}}$  = максимально допустимое содержание примеси.

Приложение 2  
к Инструкции по  
применению «Метод  
токсиколого-гигиенической  
оценки эквивалентности  
технических продуктов  
пестицидов-дженериков  
оригинальным  
действующим веществам»  
(Справочное)

**Показатели оценки безопасности  
активно действующих веществ пестицидов**

1. Токсикологическая характеристика (острая, подострая, хроническая токсичность) активно действующего вещества пестицида, включая оценку специфических и отдаленных эффектов воздействия на здоровье человека (аллергенность, репродуктивная токсичность, тератогенность, мутагенность, канцерогенность, эмбриотоксичность), с указанием действующих стандартов, номеров CAS, IUPAC, регистрации в системе REACH.
2. Эквивалентность технических продуктов (действующих веществ) регистрируемого пестицида эталонному техническому продукту фирмы-оригинатора.
3. Наличие релевантных (токсикологически значимых) примесей и метаболитов.
4. Влияние на среду обитания человека (питьевая вода, воздух, почва), на качество и безопасность пищевой продукции, с использованием данных мониторинга (при наличии) за содержанием действующих веществ в объектах окружающей среды и продуктах питания.

Приложение 3  
к Инструкции по  
применению «Метод  
токсиколого-гигиенической  
оценки эквивалентности  
технических продуктов  
пестицидов-дженериков  
оригинальным  
действующим веществам»  
(Справочное)

**Показатели оценки препаративной формы пестицида**

Токсикологическая характеристика компонентов препаративной формы (наполнители, эмульгаторы, стабилизаторы, растворители и т. д.) с указанием действующих стандартов, номеров CAS, IUPAC, регистрации в системе REACH.

Острая пероральная токсичность (мыши, крысы) – LD<sub>50</sub>.

Острая дермальная токсичность при нанесении на кожу – LD<sub>50</sub>.

Острая ингаляционная токсичность – CL<sub>50</sub>.

Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки.

Подострая пероральная токсичность (кумулятивные свойства), способность к кумуляции / коэффициент кумуляции.

Подострая накожная токсичность (для препаратов, обладающих выраженной дермальной токсичностью).

Подострая ингаляционная токсичность (для препаратов, представляющих выраженную ингаляционную опасность).

Сенсибилизирующее действие.

Химические и физические свойства пестицидов, включая их летучесть, стабильность, совместимость с другими соединениями, пожаро- и взрывоопасность.

Данные FAO / ВОЗ (при их наличии), или Европейского союза, или Агентства по охране окружающей среды США (EPA) по оценке опасности ввозимых пестицидов.

Приложение 4  
к Инструкции по  
применению «Метод  
токсиколого-гигиенической  
оценки эквивалентности  
технических продуктов  
пестицидов-дженериков  
оригинальным  
действующим веществам»  
(Справочное)

**Перечень токсикологических показателей и диапазоны их значений для создания токсикологического профиля действующего вещества пестицида (технического продукта дженерика)**

Для сравнительного анализа технических продуктов пестицидов-дженериков и оригинальных действующих веществ применяются следующие значения пороговых показателей, определяющих токсичность:

показатели острой пероральной, дермальной и ингаляционной токсичности, раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаза, сенсibiliзирующего действия, не должны отличаться более чем в 2 раза по сравнению с референтным профилем эталона (иногда отличие может быть больше чем в 2 раза, но при этом коэффициент не должен превышать соответствующие прибавления доз),

не должно быть изменения класса опасности по определенному критерию (например, изменение класса опасности по острой пероральной токсичности);

дополнительные токсикологические данные, полученные в субхронических и хронических экспериментах, а также в исследованиях репродуктивной токсичности, эмбриотоксичности, генотоксичности, канцерогенности, нейротоксичности и т.д., должны удовлетворять критериям, указанным в предыдущем пункте;

ориентировочная доза не должна отличаться более чем в 2 раза или значения NOEL или NOAEL не должны отличаться больше, чем различия в уровнях используемых доз.

Приложение 5  
к Инструкции по  
применению «Метод  
токсиколого-гигиенической  
оценки эквивалентности  
технических продуктов  
пестицидов-дженериков  
оригинальным  
действующим веществам»  
(Обязательное)

**Схема токсикологических исследований  
в зависимости от процентного содержания примеси**

Вариант А состава технического продукта:



Вариант Б состава технического продукта:



Приложение 6  
к Инструкции по  
применению «Метод  
токсиколого-гигиенической  
оценки эквивалентности  
технических продуктов  
пестицидов-дженериков  
оригинальным  
действующим веществам»  
(Справочное)

**Батарея тестов методов *in silico*, *in vitro* и *in vivo*  
для экспериментального определения эквивалентности  
технических продуктов пестицидов-дженериков оригинальным  
действующим веществам**

Наименование теста	Источник
1	2
<i>Методы in silico (широко используемые бесплатные программные инструменты):</i>	
EPI Suite; US EPA	<a href="http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm">http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm</a>
OncoLogic®; US EPA	<a href="http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/oncologic.htm">http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/oncologic.htm</a>
Toxtree; EC - JRC	<a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools">http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools</a>
Toxmatch; EC - JRC	<a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools">http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools</a>
OECD QSAR Toolbox	<a href="http://www.oecd.org">http://www.oecd.org</a>
Lazar; In Silico Toxicology (Freiburg university)	<a href="http://lazar.in-silico.de">http://lazar.in-silico.de</a>
Caesar project models	<a href="http://www.caesar-project.eu/software/index.htm">http://www.caesar-project.eu/software/index.htm</a>
PASS	<a href="http://195.178.207.233/PASS/index.html">http://195.178.207.233/PASS/index.html</a>
T.E.S.T.	<a href="http://www.epa.gov/nrmrl/std/cppb/qsar/#TEST">http://www.epa.gov/nrmrl/std/cppb/qsar/#TEST</a>
<i>Методы in silico (часто используемые коммерческие программные инструменты):</i>	
ADMET Predictor; Simulations Plus	<a href="http://www.simulations-plus.com">http://www.simulations-plus.com</a>
TOPKAT; Accelrys Inc	<a href="http://www.accelrys.com">http://www.accelrys.com</a>
Pallas software (HazardExpert, ToxAlert; MetabolExpert); CompuDrug Ltd	<a href="http://www.compuDrug.com">http://www.compuDrug.com</a>
Derek; Lhasa Ltd	<a href="http://www.lhasalimited.or">http://www.lhasalimited.or</a>
MultiCASE; MultiCASE Inc	<a href="http://www.multicase.com">http://www.multicase.com</a>
MDL QSAR	<a href="http://www.symyx.com/">http://www.symyx.com/</a>
BioEpisteme	<a href="http://www.prousresearch.com/">http://www.prousresearch.com/</a>
OASIS TIMES; LMC, Bourgas University, Bulgaria	<a href="http://www.oasis-lmc.org">http://www.oasis-lmc.org</a>
Molcode Toolbox; Molcode Ltd, Estonia	<a href="http://molcode.com/">http://molcode.com/</a>
q-Tox	<a href="http://q-pharm.com/">http://q-pharm.com/</a>
CSGenoTox	<a href="http://www.ChemSilico.com">www.ChemSilico.com</a>



Продолжение

1	2
<i>Методы in silico (программное обеспечение, способное прогнозировать токсикологические конечные точки):</i>	
ACD/Tox Suite (ToxBoxes)	<a href="http://www.acdlabs.com/products/admet/tox/">http://www.acdlabs.com/products/admet/tox/</a>
ADMET Predictor (Simulations Plus Inc.)	<a href="http://www.simulations-plus.com/">http://www.simulations-plus.com/</a>
BioEpisteme	<a href="https://chempedia.info/info/bioepisteme/">https://chempedia.info/info/bioepisteme/</a>
Caesar project models (Mario Negri Institute)	<a href="http://www.caesar-project.eu">http://www.caesar-project.eu</a>
Derek (Lhasa Ltd)	<a href="http://www.lhasalimited.org">www.lhasalimited.org</a>
HazardExpert (CompuDrug)	<a href="https://compudrug.com/publications_about_hazardexpert">https://compudrug.com/publications_about_hazardexpert</a>
Lazar (In Silico Toxicology; Freiburg university)	<a href="https://lazar.in-silico.ch/">https://lazar.in-silico.ch/</a>
Leadscope (Leadscope)	<a href="https://www.leadscope.io/">https://www.leadscope.io/</a>
MCASE/MC4PC (MultiCASE)	<a href="http://www.multicase.com">http://www.multicase.com</a>
MDL QSAR (MDL)	<a href="https://www.obnovisoft.ru/mdl-qsar">https://www.obnovisoft.ru/mdl-qsar</a>
Pallas Suite including ToxAlert, Cytotoxicity (CompuDrug)	<a href="http://www.compudrug.com">http://www.compudrug.com</a>
OASIS-TIMES (Laboratory of Mathematical Chemistry, Bourgas University)	<a href="http://oasis-lmc.org/">http://oasis-lmc.org/</a>
OncoLogic (US EPA)	<a href="http://www.epa.gov/oppt/sf/pubs/oncologic.ht">http://www.epa.gov/oppt/sf/pubs/oncologic.ht</a>
TerraQSAR (TerraBase)	<a href="https://terrabase.eu/">https://terrabase.eu/</a>
TOPKAT (Accelrys)	<a href="http://accelrys.com/">http://accelrys.com/</a>
Toxtree (JRC)	<a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools/index.php?c=TOXTREE">ttp://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools/index.php?c=TOXTREE</a>
Molcode Toolbox (Molcode Ltd)	<a href="http://molcode.com/">http://molcode.com/</a>
PASS (Institute of Biomedical Chemistry of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow)	<a href="http://195.178.207.233/PASS/index.html">http://195.178.207.233/PASS/index.html</a>
T.E.S.T. (US EPA)	<a href="http://www.epa.gov/nrmrl/std/cppb/qsar/index.html#TEST">http://www.epa.gov/nrmrl/std/cppb/qsar/index.html#TEST</a>
CSGenoTox (ChemSilico)	<a href="http://chemsilico.com/">http://chemsilico.com/</a>
<i>Методы in vitro:</i>	
Определение кожно-резорбтивного <i>in vitro</i>	Инструкция по применению № 053-2015 (OECD TG № 428)
Определение мутагенного действия (микроядерный тест на эритроцитах млекопитающих)	Инструкция по применению № 055-2015 (OECD TG № 474)
Определение мутагенного действия (метод оценки хромосомных aberrаций в клетках млекопитающих <i>in vitro</i> )	Инструкция по применению № 055-2015 (OECD TG № 473)
Учет обратных генных мутаций у бактерий (тест Эймса)	OECD TG № 471
Тест на индукцию хромосомных aberrаций <i>in vitro</i>	OECD TG № 473

## Продолжение

1	2
Тест на индукцию генных мутаций в клетках млекопитающих <i>in vitro</i>	OECD TG № 476
Микроядерный тест в клетках млекопитающих <i>in vitro</i>	OECD TG № 487
Тест на индукцию доминантных летальных мутаций у грызунов	OECD TG № 478
Тест на индукцию хромосомных aberrаций в клетках сперматогоний млекопитающих	OECD TG № 483
Тест на индукцию мутаций в соматических и половых клетках трансгенных животных	OECD TG № 488
Тест на мутации в специфических локусах мышей	OECD TG № 485
Тест на индукцию мутаций в гене тимидинкиназы в клетках млекопитающих <i>in vitro</i>	OECD TG № 490
<i>Методы in vivo:</i>	
Тест ДНК-комет в клетках млекопитающих <i>in vivo</i>	OECD TG № 489
Тест на внеплановый синтез ДНК в клетках печени млекопитающих <i>in vivo</i>	OECD TG № 486
Определение острого раздражающего действия на слизистые оболочки глаз	Инструкция по применению № 045-2015 (OECD TG № 405)
Определение острой токсичности при внутрижелудочном поступлении (метод фиксированной дозы)	Инструкция по применению № 046-2015 (OECD TG № 420)
Определение острой токсичности при внутрижелудочном поступлении (метод классов острой токсичности)	Инструкция по применению № 046-2015 (OECD TG № 423)
Определение острой токсичности при внутрижелудочном поступлении (методика «вверх-вниз»)	Инструкция по применению № 046-2015 (OECD TG № 425)
Определение острой токсичности при ингаляционном поступлении	Инструкция по применению № 047-2015 (OECD TG № 403)
Определение острой токсичности при ингаляционном поступлении с определением класса острой токсичности	Инструкция по применению № 047-2015 (OECD TG № 436)
Определение острой токсичности при накожном поступлении	Инструкция по применению № 048-2015 (OECD TG № 402)
Определение острого раздражающего действия на кожу	Инструкция по применению № 049-2015 (OECD TG № 402)
Определение репродуктивной токсичности на двух поколениях	Инструкция по применению № 050-2015 (OECD TG № 416)
Определение сенсibilизирующего действия	Инструкция по применению № 051-2015 (OECD TG № 429)
Определение сенсibilизирующего действия (кожная сенсibilизация)	Инструкция по применению № 051-2015 (OECD TG № 406)

Продолжение

1	2
Определение токсичности при повторном и хроническом внутрижелудочном поступлении (при повторном воздействии в 28-дневных опытах на грызунах)	Инструкция по применению № 052-2015 (OECD TG № 407)
Определение токсичности при повторном и хроническом внутрижелудочном поступлении (при повторном воздействии в 90-дневных опытах на грызунах)	Инструкция по применению № 052-2015 (OECD TG № 408)
Определение токсичности при повторном и хроническом внутрижелудочном поступлении (исследования хронической токсичности)	Инструкция по применению № 052-2015 (OECD TG № 452)
Определение кожно-резорбтивного действия <i>in vivo</i>	Инструкция по применению № 054-2015 (OECD TG № 427)
Определение мутагенного действия (микроядерный тест на эритроцитах млекопитающих)	Инструкция по применению № 055-2015 (OECD TG № 474)
Определение мутагенного действия (метод оценки хромосомных aberrаций в клетках костного мозга млекопитающих)	Инструкция по применению № 055-2015 (OECD TG № 475)
Определение репродуктивной токсичности на одном поколении (оценка токсического действия на пренатальное развитие)	Инструкция по применению № 056-2015 (OECD TG № 414)
Определение репродуктивной токсичности на одном поколении (испытания по оценке репродуктивной токсичности на одном поколении)	Инструкция по применению № 056-2015 (OECD TG № 415)
Определение репродуктивной токсичности на одном поколении (расширенное изучение репродуктивной токсичности на одном поколении)	Инструкция по применению № 056-2015 (OECD TG № 443)
Определение репродуктивной / эмбриональной токсичности (скрининговый метод) (оценка репродуктивной / эмбриональной токсичности)	Инструкция по применению № 057-2015 (OECD TG № 421)

Приложение 7  
к Инструкции по  
применению «Метод  
токсиколого-гигиенической  
оценки эквивалентности  
технических продуктов  
пестицидов-дженериков  
оригинальным  
действующим веществам»  
(Справочное)

**Примеры расчета максимально возможного уровня  
токсичности для примесей**

**Пример 1**

Острая оральная LD<sub>50</sub> примеси составляет 100 мг/кг массы тела, а активно действующего вещества – 1000 мг/кг массы тела. Минимальная чистота технического продукта составляет 92 %.

$$\text{RelHaz}_{\text{прим}} = \frac{1000}{100} = 10$$

Рассчитайте МТИ<sub>Haz</sub><sub>прим</sub> из уравнения (2):

$$\text{МТИ}_{\text{Haz}} = \frac{92 + (8 \times 10)}{92} = 1,87$$

(увеличение на 87 % (> 10 %), следовательно, наличие примесей имеет значение)

Рассчитайте % прим<sub>максаксепт</sub> из уравнения (4):

$$\% \text{ прим}_{\text{максаксепт}} = \frac{0,1 \times 92}{10} = 0,92 \%$$

Округляя до 1 значащей цифры (или до 1,5 значащих цифр, если разница будет слишком большой), максимально допустимый предел концентрации примесей составит 1 %.

**Пример 2**

Биологический пестицид имеет минимальную чистоту 20 %. Острая пероральная LD<sub>50</sub> примеси составляет 2000 мг/кг массы тела, а активно действующего вещества — 1000 мг/кг массы тела. То есть примесь менее опасна, чем активный ингредиент.

$$\text{RelHaz}_{\text{прим}} = \frac{1000}{2000} = 0,5$$

Рассчитайте МТИНаз из уравнения (2):

$$\text{МТИНаз} = \frac{20 + (80 \times 0,5)}{20} = 3,0$$

(200 % (> 10 %) увеличение, поэтому примесь **имеет значение**)  
Рассчитайте % прим<sub>максаспект</sub> из уравнения (4):

$$\% \text{ прим}_{\text{максаспект}} = \frac{0,1 \times 20}{0,5} = 4 \%$$

### Пример 3

Острая пероральная доза LD<sub>50</sub> примеси и активного ингредиента составляет 400 и 600 мг/кг массы тела соответственно, а минимальная чистота технического материала составляет 98 %.

$$\text{RelHaz}_{\text{прим}} = \frac{600}{400} = 1,5$$

Рассчитайте МТИНаз из уравнения (2):

$$\text{МТИНаз} = \frac{98 + (2 \times 1,5)}{98} = 1,03$$

(увеличение на 3 % (< 10 %), поэтому примесь **не имеет значения**).