
EFEO/IFRA

Smjernice za procjenu utjecaja prirodnih složenih tvari (NCS) na okoliš



E.F.E.O.

European Federation of Essential oils

Europski savez za eterična ulja – EFEO
Sonninstraße 28, 20097 Hamburg/Njemačka
Tel.: ++49-40 23 60 16 34
Telefaks: ++49-40 23 60 16 10/11
E-pošta: efeo@wga-hh.de
www.efeo-org.org



Međunarodno udruženje za mirise
Rue du Marché 9, 1204 Ženeva, Švicarska
Tel.: +41 22 780 91 11
Telefaks: +41 22 431 88 06
www.ifraorg.org

SADRŽAJ

DIO I. UVOD I POZADINA.....	1
I.1. Uvod.....	1
I.2. Regulatorna pozadina	2
I.2.1. Opća razmatranja	2
I.2.2. Identifikacija prirodnih složenih tvari	3
I.2.3. Zahtjevi obavješćivanja sukladno s Uredbom REACH.....	4
I.2.3.1. Standardni zahtjevi obavješćivanja.....	4
I.2.3.2. Standardne ekotoksikološke informacije i informacije o sudbini u okolišu.....	5
I.2.3.3. Procjena kemijske sigurnosti (za tvari u količinama > 10 t/g).....	5
I.2.3.4. Alternative ispitivanju.....	6
I.2.3.5. Praktične smjernice.....	6
I.3. Procjena opasnosti za okoliš.....	7
I.3.1. Razvrstavanje i označivanje	7
I.3.1.1. „Relevantne komponente” za potrebe razvrstavanja.....	8
I.3.1.2. Utvrđivanje i evaluacija važnih dostupnih podataka	8
I.3.1.3. Posebnosti u pogledu razvrstavanja multi-konstitutivnih tvari i UVCB tvari	9
I.3.1.4. Pristupi razvrstavanju za prirodne složene tvari.....	9
I.3.2. Procjena svojstava PBT/vPvB.....	9
I.3.2.1. Kriteriji za utvrđivanje tvari sa svojstvima PBT i vPvB.....	10
I.3.2.2. Mogući rezultat procjene svojstava PBT	10
I.3.2.3. Relevantne komponente (bitni sastojci) za potrebe procjene svojstava PBT.....	11
I.3.2.4. Moguća potreba za izradom dodatnih podataka.....	12
I.3.2.5. Terminologija	12
I.3.2.6. Posebnosti u pogledu UVCB tvari i prirodnih složenih tvari u procjeni svojstava PBT/vPvB	13
I.3.2.6.1. „Relevantni sastojci” u procjeni svojstava PBT prirodnih složenih tvari.....	13
I.3.2.6.2. Utvrđivanje „relevantnih sastojaka” u multi-konstitutivnim tvarima i UVCB tvarima	14
I.3.2.6.3. Utvrđivanje svojstava PBT i kriteriji za procjenu	15
I.4. Pristupi procjeni za UVCB tvari	15
I.5. Izvođenje PNEC-ova i karakterizacija rizika	16
DIO II. PRISTUPI PROCJENI UTJECAJA NA OKOLIŠ ZA PRIRODNE SLOŽENE TVARI.....	18
II.1. Karakterizacija prirodnih složenih tvari i posebna razmatranja.....	18
II.2. Pristupi za procjenu prirodnih složenih tvari	19
II.2.1. Pristupi procjeni i strategije za prirodne složene tvari.....	19
II.2.1.1. „Pristup na osnovi poznatih sastojaka”	20
II.2.1.2. „Pristup na osnovi blokova” (ili „profiliranje na osnovi frakcija”).....	21
II.2.1.3. Pristup na osnovi „cijele tvari”	22
II.2.2. Metode spajanja blokova sastojaka prirodnih složenih tvari.....	23
II.3. Razvrstavanje i označivanje	26
II.3.1. Razvrstavanje na osnovi izračuna s pomoću podataka o bitnim sastojcima ili blokovima sastojaka.....	27
II.3.1.1. Načelo	27
II.3.1.2. Razvrstavanje sastojaka	27
II.3.2. Razvrstavanje na osnovi podataka o samim prirodnim složenim tvarima	34

II.3.2.1.	Načelo	34
II.3.2.1.1.	Za razvrstavanje prema akutnoj (kratkoročnoj) opasnosti.....	34
II.3.2.1.2.	Za razvrstavanje prema dugoročnoj opasnosti.....	35
II.4.	Izrada podataka za procjenu utjecaja na okoliš	37
II.4.1.	Zahtjevi obavješćivanja sukladno s prilogima VII. i VIII. Uredbe REACH.....	37
II.4.1.1.	Pristup na osnovi sastojaka / „blokova sastojaka”	37
II.4.1.1.1.	Toksičnost u vodi	37
II.4.1.1.2.	Biorazgradnja.....	40
II.4.1.2.	Pristup na osnovi cijele tvari (ispitivanje same prirodne složene tvari).....	40
II.4.1.2.1.	Toksičnost u vodi	40
II.4.1.2.1.1.	Načelo WAF-a i metodologija.....	40
II.4.1.2.2.	Biorazgradnja.....	43
II.4.1.2.3.	Bioakumulacija	43
II.4.1.3.	Izrada podataka za druge bitne krajnje točke.....	44
II.4.1.3.1.	Respiratorna inhibicija aktivnog mulja	44
II.4.1.3.2.	Abiotička razgradnja (hidroliza).....	44
II.4.1.3.3.	Test pretraživanja na adsorpciju/desorpciju	45
II.4.2.	Izrada podataka s pomoću metoda koje ne uključuju ispitivanja (modeli (Q)SAR, analogija)	45
II.4.2.1.	Modeli (Q)SAR.....	46
II.4.2.2.	Analogijski pristup.....	50
II.4.2.2.1.	Pristup na osnovi sastojaka	51
II.4.2.2.2.	Pristup na osnovi cijele tvari.....	54
II.5.	Procjena postojanosti, bioakumulativnosti i toksičnosti (PBT).....	56
II.5.1.	Opći zahtjevi.....	56
II.5.2.	Prva faza: Pretraživanje.....	56
II.5.2.1.	Postojanost	57
II.5.2.2.	Bioakumulacija.....	57
II.5.2.3.	Toksičnost	57
II.5.3.	Metodologija na drugoj razini	58
II.5.3.1.	Postojanost	58
II.5.3.2.	Bioakumulacija.....	58
II.5.3.3.	Toksičnost	58
II.5.4.	Razvojne djelatnosti u tijeku	59
II.6.	Procjena rizika (Risk Assessment)	59
II.6.1.	Pristupi procjeni rizika za prirodne složene tvari	60
II.6.1.1.	Pristup na osnovi sastojaka.....	60
II.6.1.2.	Pristup na osnovi blokova.....	61
II.6.1.3.	Pristup na osnovi cijele tvari	61
II.6.2.	Procjena izloženosti (određivanje PEC-a).....	61
II.6.3.	Procjena opasnosti (određivanje PNEC-a).....	62
II.6.3.1.	Pristup na osnovi blokova.....	62
II.6.3.2.	Pristup na osnovi sastojaka.....	62
II.6.3.3.	Pristup na osnovi cijele tvari	62
II.6.4.	Zaključne napomene	62
II.7.	Ekonomska razmatranja	63
II.7.1.	Europske inicijative	63
II.7.2.	Nacionalne i regionalne inicijative	63

Pregled zahtjeva u pogledu procjene utjecaja prirodnih složenih tvari na okoliš sukladno s uredbama REACH i CLP

<1t	≥ 1 t		
Razvrstavanje i označavanje ¹⁾	Razvrstavanje i označavanje ²⁾		
<p>Nije potrebno izraditi podatke za potrebe razvrstavanja.</p> <p>Temeljeno samo na podacima o samim prirodnim složenim tvarima, a ako oni nisu dostupni, na podacima o sastojcima</p> <p>Iz, na primjer, sljedećega:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFRA-in priručnik o označivanju • Inventar razvrstavanja, označavanja i pakiranja i/ili usklađeno razvrstavanje (Prilog VI. Uredbi CLP) • ECHA-ina internetska stranica <p style="text-align: right; color: blue;">Odjeljak II.3.</p>	AKUTNA TOKSIČNOST	KRONIČNA TOKSIČNOST – DUGOROČNI ŠTETNI UČINCI	
<p>-> Pristup u pogledu izračuna</p> <ul style="list-style-type: none"> • sastojci • izmjerena toksičnost • predviđeno s pomoću modela ili analogije) *pristup na osnovi blokova *predviđanja za toksičnost pripravaka [#] <p style="text-align: right; color: blue;">Odjeljak II.3.1.2.</p> <p>-> Izmjereni rezultati ispitivanja na samom ulju</p> <p style="text-align: right; color: blue;">Odjeljak II.3.2.1.1.</p>	BIORAZGRADNJA	BIOAKUMULACIJA	TOKSIČNOST U VODI
	<p><u>Ako prema sastojcima (ili na osnovi pristupa na osnovi blokova)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> *izmjerena biorazgradivost * predviđeno s pomoću modela ili analogije Odjeljak II.3.1.2. <u>Ako prema eteričnom ulju (sama prirodna složena tvar)</u> * predviđanja za biorazgradivost same prirodne složene tvari[#] * mjera biorazgradnje [§] <p style="text-align: right; color: blue;">Odjeljak II.3.2.1.2.</p>	<p>– Predviđanja s pomoću modela ili neizravno /izravno mjerenje</p> <p>vrijednosti $\log K_{ow} > 4$; ili $BCF > 500$</p> <p style="text-align: right; color: blue;">Odjeljak II.3.1.2. Odjeljak II.3.2.1.2.</p>	<p>Slično pristupu za akutnu toksičnost, no modeli su u manjoj mjeri prikladni, a izmjerene podatke za kroničnu toksičnost teže je izraditi (tehnički izazovi)</p> <p style="text-align: right; color: blue;">Odjeljak II.3.1.2. Odjeljak II.3.2.1.2.</p>
	# dostupni su modeli za specifične pripravke ; § samo ako sastojci imaju sličnu strukturu		
	≥10t		
	Procjena postojanosti, bioakumulativnosti i toksičnosti ²⁾	Procjena kemijske sigurnosti ⁴⁾ Procjena rizika za okoliš ⁴⁾ : RCR*: PEC/PNEC koji treba biti < 1	
<ul style="list-style-type: none"> • Uporaba podataka izrađenih sukladno s prilogima VII. i VIII. Uredbi REACH, • Dokazna snaga i bilo kakav čvrsti znanstveni dokaz sukladno s revidiranim Prilogom XIII. • Za kriterije vidjeti Dodatak 2. <p style="text-align: right; color: blue;">Odjeljak II.5.</p>	Izloženost – Predviđena koncentracija u okolišu (PEC)	Učinci – Predviđena koncentracija bez učinka (PNEC)	
	Izmjereni PEC za sastojak	<ul style="list-style-type: none"> • Pristup na osnovi sastojaka: Pristup na osnovi ključne komponente, identifikacija glavne komponente; • Pristup na osnovi blokova • Cijela tvar ** <p style="text-align: right; color: blue;">Odjeljak II.6.3.</p>	
	Odjeljak II.6.2.		
	* Omjer karakterizacije rizika; ** oprez pri izradi PNEC-ova		

- 1) nove informacije nisu potrebne
- 2) potreban je skup podataka sukladno s prilogima VII.,VIII. ili IX., ovisno o količinskom rasponu
- 3) na osnovi dostupnih podataka i dokazne snage
- 4) na osnovi tonaže i uporaba eteričnih ulja
- 5) za opasne tvari

Smjernice za procjenu utjecaja prirodnih složenih tvari (NCS) na okoliš za registraciju do 2018. u skladu s Uredbom REACH

DIO I. Uvod i pozadina

I.1. Uvod

Svrha ovog dokumenta jest pružiti smjernice poduzećima članovima za regulatorne zahtjeve u pogledu procjene utjecaja prirodnih složenih tvari („NCS”) na okoliš, uključujući za potrebe njihova razvrstavanja i označivanja, registracije u skladu s Uredbom REACH¹ i procjene njihovih mogućih postojanih, bioakumulativnih i toksičnih („PBT”) te vrlo postojanih i vrlo bioakumulativnih („vPvB”) svojstava.

Ovaj je dokument dopuna ECHA-inu dokumentu sa smjernicama za identifikaciju tvari („ECHA-ine smjernice za SID”) i smjernicama EFEO-a/IFRA-e za identifikaciju tvari prirodnih složenih tvari² („Smjernice za SID NCS-a”). Sadrži također ažurirane informacije o dijelu Protokola za registraciju prirodnih složenih tvari prema Uredbi REACH koji se odnosi na okoliš (revizija 2 od 7. siječnja 2009.).

Ove su smjernice priređene u bliskoj suradnji s Europskom agencijom za kemikalije (ECHA) i temelje se na ECHA-inim dokumentima sa smjernicama koji su trenutačno u postupku ažuriranja. Stoga korisnici ovih smjernica trebaju ubuduće ažurirane smjernice potražiti na ECHA-inoj internetskoj stranici (www.echa.europa.eu).

Informacije u ovim smjernicama ne predstavljaju pravni savjet i ne obvezuju autore na odgovornost. Odgovornost je korisnika ovog dokumenta osigurati usklađenost s uredbama REACH i CLP³ prilikom registracije i stavljanja prirodnih složenih tvari na tržište.

Ove su smjernice usredotočene na zahtjeve u pogledu procjene utjecaja prirodnih složenih tvari na okoliš prema Uredbi REACH jer se pokazalo da predstavljaju velik izazov u provedbi s obzirom na to da se u većini slučajeva odnose na moguće učinke multi-konstitutivnih tvari ili UVCB⁴ tvari na ekosustave u bilo kojem segmentu okoliša i zahtijevaju razmatranje sudbine i ponašanja tih tvari u okolišu.

Zbog svoje biološke prirode, sastav prirodnih složenih tvari može se znatno razlikovati i varirati u rasponu od jednostavnih sastava koji sadrže nekoliko sastojaka do vrlo složenih tvari koje se sastoje od više od 100 sastojaka koji se ne mogu u cijelosti karakterizirati.

¹ Uredba (EZ) br. 1907/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. prosinca 2006. o registraciji, evaluaciji, autorizaciji i ograničavanju kemikalija (REACH) i osnivanju Europske agencije za kemikalije te o izmjeni Direktive 1999/45/EZ i stavljanju izvan snage Uredbe Vijeća (EEZ) br. 793/93 i Uredbe Komisije (EZ) br. 1488/94 kao i Direktive Vijeća 76/769/EEZ i direktiva Komisije 91/155/EEZ, 93/67/EEZ, 93/105/EZ i 2000/21/EZ.

² Smjernice EFEO-a/IFRA-e za identifikaciju tvari i istovjetnosti prirodnih složenih tvari (NCS) prema uredbi REACH i CLP (<http://efeo-org.org/wp-content/uploads/2015/08/EFEO-IFRA-Guidelines-NCS-SID-REACH-CLP-Version-5-August-2015.pdf>)

³ Uredba (EZ) br. 1272/2008 o razvrstavanju, označavanju i pakiranju tvari i smjesa

⁴ Nepoznat ili promjenjiv sastav, složeni reakcijski proizvodi ili biološki materijali

Nadalje, sastojci prirodnih složenih tvari mogu imati različita fizikalno-kemijska svojstva koja su bitna za procjenu njihova utjecaja na okoliš (npr. svojstva kao što su topljivost u vodi, hlapljivost, lipofilnost i sposobnosti adsorbiranja u čestice i površine), ali i za njihovo razvrstavanje i označivanje, što dovodi do određenih problema u pogledu karakterizacije i ispitivanja te teškoća u provedbi procjene utjecaja na okoliš.

Iz svih tih razloga važno je da podnositelji registracije ponajprije znaju ispravno identificirati i karakterizirati svoje prirodne složene tvari. To će također pomoći u utvrđivanju određene tonaže koja će se upotrebljavati za potrebe registracije svake karakterizirane tvari, a posljedično i vrste podataka potrebnih za registraciju. Detaljnije informacije o načinu identificiranja prirodnih složenih tvari i načinu karakterizacije njihova sastava mogu se pronaći u smjernicama za SID-u NCS-a.

U prvom dijelu ovih smjernica pružen je sažeti prikaz regulatornih zahtjeva primjenjivih na prirodne složene tvari u skladu s Uredbom REACH i Uredbom CLP⁵ koji su povezani s utjecajima tih tvari na okoliš, kao i konceptata i pristupa koji se mogu primijeniti kako bi se ispunili ti zahtjevi. Taj dio uključuje poglavlja o prikupljanju i izradi podataka o utjecaju na okoliš, procjeni tih podataka, što uključuje razvrstavanje i označivanje te izvođenje PNEC-ova, procjenu svojstava PBT/vPvB i naposljetku karakterizaciju rizika. Ta je poglavlja potrebno zajedno uzeti u obzir i razmatrati na holistički način pri utvrđivanju strategije procjene utjecaja prirodnih složenih tvari na okoliš jer zahtjevi u jednoj fazi mogu utjecati na razinu podataka potrebnih u nekoj drugoj fazi u ukupnoj procjeni.

Također, u ovom su dijelu predstavljeni razni pristupi procjeni za prirodne složene tvari i identifikaciju njihovih „relevantnih komponenti“.

Međutim, napominjemo da „pristup na osnovi cijele tvari“ koji se razmatra u ovim smjernicama kao moguće rješenje za procjenu UVCB tvari ili multi-konstitutivnih tvari može u praksi biti teško provediv za prirodne složene tvari za potrebe razvrstavanja i označivanja, procjene svojstava PBT/vPvB i procjene rizika za okoliš općenito, uključujući za ispunjavanje zahtjeva u pogledu ispitivanja. Dodatne pojedinosti o pristupima procjeni možete pronaći u odjeljcima I.4. i II.2.1. ovih smjernica.

Dodatne detaljnije smjernice za svako od tih pitanja, koje uključuju opisne primjere, pružene su u drugom dijelu ovih smjernica.

I.2. Regulatorna pozadina

I.2.1. Opća razmatranja

Jedno od osnovnih načela Uredbe REACH jest da proizvođači, uvoznici i daljnji korisnici moraju zajamčiti da tvari koje proizvode, stavljaju na tržište ili upotrebljavaju nemaju nepovoljan učinak na zdravlje ljudi ili okoliš.

Za proizvođače i uvoznike to zahtijeva podnošenje registracijskog dosjea za sve tvari koje proizvode ili uvoze u količinama od 1 tone ili više tona godišnje. Razina podataka potrebna za

⁵ Uredba (EZ) br. 1272/2008 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 2008. o razvrstavanju, označivanju i pakiranju tvari i smjesa, o izmjeni i stavljanju izvan snage Direktive 67/548/EEZ i Direktive 1999/45/EZ i o izmjeni Uredbe (EZ) br. 1907/2006

registraciju sukladno s prilogama od VI. do X. Uredbi REACH utvrđuje se na osnovi godišnje proizvedene ili uvezene tonaže.

Tvari koje se proizvode i uvoze u količinama manjima od 1 tone godišnje podliježu samo zahtjevima iz Uredbe CLP u pogledu razvrstavanja i označivanja (tj. obvezi samorazvrstavanja na osnovi bitnih dostupnih podataka i obvezi obavješćivanja o tim informacijama radi njihova unošenja u inventar razvrstavanja i označivanja). Za tvari koje se proizvode i uvoze u količinama većima od 1 tone godišnje potrebno je prije provedbe novih ispitivanja najprije razmotriti sve dostupne podatke radi ispunjavanja standardnih zahtjeva obavješćivanja za svaki tonažni granični prag (od 1 do 10 tona, od 10 do 100 tona, od 100 do 1000 tona i više od 1000 tona). U nekim slučajevima moguća su odstupanja od standardnih zahtjeva obavješćivanja.

Ako se određena tvar proizvodi ili uvozi u količinama od 10 ili više tona godišnje, potrebno je također provesti procjenu kemijske sigurnosti (CSA) i dokumentirati je u registracijskom dosjeu u obliku izvješća o kemijskoj sigurnosti (CSR). Informacije o opasnosti prikupljene i izrađene u kontekstu procjene kemijske sigurnosti posljedično se upotrebljavaju za razvrstavanje i označivanje, procjenu svojstava PBT i određivanje graničnih razina i razina bez utvrđenih granica za zdravlje ljudi i okoliš.

Procjenu izloženosti i karakterizaciju rizika u okviru izvješća o kemijskoj sigurnosti potrebno je provesti samo ako je u procjeni opasnosti utvrđeno da se tvar razvrstava sukladno s određenim razredima opasnosti ili da tvar ima svojstva PBT ili vPvB.

I.2.2. Identifikacija prirodnih složenih tvari

U ECHA-inim smjernicama za SID općenito se smatra da prirodne složene tvari potpadaju u potkategoriju „podvrsta 3. UVCB tvari”. Međutim, te tvari na osnovi svoga sastava mogu biti karakterizirane i kao mono-konstitutivne tvari ili multi-konstitutivne tvari⁶. Dodatne pojedinosti o načinu imenovanja prirodnih složenih tvari mogu se pronaći u smjernicama za SID NCS-a.

Karakterizacija prirodnih složenih tvari temelji se na botaničkom izvoru, proizvodnom postupku i kemijskom sastavu, no kemijski je sastav ključna odrednica na osnovi koje se utvrđuje je li dotična prirodna složena tvar UVCB tvar, mono-konstitutivna tvar ili multi-konstitutivna tvar.

Vrsta podataka potrebna za registracijski dosje i mogućnost primjene pristupa koji ne uključuju ispitivanja, kao što su analogijski pristup, grupiranje i/ili primjena predviđanja s pomoću modela (Q)SAR (kvantitativni odnos strukture i aktivnosti) za bitne poznate ili pretpostavljene sastojke ovise o tome je li prirodna složena tvar karakterizirana kao UVCB tvar, mono-konstitutivna tvar ili multi-konstitutivna tvar, kako je dodatno objašnjeno u nastavku u odjeljku I.2.3.4.

⁶ **Mono-konstitutivne Tvari** definiraju se kao tvari u kojima je jedan sastojak prisutan u koncentraciji od najmanje 80 % masenog udjela

Multi-konstitutivne Tvari definiraju se kao tvari koje se sastoje od nekoliko glavnih sastojaka koji su u tvari obično prisutni u koncentraciji od 10 % ili više masenog udjela, a koja je manja od 80 % masenog udjela

UVCB tvari definiraju se kao tvari nepoznata ili promjenjiva sastava, proizvodi složenih reakcija ili biološki materijali. Te se tvari ne mogu dostatno identificirati s pomoću navedenih parametara.

Sastav prirodne složene tvari može također utjecati na razvrstavanje tvari prema opasnostima u skladu s Uredbom CLP te stoga i na procjenu svojstava PBT i procjenu opasnosti općenito.

Sukladno s odjeljkom 4.3.1.1. ECHA-inih smjernica za SID, u okviru informacija o sastavu za UVCB tvari nije potrebno posebno izdvajati informacije o sastojcima i nečistoćama, no potrebno je pružiti sve poznate informacije o kemijskom sastavu i identitetu sastojaka.

Sve poznate sastojke i sve sastojke koji su prisutni u koncentracijama $\geq 10\%$ potrebno je prijaviti tako da se naznači njihov naziv prema IUPAC-u i, ako je moguće, CAS broj te navedu tipične koncentracije i rasponi koncentracija. Nepoznate je sastojke potrebno je identificirati generičkim opisom njihove kemijske prirode koliko god je to moguće.

Ako jedan registracijski dosje obuhvaća nekoliko kvaliteta⁷, potrebno je također navesti raspon sastava raznih kvaliteta.

Međutim, u odjeljku 4.3.1.1. ECHA-inih smjernica za SID također se navodi da se sastojci, nečistoće i dodaci (u slučaju mono-konstitutivnih tvari ili multi-konstitutivnih tvari) bitni za razvrstavanje i/ili procjenu svojstava PBT tvari uvijek moraju identificirati neovisno o njihovoj koncentraciji⁸.

I.2.3. Zahtjevi obavješćivanja sukladno s Uredbom REACH

U članku 12. Uredbe REACH navode se informacije koje je potrebno podnijeti ovisno o tonaži. Prvo se potvrđuje da „je potrebno dostaviti sve relevantne fizikalno-kemijske, toksikološke i ekotoksikološke informacije koje su dostupne podnositelju registracije”.

I.2.3.1. Standardni zahtjevi obavješćivanja

U članku 12. navode se minimalni ili „standardni” zahtjevi obavješćivanja koje je potrebno ispuniti za određeni količinski prag, a u članku 23. bitni rokovi za tvari u postupnom uvođenju, i to kako slijedi:

Tablica 1.: Standardni zahtjevi obavješćivanja prema količinskom rasponu

Količinski prag	Podskupine	Standardni zahtjev obavješćivanja
< 1 tone		Nema zahtjeva (potrebno je samo razvrstavanje i označavanje u skladu s Uredbom CLP)
1 < 10 tona	Tvari u postupnom uvođenju koje ne ispunjavaju kriterije iz Priloga III. ⁹	Prilog VI. Uredbi REACH (administrativni podaci, identifikacija tvari, razvrstavanje i označavanje, podaci o izloženosti) + odjeljak 7. Priloga VII. Uredbi REACH (informacije o fizikalno-kemijskim svojstvima)

⁷ Vidjeti 2. pitanje na 7. stranici smjernica EFEO-a/IFRA-e za identifikaciju tvari i istovjetnosti prirodnih složenih tvari na adresi: <http://efeo-org.org/wp-content/uploads/2015/08/EFEO-IFRA-Guidelines-NCS-SID-REACH-CLP-Version-5-August-2015.pdf>

⁸ To je izvedeno iz i. Uredbe CLP, u kojoj se iz praktičnih razloga navode granične vrijednosti za tvari koje sadrže opasne tvari (nečistoće, dodatke i sastojke) koje je potrebno razmotriti u svrhu razvrstavanja, te iz ii. Priloga XIII. Uredbi REACH, u kojemu se navodi sljedeće: „Pri utvrđivanju se također uzimaju u obzir svojstva PBT/vPvB odgovarajućih sastojaka neke tvari i odgovarajući proizvodi pretvorbe i/ili razgradnje”.

⁹ Kriteriji za tvari koje se registriraju za količine u rasponu od 1 do 10 tona, uz upućivanje na članak 12. stavak 1. točke (a) i (b):
(a) tvari za koje se predviđa (tj. primjenom modela (Q)SAR ili na temelju drugih dokaza) da vjerojatno ispunjavaju kriterije za razvrstavanje u kategoriju 1.A ili 1.B razreda opasnosti „karcinogenost”, „mutageni učinak na zametne stanice” ili „reproduktivna toksičnost” ili kriterije iz Priloga XIII.;
(b) tvari:

	Tvari u postupnom uvođenju koje ispunjavaju kriterije iz Priloga III.	Isto kao u prethodnom navodu + Prilog VII. Uredbi REACH
10 < 100 tona		Isto kao u prethodnom navodu + Prilog VIII. Uredbi REACH + procjena kemijske sigurnosti
100 < 1000 tona		Isto kao u prethodnom navodu + Prilog IX. Uredbi REACH
< 1000 tona		Isto kao u prethodnom navodu + Prilog X. Uredbi REACH

Stoga standardni zahtjevi obavješćivanja iz priloga IX. i X. obično nisu primjenjivi na registracijske dosje koje je potrebno dostaviti do 2018.

1.2.3.2. Standardne ekotoksikološke informacije i informacije o sudbini u okolišu

Budući da se ove smjernice odnose na podnošenje registracija do roka 2018. za registraciju sukladno s Uredbom REACH, primjenjivi su standardni zahtjevi obavješćivanja o ekotoksikološkim informacijama i informacijama o sudbini u okolišu za tvari iz priloga VII. i VIII. koji su sažeto opisani u nastavku¹⁰:

Tablica 2.: Standardni zahtjevi obavješćivanja o utjecaju na okoliš za tvari iz priloga VII. i VIII.

Prilog Uredbi REACH	Zahtjevi obavješćivanja	VII.	VIII.
Volumen (t/g)		>1	>10
9.1.1	Ispitivanje toksičnosti nakon kratkoročnog izlaganja na vrsti <i>Daphnia</i>	x	x
9.1.2	Ispitivanje inhibicije rasta na algama	x	x
9.1.3	Ispitivanje toksičnosti nakon kratkoročnog izlaganja na ribama		x
9.1.4	Ispitivanje respiratorne inhibicije aktivnog mulja		x
9.2.1.1	Biotička razgradnja (ispitivanje lakoće biorazgradivosti)	x	x
9.2.2	Abiotička razgradnja (hidroliza= f(pH))		x
9.3.1	Test pretraživanja na adsorpciju/desorpciju		x

1.2.3.3. Procjena kemijske sigurnosti (za tvari u količinama > 10 t/g)

Ako se tvari proizvode/uvoze u količini od 10 ili više tona, potrebno je provesti procjenu kemijske sigurnosti koja obuhvaća (1.) procjenu opasnosti za okoliš i (2.) procjenu svojstava PBT/vPvB.

i. za uporabe koje rezultiraju širokom ili difuznom izloženošću, osobito kada se takve tvari upotrebljavaju u pripravcima za potrošače ili ugrađuju u potrošačke proizvode; i

ii. za koje se predviđa (tj. primjenom modela (Q)SAR ili na temelju drugih dokaza) da vjerojatno ispunjavaju kriterije za razvrstavanje u bilo koji razred opasnosti za zdravlje ljudi ili okoliš odnosno podjelu u skladu s Uredbom (EZ) br. 1272/2008.

¹⁰ Zahtjevi obavješćivanja u pogledu fizikalno-kemijskih svojstava nisu obuhvaćeni u ovom dokumentu. Međutim, koeficijent raspodjele n-oktanol/voda (Log Kow) bitan je kao pregledna procjena bioakumulativnosti za potrebe razvrstavanja i označavanja s obzirom na utjecaj na okoliš i procjenu svojstava PBT. Stoga se u dijelu II. ovog dokumenta raspravlja o metodama kao što je uporaba smjernica OECD-a 117 za utvrđivanje raspona vrijednosti log kow za određenu prirodnu složenu tvar. O utvrđivanju drugih važnih fizikalno-kemijskih svojstava (tj. tlaka pare i topljivosti u vodi) raspravlja se u Protokolu za registraciju prirodnih složenih tvari sukladno s Uredbom REACH (revizija 2 od 7. siječnja 2009.).

Procjena kemijske sigurnosti, kako je opisano u članku 14. Uredbe REACH, općenito uključuje sljedeće korake:

- prikupljanje i izradu dostupnih i potrebnih informacija o prirođenim svojstvima
- procjenu opasnosti s obzirom na fizikalno-kemijska svojstva, uključujući razvrstavanje
- procjenu opasnosti za zdravlje ljudi, uključujući razvrstavanje i određivanje izvedenih razina izloženosti bez učinka (DNEL-ovi) ili izvedenih razina minimalnog učinka (DMEL-ovi)
- procjenu opasnosti za okoliš, uključujući razvrstavanje i određivanje predviđenih koncentracija bez učinka (PNEC-ova)
- procjenu svojstava PBT i vPvB.

Procjenu izloženosti i karakterizaciju rizika potrebno je provesti samo ako je u procjeni opasnosti utvrđeno da se tvar razvrstava prema bilo kojem razredu opasnosti ili kategoriji iz članka 14 stavka 4.¹¹ ili da tvar ima svojstva PBT ili vPvB.

I.2.3.4. Alternative ispitivanju

Standardni zahtjevi obavješćivanja u pogledu opasnosti za okoliš, kako su navedeni u prilogima od VI. do X. Uredbi REACH, ne moraju se nužno ispuniti provedbom novog pokusnog ispitivanja. Prvo je potrebno razmotriti postojeće dostupne informacije, uključujući primjenu „pristupa koji ne uključuju ispitivanja” kao što su uporaba *in vitro* metoda, predviđanje s pomoću modela (Q)SAR, analogijski pristup i pristup na osnovi grupiranja te odstupanje od standardnih zahtjeva obavješćivanja sukladno s Prilogom XI.

Naime, izradu novih podataka o ekotoksičnosti u svrhu ispunjavanja zahtjeva obavješćivanja, kao i u svrhu ispunjavanja zahtjeva u pogledu procjene svojstava PBT, potrebno je razmatrati samo kao posljednje moguće rješenje (4. korak, Prilog VI. Uredbi REACH), osobito ako to uključuje ispitivanja na kralježnjacima, i stoga je za nadopunu podataka koji nedostaju potrebno primjenjivati pristupe koji ne uključuju ispitivanja kad god je to moguće.¹²

I.2.3.5. Praktične smjernice

Praktične smjernice o načinu procjenjivanja važnosti i pouzdanosti dostupnih informacija dostupne su u odjeljku R.7.8.4.1. ECHA-inih smjernica o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti („ECHA-ine smjernice o IR-u i CSA-u”).

Nakon prikupljanja svih dostupnih podataka potrebno je provesti analizu podataka koji nedostaju usporedbom identificiranih potrebnih informacija o tvari i dostupnih informacija koje se smatraju važnima i pouzdanima.

¹¹ Razredi opasnosti istaknuti u članku 14. stavku 4.: eksplozivi (2.1.), zapaljivi plinovi (2.2.), zapaljivi aerosoli (2.3.), oksidirajući plinovi (2.4.), zapaljive tekućine (2.6.), zapaljive krutine (2.7.), samoreagirajuće tvari i smjese tipa A i B (2.8.), piroforne tekućine (2.9.), piroforne krutine (2.10.), tvari i smjese koje u dodiru s vodom ispuštaju zapaljive plinove (2.12.), oksidirajuće tekućine kategorija 1 i 2 (2.13.), oksidirajuće krutine kategorija 1 i 2 (2.14.), organski peroksidi tipa A do F (2.15.); akutna toksičnost (3.1.), nagrizajuće/nadražujuće za kožu (3.2.), teška ozljeda oka/nadražujuće za oko (3.3.), izazivanje preosjetljivosti dišnih putova ili kože (3.4.), mutageni učinak na zametne stanice (3.5.), kancerogenost (3.6.), štetni učinci na spolnu funkciju i plodnost ili na razvoj (3.7.), učinci različiti od narkotičkih (3.8.), STOT RE (specifična toksičnost za ciljane organe – ponavljano izlaganje) (3.9.), opasnost od aspiracije (3.10.); opasnosti za vodni okoliš (4.1.); opasnosti po ozonski omotač (5.1.)

¹² U Protokolu za registraciju prirodnih složenih tvari sukladno s Uredbom REACH (revizija 2 od 7. siječnja 2009.) mogu se pronaći i smjernice industrijskog sektora o zahtjevima u pogledu podataka i metodama prikupljanja podataka za registraciju prirodnih složenih tvari koje se upotrebljavaju kao sastojci mirisa.

Ako se na osnovi rezultata analize podataka koji nedostaju čini da se zahtjevi obavješćivanja ne mogu ispuniti, možda će biti potrebno izraditi nove informacije. Za zahtjeve obavješćivanja iz Priloga VII. ili Priloga VIII. svako novo ispitivanje potrebno je provesti u skladu s člankom 13., dok je za tvari iz Priloga IX. ili Priloga X. ECHA-i potrebno podnijeti prijedlog ispitivanja prije provedbe bilo kakva ispitivanja.

U dijelu B ECHA-inih smjernica o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti dostupne su cjelovite strategije ispitivanja (ITS) koje pružaju smjernice o načinu prikupljanja i procjene dostupnih informacija za određene krajnje točke te o razmatranjima u pogledu potrebe za novim podacima i strategijama ispitivanja. U dijelu II. ovih smjernica također su opisani mogući pristupi procjeni informacija o opasnosti za vodeni okoliš i sudbini u okolišu za prirodne složene tvari.

I.3. Procjena opasnosti za okoliš

Procjena opasnosti za okoliš sastoji se od procjene svih dostupnih informacija o opasnostima za ekosustave u bilo kojem segmentu okoliša (vodi, zraku, sedimentu ili tlu). Također je potrebno obuhvatiti opasnosti za predatore u prehrambenom lancu (sekundarno trovanje), kao i opasnosti za mikrobiološke aktivnosti u sustavima za obradu otpadnih voda. Potrebni su i podaci o sudbini u okolišu (podaci o razgradivosti i bioakumulativnosti).

Na osnovi rezultata te procjene određuje se razvrstavanje i označivanje tvari u skladu s Uredbom CLP (vidjeti odjeljak I.3.1. u nastavku), kao i predviđena koncentracija bez učinka (PNEC) za svaki segment (vidjeti odjeljak I.5. u nastavku) te potreba za procjenom svojstava PBT.

I.3.1. Razvrstavanje i označivanje

Razvrstavanje u skladu s Uredbom CLP postupak je u dva koraka u kojemu se zahtijeva utvrđivanje svih važnih dostupnih informacija o tvarima i pripravcima te njihove posljedične procjene radi odlučivanja o razvrstavanju i označivanju u skladu s kriterijima utvrđenima u Prilogu I. Uredbi CLP.

Kriteriji za razvrstavanje s obzirom na opasnost za okoliš utvrđeni su u odjeljku 4.1.2. (za tvari) i odjeljku 4.1.3. (za pripravke) Priloga I. Uredbi CLP.

Razvrstavanje s obzirom na opasnost za okoliš temelji se na podacima o toksičnosti u vodi za tvari ili pripravke i informacijama o razgradivosti i biokaumulativnosti tvari. U pogledu akutne opasnosti u vodi razvrstavanje se temelji samo na podacima o akutnoj toksičnosti u vodi. Međutim, u pogledu opasnosti nakon dugoročnog izlaganja razvrstavanje se temelji na podacima o kroničnoj toksičnosti u vodi i podacima o razgradnji. Ako nema prikladnih informacija o kroničnoj toksičnosti, za određivanje razvrstavanja upotrebljavaju se podaci o akutnoj toksičnosti u vodi i podaci o sudbini u okolišu (uključujući LogK_{ow} ako nisu dostupni podaci o bioakumulativnosti) kako je istaknuto u tablici 4.1.0. Priloga I. Uredbi CLP.

U Uredbi CLP ne postoji zahtjev koji obvezuje na izradu novih podataka samo za potrebe razvrstavanja. Stoga je, kada se kriteriji ne mogu izravno primijeniti na dostupne identificirane informacije (što je moguće u slučaju tvari u količini < 10 tona), procjenu potrebno provesti primjenom pristupa određivanja na osnovi dokazne snage uz pomoć stručne prosudbe.

I.3.1.1. „Relevantne komponente” za potrebe razvrstavanja

Sukladno Uredbi CLP, tvari koje sadrže identificirane opasne tvari, neovisno o tome jesu li prisutne u obliku nečistoće, dodatka ili pojedinačnog sastojka, uzimaju se u obzir za potrebe razvrstavanja ako je koncentracija opasne tvari istovjetna ili veća od granične primjenjive vrijednosti utvrđene u odjeljku 1.1.2.2. Priloga I. Uredbi CLP.

To znači da postupak utvrđivanja i evaluacije dostupnih podataka za potrebe razvrstavanja mora obuhvaćati informacije o samoj tvari i informacije o „relevantnim komponentama” koje su, sukladno odjeljku 4.1.3.1. Priloga I. Uredbi CLP, „one komponente koje su razvrstane u 1. kategoriju akutne toksičnosti ili u 1. kategoriju kronične toksičnosti i prisutne su u koncentraciji od 0,1 % (m/m) ili više, te komponente koje su razvrstane u 2. kategoriju kronične toksičnosti, 3. kategoriju kronične toksičnosti ili 4. kategoriju kronična toksičnosti i prisutne su u koncentraciji od 1 % (m/m) ili više [...]. Općenito, kad su u pitanju tvari razvrstane u 1. kategoriju akutne toksičnosti ili u 1. kategoriju kronične toksičnosti, koncentracija koja se uzima u obzir je (0,1/M) %”.

Za vrlo toksične tvari (razvrstane u 1. kategoriju akutne toksičnosti u vodi i/ili u 1. kategoriju kronične toksičnosti u vodi) potrebno je primijeniti faktore množenja (M-faktore)¹³ kako bi se uzela u obzir činjenica da te tvari, čak i pri manjim koncentracijama, mogu pridonijeti razvrstavanju pripravka.

I.3.1.2. Utvrđivanje i evaluacija važnih dostupnih podataka

Sukladno ECHA-inim smjernicama o primjeni kriterija Uredbe CLP (inačica 4.1. – lipanj 2015.) („Smjernice o Uredbi CLP”), usklađeni kriteriji za razvrstavanje tvari kao opasnih za vodeni okoliš usredotočeni su na pojedinačne tvari, no postoje izuzeci za složene tvari kao što su multi-konstitutivne tvari ili UVCB tvari. Iako se one smatraju „tvarima” sukladno s Uredbom REACH, pristup za potrebe njihova razvrstavanja zahtijeva da se uzmu u obzir relevantne komponente koje one sadrže i stoga mogu biti primjenjiva pravila za „pripravke”.

Za razvrstavanje pripravaka, utvrđivanje važnih informacija može se temeljiti ili na samim pripravicima ili na pojedinačnim tvarima koje pripravak sadrži, ovisno o vrsti dostupnih informacija i razredu/kategoriji opasnosti koje je potrebno uzeti u obzir.

Evaluacija informacija mora se temeljiti na podacima o samom pripravku ako su dostupne valjane, odgovarajuće i pouzdane informacije o tom pripravku. Međutim, to nije primjenjivo za procjenu svojstava u pogledu biorazgradivosti i bioakumulativnosti kad se, kad god je to moguće, moraju upotrebljavati samo podaci o pojedinim sastojcima pripravka kako je predviđeno u članku 6. stavku 4. Uredbe CLP.

Pristup razvrstavanju s obzirom na opasnost za vodeni okoliš stoga je dvostrani pristup u

¹³ Sukladno članku 10. stavku 1. Uredbe CLP, „Specifične granične vrijednosti koncentracije i opće granične vrijednosti koncentracije jesu vrijednosti koje se dodjeljuju tvarima da bi se označio prag na temelju kojeg se druga tvar ili smjesa u kojoj je ta tvar prisutna na razini tog praga ili iznad njega u obliku identificirane nečistoće, dodatka ili pojedinačnog sastojka razvrstava kao opasna.” Koncept faktora množenja (M-faktori) sukladno s Uredbom CLP uveden je za tvari koje su vrlo toksične za vodeni okoliš jer se specifične granične vrijednosti koncentracije ne mogu primijeniti na taj razred opasnosti radi dodjeljivanja većeg faktora pri razvrstavanju pripravka. Stoga se M-faktori moraju primjenjivati za koncentraciju određene tvari (ili više njih) u pripravku razvrstane u 1. kategoriju akutne toksičnosti u vodi i/ili u 1. kategoriju kronične toksičnosti u vodi pri razvrstavanju pripravka zbirnom metodom.

kojemu se uzima u obzir dostupnost informacija o samom pripravku i njegovim sastojcima.

Međutim, sukladno s odjeljkom 4.1.3.6.1. Priloga I., ako nisu dostupne odgovarajuće informacije o svim bitnim sastojcima pripravka, „U tom se slučaju smjesa razvrstavava samo na temelju poznatih komponenti, a u sigurnosno-tehničkom listu navodi se dodatna obavijest: „Sadrži x % komponenti nepoznate opasnosti za vodeni okoliš’.”

Dvostrani pristup razvrstavanju pripravaka prikazan je na slici 4.1.2. u odjeljku 4.1.3.2. Priloga I. Uredbi CLP i dodatno je naveden u Dodatku 1. ovog dokumenta.

I.3.1.3. Posebnosti u pogledu razvrstavanja multi-konstitutivnih tvari i UVCB tvari

Multi-konstitutivne tvari i UVCB tvari zahtijevaju posebna razmatranja pri određivanju prikladnosti dostupnih podataka o njima. Budući da se te tvari možda ne mogu otopiti u homogene otopine, kako je predviđeno u odjeljku 4.1.3.2.2. smjernica o Uredbi CLP u pogledu tvari koje je teško ispitivati, primjena standardnih ispitnih metoda i posljedično tumačenje rezultata možda neće biti opravdani.

Primjera radi, kad je riječ o toksičnosti u vodi, u smjernicama o Uredbi CLP predviđeno je da je „za organske tvari potrebno razmotriti uporabu podataka dobivenih ispitivanjem vodom izlučenih frakcija (WAF-ova) za toksičnost u vodi i uporabu takvih podataka pri razvrstavanju.”

Dodatne pojedinosti o načelima i metodologijama u pogledu WAF-ova, prema monografiji OECD-a br. 23 (2000.), pri ispitivanju toksičnosti u vodi cijelih prirodnih složenih tvari dostupne su u dijelu II. ovog dokumenta.

Posebna razmatranja u pogledu drugih krajnjih točaka kao što su biorazgradivost i bioakumulativnost također su detaljno navedena u dijelu II. ovog dokumenta.

I.3.1.4. Pristupi razvrstavanju za prirodne složene tvari

Razvrstavanje prirodnih složenih tvari stoga je vrlo složen postupak koji uključuje usvojena pravila koja će se možda morati primjenjivati na osnovi svakog slučaja zasebno. Međutim, na osnovi prethodno navedenoga izvodi se zaključak da su za razvrstavanje prirodnih složenih tvari bitna dva pristupa:

- razvrstavanje na osnovi izračuna s pomoću podataka o poznatim sastojcima ili blokovima sastojaka, što uključuje primjenu rezultata analogijskog pristupa i/ili potvrđenih rezultata dobivenih s pomoću modela (Q)SAR;
- razvrstavanje na osnovi podataka o samim prirodnim složenim tvarima.

Detaljne smjernice o načinu primjene ovih pristupa za potrebe razvrstavanja prirodnih složenih tvari s praktičnim primjerima koji opisuju moguće pristupe dostupne su u dijelu II. ovog dokumenta.

I.3.2. Procjena svojstava PBT/vPvB

Tvari sa svojstvima PBT jesu tvari koje su postojane, bioakumulativne i toksične, dok su tvari sa svojstvima vPvB vrlo postojane s tendencijom da budu vrlo bioakumulativne.

U slučaju tvari koje se proizvode/uvoze u količini od 10 ili više tona potrebna je procjena kemijske sigurnosti koja obuhvaća procjenu svojstava PBT/vPvB. Stoga za većinu prirodnih složenih tvari koje je potrebno registrirati do 2018. takva procjena neće biti potrebna jer potpadaju u kategoriju količinskog raspona od 1 do 10 tona.

Ako je potrebna, procjena svojstava PBT/vPvB prvotno zahtijeva uporabu dostupnih podataka izrađenih u kontekstu procjene kemijske sigurnosti i njihovu usporedbu s kriterijima za određivanje svojstava PBT/vPvB utvrđenima u odjeljku 1. Priloga XIII. Ako tvar ispunjava kriterije prema kojima se svrstava u tvari sa svojstvima PBT/vPvB (ili ako se u registracijskom dosjeu smatra da ima svojstva PBT ili vPvB), potrebno je provesti karakterizaciju emisija kako je predviđeno u odjeljku 4. Priloga I. Uredbi REACH i karakterizaciju rizika kako je navedeno u odjeljku 6.5. Priloga I.

I.3.2.1. Kriteriji za utvrđivanje tvari sa svojstvima PBT i vPvB

Kriteriji za utvrđivanje tvari sa svojstvima PBT i vPvB iz odjeljka 1. Priloga XIII. dodatno su navedeni u Dodatku 2. ovog dokumenta. Dodatne pojedinosti navedene su u odjeljku II.5. ovog dokumenta.

U Prilogu XIII. Uredbi REACH predviđeno je da se pri usporedbi informacija s kriterijima iz Priloga XIII. za potrebe utvrđivanja tvari sa svojstvima PBT i vPvB sve bitne informacije moraju upotrebljavati na cjelovit način primjenom pristupa na osnovi dokazne snage i uporabom stručnih prosudbi.

To znači da se sve dostupne informacije bitne za utvrđivanje tvari sa svojstvima PBT i vPvB moraju razmatrati zajedno, obuhvaćajući pritom rezultate praćenja i modeliranja, podatke dobivene *in vitro* metodama i podatke dobivene ispitivanjima na životinjama, informacije dobivene na osnovi grupiranja i analogijskog pristupa, rezultate dobivene s pomoću modela (Q)SAR, podatke o izloženosti na radu te epidemiološke i kliničke studije.

U Prilogu XIII. navodi se sljedeće: „*Raspoloživi rezultati bez obzira na njihove pojedinačne zaključke sabiru se zajedno u jedinstveno određivanje težine dokaza.*”

U tom je slučaju potrebno slijediti postupni pristup kako je istaknuto u odjeljku 2. Priloga XIII.:

Bitne dostupne informacije prvo se uspoređuju s kriterijima navedenima u odjeljku 1. Priloga XIII. i ako tvar ispunjava te kriterije ili ako se smatra da ima svojstva PBT/vPvB, potrebno je provesti karakterizaciju emisija. Ishod koraka u kojemu se vrši usporedba dodatno je sažet u nastavku.¹⁴

I.3.2.2. Mogući rezultat procjene svojstava PBT

Nakon koraka u kojemu se vrši usporedba moguće je izvesti tri sljedeća zaključka:

- Ako je utvrđeno da tvar nema svojstva PBT/vPvB, procjena svojstava PBT/vPvB završava na toj razini.

¹⁴ Vidjeti također sliku R.11-2. u poglavlju R.11. (procjena svojstava PBT/vPvB) ECHA-inih smjernica o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti (inačica 2.0., studeni 2014.), koja se dodatno nalazi u Dodatku 3. ovih smjernica

- Ako dostupne informacije pokazuju da tvar ima svojstva PBT ili vPvB, sljedeći je korak provedba karakterizacije emisija u okviru koje se opisuju svi izvori emisija u različite segmente okoliša tijekom svih aktivnosti koje provodi podnositelj registracije i koje se događaju u okviru identificiranih uporaba. Rezultati karakterizacije emisija u konačnici se upotrebljavaju za određivanje učinkovitih mjera smanjivanja emisija koje su rezultat proizvodnje ili identificiranih uporaba na najmanju moguću mjeru, i to za cijeli životni ciklus tvari.
- Međutim, ako dostupni podaci u okviru koraka u kojem se vrši usporedba ne omogućuju da se odredi ima li tvar svojstva PBT/vPvB, potrebno je prikupljati dodatne informacije (ili podnijeti prijedlog ispitivanja za zahtjeve obavješćivanja iz priloga IX. i X.) sve dok se ne izvede nedvosmislen zaključak ¹⁵.

Tehnički dosje u podnescima za registraciju prirodnih složenih tvari koje je potrebno dostaviti do 2018. sadržavat će samo informacije iz priloga VII. i VIII. U tim slučajevima podnositelj registracije upotrebljava informacije za pretraživanje sukladno sa zahtjevima iz odjeljka 3.1. Priloga XIII. (dodatno navedeno u Dodatku 3. ovih smjernica) i izvodi zaključak na osnovi tih informacija za pretraživanje te drugih dostupnih informacija u određivanju dokazne snage.

I.3.2.3. Relevantne komponente (bitni sastojci) za potrebe procjene svojstava PBT

Kako je prethodno navedeno u odjeljku I.3.2.1., u Prilogu XIII. Uredbi REACH navodi se sljedeće: „Pri utvrđivanju se također uzimaju u obzir svojstva PBT/vPvB odgovarajućih sastojaka neke tvari i odgovarajući proizvodi pretvorbe i/ili razgradnje.”

Izraz „sastojci”, kako je opisano u ECHA-inim smjernicama za SID, „odnosi se na sastojke i nečistoće jasno određenih tvari, sastojke UVCB tvari i dodatke svim tvarima”.

Ne postoji definicija izraza „relevantne komponente”, no u odjeljku R.11.4.1. ECHA-inih smjernica o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti navodi se sljedeće: „Sastojci, nečistoće i dodaci relevantni su za procjenu svojstava PBT/vPvB ako su prisutni u koncentraciji $\geq 0,1$ % (masenog udjela). Granična vrijednosti od 0,1 % (masenog udjela) utvrđena je na osnovi dobro utemeljene prakse ukorijenjene u načelu prepoznatom u zakonodavstvu Europske unije. Pojedinačne koncentracije $< 0,1$ % (masenog udjela) obično nije potrebno uzimati u obzir.”

U ECHA-inim smjernicama također se navodi da „neovisno o tome je li identifikacija tvari moguća ili ne, podnositelj registracije mora provesti procjenu svojstava PBT/vPvB za sve sastojke koji su prisutni u koncentraciji većoj od 0,1 % (masenog udjela)”. (ECHA-ine smjernice R.11.4.1.). U suprotnome podnositelj registracije mora u izvješću o kemijskoj sigurnosti navesti obrazloženje s objašnjenjem zašto smatra da određeni sastojci, nečistoće ili dodaci prisutni u koncentraciji $\geq 0,1$ % (masenog udjela) nisu bitni za procjenu svojstava PBT/vPvB.

Međutim, kako je objašnjeno u ECHA-inim smjernicama, moguća je određena prilagodba vrijednosti graničnog praga „radi proporcionalnosti procjene i razine rizika koji se razmatra”,

¹⁵ Osim ako se mogu zatražiti odstupanja na osnovi izloženosti sukladno s odjeljkom 3.2. točkom (b) ili točkom (c) Priloga XI. U tom slučaju smatra se da je dotična tvar „tvar koja ima svojstva PBT ili vPvB” u registracijskom dosjeu.

odnosno, kada je to opravdano na osnovi strukture uporabe i mogućih emisija sastojaka, nečistoća ili dodataka sa svojstvima PBT/vPvB, granični se prag može povećati na vrijednost veću od 0,1 % pod uvjetom da novi granični prag ne premašuje 10 % (masenog udjela) za ukupnu količinu svih sastojaka sa svojstvima PBT/vPvB i da ukupna količina tih sastojaka u okviru proizvedene/uvezene tvari ne premašuje 1 tonu godišnje.¹⁶

I.3.2.4. Moguća potreba za izradom dodatnih podataka

Kako je prethodno navedeno, standardni zahtjevi obavješćivanja za tvari proizvedene/uvezene u količini manjoj od 100 tona godišnje (prilozi VII. i VIII.) možda neće biti dostatni za omogućivanje procjene PBT/vPvB, a složene će tvari možda biti teško karakterizirati na način da se omogući utvrđivanje bitnih sastojaka za potrebe procjene svojstava PBT. U tom će slučaju možda biti potrebno izraditi dodatne podatke za sva prirodna svojstva PBT bitnih sastojaka za koje informacije nisu dostatne ili dostupne.

U ECHA-inim smjernicama preporučuje se da se „*pri odlučivanju o tome koje su informacije potrebne za procjenu svojstava PBT vodi briga o ispitivanjima koja uključuju kralježnjake te da strategija, u slučaju kada su potrebne informacije za nekoliko svojstava, uključuje pristup pri kojem procjena prvotno mora biti usredotočena na moguća svojstva postojanosti prije izrade informacija o bioakumulativnosti ili ekotoksičnosti jer će nepostojanje svojstava postojanosti omogućiti da se zaključi da tvar nema ni svojstva PBT ni svojstva vPvB*”.

Stoga, ako se može dokazati da tvar i njezini proizvodi razgradnje nemaju svojstva postojanosti, nije nužna daljnja procjena za utvrđivanje mogućih svojstava „B” ili „T”. Međutim, podaci o bioakumulativnosti ili (eko)toksičnosti možda će biti nužni za procjenu rizika te obuhvaćeni u okviru standardnih zahtjeva za veći količinski raspon.

Strategije za procjenu pojedinačnih svojstava „P”, „B” ili „T” za UVCB tvari moraju se osmisliti zasebno za svaki slučaj kako je opisano u poglavlju R.11.4.2.2. ECHA-inih smjernica o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti.

I.3.2.5. Terminologija

Naposljetku, u ECHA-inim smjernicama o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti utvrđena je terminologija koju je potrebno primijeniti u registracijskom dosjeu za tvari koje podliježu procjeni svojstava PBT/vPvB radi navođenja statusa u pogledu svojstava PBT na osnovi bitnih sastojaka i/ili proizvoda pretvorbe i razgradnje. Postoji razlika između:

- ***tvari sa svojstvima PBT ili vPvB***: tvar koja ima sastojak sa svojstvima PBT ili vPvB koji je prisutan u koncentraciji od 80 % ili većoj koncentraciji;
- ***tvari koje sadrže elemente sa svojstvima PBTs ili vPvB u koncentraciji od maksimalno X % (ili X % – Y %)***: tvar koja ima jedan sastojak ili nečistoću (ili više njih) sa svojstvima PBT ili vPvB u pojedinačnoj količini čija je koncentracija 0,1 % ili više (ali manja od 80 %). Postotak može biti najveći mogući postotak (X) ili raspon (X – Y), ovisno o tome što je primjenjivo.

¹⁶ Sukladno sa smjernicama, također je moguće smanjiti granični prag od 0,1 %. Za vrlo toksične tvari, primjerice, informacije o toksičnosti izvedene za potrebe razvrstavanja i označivanja mogu se upotrijebiti za određivanje nižeg graničnog praga za koncentraciju za potrebe procjene svojstava PBT/vPvB.

- **tvori koje stvaraju tvori sa svojstvima PBT ili vPvB:** ako se bilo koji sastojak, nečistoća ili dodatak u tvori razgrađuje ili pretvara u tvori koje ispunjavaju kriterije prema kojima imaju svojstva PBT ili vPvB i ako se ti proizvodi pretvorbe i razgradnje stvaraju u „relevantnim“ količinama. Izraz „relevantne“ za tvar podnositelja registracije definiran je u odjeljku R.11.4.1. Za potrebe postupka utvrđivanja posebno zabrinjavajućih tvori sukladno s člankom 59. Uredbe REACH procjena toga što su „relevantni“ proizvodi pretvorbe/razgradnje može se vršiti zasebno za svaki slučaj. Ako je primjenjivo, postotak proizvoda pretvorbe ili razgradnje može se naznačiti uz uzimanje u obzir nečistoća ili sastojaka sa svojstvima PBT ili vPvB (više smjernica o proizvodima pretvorbe/razgradnje dostupno je u odjeljku R.11.4.2.2.).

I.3.2.6. Posebnosti u pogledu UVCB tvori i prirodnih složenih tvori u procjeni svojstava PBT/vPvB

Zbog prirode UVCB tvori njihova karakterizacija za potrebe procjene svojstava PBT/vPvB predstavljala je velike izazove za industrijski sektor i primijenjeno je nekoliko pristupa kako bi se riješio problem utvrđivanja UVCB tvori.

I.3.2.6.1. „Relevantni sastojci“ u procjeni svojstava PBT prirodnih složenih tvori

Kako je prethodno objašnjeno, granična je vrijednost za „relevantne sastojke“ u načelu 0,1 %, no taj se granični prag može povećati radi proporcionalnosti procjene i razine rizika koji se razmatra.

U pogledu pokušaja procjene, za prirodne složene tvori nije praktično identificirati sastojke prema graničnoj vrijednosti od 0,1 % masenog udjela. Mnogi sastojci, osobito seskviterpeni, poznati su po tome da ih je teško jednoznačno identificirati analizom GC/MS (pri čemu je idealno potreban čisti uzorak za potvrdu putem koinjekcije) te kvantifikacija pojedinačnih sastojaka može postati složena zbog koelucije. Nadalje, zbog prirodnih varijacija u kemijskom sastavu botaničkih proizvoda potrebne su višestruke analize za određivanje raspona sastojaka. Stoga se u industriji mirisa obično primjenjuje granična vrijednost od 1 % za potrebe jednoznačne identifikacije (u skladu sa zahtjevima za identifikaciju tvori sukladno s uredbama REACH i CLP). Katkad je, ako je sastojak dobro poznat i prisutan kao referencija u analitičkoj spektralnoj bazi podataka, moguća prijava sastojka koji je prisutan u koncentraciji < 1 %.

U pogledu razine rizika, obično se smatra da su sastojci bilo koje prirodne složene tvori rezultat biokemije biljke (vidjeti odjeljak II.3.2. za dodatne pojedinosti). Stoga se očekuje da bilo koji neidentificirani sastojak prisutan u koncentraciji < 1 % ima svojstva PBT slična svojstvima poznatih sastojaka. Stoga je moguće primijeniti pristup na osnovi bloka sastojaka ili pristup na osnovi cijele tvori za potrebe procjene svojstava PBT prirodne složene tvori (vidjeti odjeljak II.5.) kako bi se umanjila potreba za određivanjem posebnog graničnog praga za sastojak za potrebe procjene.

Međutim, ako je poznato da neka prirodna složena tvar sadrži određeni sastojak (ili više njih) za koji se pretpostavlja da ima svojstva (v)P, v(B) i T, potrebno je primijeniti „pristup na osnovi poznatog sastojka“ (vidjeti odjeljak I.4.) uz granični prag od 0,1 %.

1.3.2.6.2. Utvrđivanje „relevantnih sastojaka“ u multi-konstitutivnim tvarima i UVCB tvarima

Multi-konstitutivne tvari ki UVCB tvari posebne su po tome što je moguće da njihov sastav neće omogućivati jednostavnu karakterizaciju njihovih sastojaka u mjeri koja bi bila dovoljna za ispunjavanje zahtjeva u pogledu procjene PBT/vPvB.

Ako je određena prirodna složena tvar karakterizirana kao multi-konstitutivna tvar, procjena bi u načelu trebala biti manje otežana s obzirom na to da je njezin sastav jasno određen i da se svi njezini bitni sastojci, uključujući nečistoće i dodatke, moraju identificirati na osnovi približnih vrijednosti koncentracije¹⁷. Stoga se svaki sastojak multi-konstitutivne tvari prisutan u koncentracijama bitnima za procjenu svojstava PBT može usporediti s kriterijima za utvrđivanje svojstava PBT. Na osnovi postojanosti svojstava sastojaka multi-konstitutivne tvari moguće je odrediti blokove koji mogu omogućiti analogiju ili grupiranje i/ili primjenu predviđanja s pomoću modela (Q)SAR radi nadopune podataka koji nedostaju i/ili izrade novih informacija o tim sastojcima.

Međutim, za UVCB tvari, zbog varijabilnosti njihova sastava, relativno velikog broja sastojaka i zbog toga što frakcija nepoznatih sastojaka može biti znatna, u ECHA-inim smjernicama o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti predloženi su prilagođeni pristupi identifikaciji i procjeni UVCB tvari.

Sukladno s odjeljkom 4.3.1.1. ECHA-inih smjernica za identifikaciji tvari, za karakterizaciju UVCB tvari zahtijeva se samo da su svi poznati sastojci prisutni u koncentracijama $\geq 10\%$ navedeni prema IUPAC-ovu nazivu ili, ako je moguće, CAS broju te da su navedene informacije o tipičnim koncentracijama i rasponu koncentracija.

„Manje značajne komponente” ne smatraju se nečistoćama za UVCB tvari, a nepoznate sastojke potrebno je u što većoj mjeri identificirati na osnovi generičkog opisa njihove kemijske prirode. Međutim, sastojke bitne za razvrstavanje i/ili procjenu svojstava PBT/vPvB također je potrebno identificirati ako je njihova koncentracija $\geq 0,1\%$ (masenog udjela) (no, kako je objašnjeno u odjeljku 1.3.2.6.1., zbog nepraktičnosti u slučaju prirodnih složenih tvari, u industriji mirisa obično se primjenjuje granična vrijednost od 1% za potrebe jednoznačne identifikacije).

Kako bi se riješio problem utvrđivanja bitnih sastojaka multi-konstitutivnih tvari i UVCB tvari za potrebe razvrstavanja i/ili procjene svojstava PBT/vPvB, uveden je koncept „pristupa na osnovi frakcija ili blokova”. Taj pristup omogućuje procjenu svojstava PBT/vPvB nepoznatih sastojaka na osnovi skupina ili frakcija sastojaka koji imaju slična strukturna svojstva (vidjeti također odjeljak I.4. u nastavku i dio II. ovog dokumenta s informacijama o pristupima procjeni za UVCB tvari) ako je to praktično iz znanstvenih razloga sukladno smjernicama.

Taj pristup zahtijeva procjenu svih dostupnih podataka prikupljenih radi karakterizacije sastava UVCB tvari u svrhu određivanja vrste kemijskih struktura koje bi mogle biti prisutne u UVCB tvari.

¹⁷ Napominjemo da je sastojke multi-konstitutivnih tvari u načelu potrebno prijaviti ako su prisutni u koncentraciji od 10 do 80 %. Komponente prisutne u manjim koncentracijama obično se prijavljuju kao nečistoće. Ako se prirodne složene tvari mogu karakterizirati kao multi-konstitutivne tvari, koncept nečistoća ne može se primijeniti i sastojke u koncentraciji manjoj od 10 % potrebno je prijaviti u okviru zaglavlja „Sastojci”. U polju 'Napomene' svakog sastojka potrebno je dodati objašnjenje za odstupanje od pravila za tvari koje se sastoje od više sastojaka.

Sljedeći je korak utvrđivanje strukturnih razreda (ili blokova) frakcije nepoznatih sastojaka i određivanje u okviru svakog razreda, kada je to izvedivo, približnih koncentracija frakcije koju predstavljaju u UVCB tvari.

Frakcije u vrijednosti manjoj od granične vrijednosti bitne za razvrstavanje i/ili procjenu svojstava PBT/vPvB ne bi zahtijevale karakterizaciju na osnovi reprezentativnih struktura (tj. u vrijednosti manjoj od 1 % za većinu prirodnih složenih tvari iz Priloga VIII. kako je prethodno objašnjeno). Međutim, moguće je da će biti teško dokazati za UVCB tvari da je koncentracija frakcije bilo kojeg zastupljenog elementa uvijek manja od graničnog praga zbog varijabilnosti njihova sastava.

1.3.2.6.3. Utvrđivanje svojstava PBT i kriteriji za procjenu

Za većinu prirodnih složenih tvari koje podliježu registraciji zahtjevi obavješćivanja odnose se na krajnje točke iz Priloga VIII. (< 100 tona godišnje) i stoga dostupni podaci možda neće biti dostatni kako bi se nedvosmisleno zaključilo ispunjava li određena prirodna složena tvar kriterije prema kojima ima svojstva PBT/vPvB. Za registracije sukladno s Prilogom VIII. ne postoje standardni zahtjevi o pružanju podataka o bioakumulativnosti, studijama o dugoročnoj toksičnosti u vodi ili vrijednostima vremena poluraspada. Stoga će možda biti potrebno razmotriti mogućnost izrade podataka koji nadilaze zahtjeve za količinski raspon putem pristupa koji uključuju ili ne uključuju ispitivanja sve dok se ne omogući donošenje zaključka. Ili, (kako je prethodno navedeno u odjeljku 1.3.2.2.), podnositelj registracije može odlučiti da ne želi provesti procjenu svojstava PBT i smatrati da je dotična tvar tvar koja ima svojstva PBT/vPvB. Ti su aspekti dodatno detaljnije objašnjeni u dijelu II. ovih smjernica.

Kako bi se prevladali problemi u pogledu procjene UVCB tvari, moguće je razmotriti nekoliko pristupa procjeni kako je predviđeno u sljedećem odjeljku.

1.4. Pristupi procjeni za UVCB tvari

Kako je prethodno opisano, pri ocjenjivanju prikladnosti podataka ili ako je potrebno provesti ispitivanje za potrebe razvrstavanja i/ili utvrditi postojanost, bioakumulativnost i toksičnost u procjeni svojstava PBT/vPvB, podatke o ekotoksičnosti i sudbini u okolišu te podatke o ponašanju u načelu je potrebno razmatrati za svaki bitni sastojak tvari (vidjeti odjeljke 1.3.1.1. i 1.3.2.3.).

Međutim, to može biti izazov u slučaju prirodnih složenih tvari jer se one mogu sastojati od velikog broja sastojaka, uključujući nepoznate sastojke. Nadalje, za neke krajnje točke dostupni su samo podaci o cijeloj tvari (npr. studije o sisavcima). Naposljetku, sastojci prirodnih složenih tvari mogu imati različita fizikalno-kemijska svojstva, što može dovesti do tehničkih izazova i problema u tumačenju rezultata za krajnje točke koje se odnose na toksičnost u vodi, biorazgradnju, bioakumulaciju, ponašanje u pogledu rapodjele i topljivost u vodi.

ECHA-ina stručna skupina za svojstva PBT bavila se tim konkretnim problemom u pogledu UVCB tvari u raspravnom dokumentu (dalje u tekstu „ECHA-in raspravni dokument o svojstvima PBT” (koji je još u postupku revizije¹⁸)) i, prema tom dokumentu, ovisno o saznanjima o tvari, njezinim sirovinskim materijalima i postupku proizvodnje, sastojcima i

¹⁸ Nacrt raspravnog dokumenta ECHA-ine stručne skupine za svojstva PBT o pristupima procjeni za UVCB tvari – procjena svojstava PBT/vPvB – EG_20150710

njihovim predviđenim svojstvima, moguće je usvojiti nekoliko pristupa procjeni sukladno sa sljedećem:

- (1) „pristup na osnovi poznatih sastojaka“: Ovaj se pristup može primijeniti kada je poznato da tvar sadrži određene sastojke u relevantnim koncentracijama za koje se pretpostavlja da imaju svojstva (v)P, (v)B i T.
- (2) „pristup na osnovi blokova (profiliranje na osnovi frakcija)“: Tvar se dijeli na frakcije/blokove strukturno sličnih sastojaka ili frakcije/blokove koji slijede kontinuiran predvidljiv strukturni obrazac.
- (3) „pristup na osnovi cijele tvari“: Za potrebe procjene i ispitivanja, smatra se da je UVCB tvar jedinstvena kemijska tvar.

Dodatne pojedinosti i opisni primjeri načina primjene pristupa procjeni za prirodne složene tvari za potrebe procjene svojstava PBT i razvrstavanja dostupni su u dijelu II. ovog dokumenta.

I.5. Izvođenje PNEC-ova i karakterizacija rizika

Za tvari koje se proizvode ili uvoze u količinama od 10 ili više tona potrebno je provesti procjenu izloženosti i karakterizaciju rizika ako rezultati procjene opasnosti ili svojstava PBT pokazuju da je tvar opasna ili da ima svojstva PBT/vPvB.

Procjena izloženosti temelji se na izradi scenarija izloženosti i procijenjenim vrijednostima izloženosti (predviđene koncentracije u okolišu ili PEC-ovi).

U scenariju izloženosti moraju biti opisani uvjeti proizvodnje i uporabe, što uključuje operativne uvjete (OC) i mjere upravljanja rizicima (RMM) potrebne kako bi se dokazalo da su rizici za zdravlje ljudi i okoliš kontrolirani na odgovarajući način.

U fazi karakterizacije rizika potrebno je usporediti predviđene koncentracije u okolišu za svako područje okoliša i PNEC-ove utvrđene u fazi procjene opasnosti. Karakterizaciju rizika potrebno je provesti za svaki scenarij izloženosti obuhvaćen u procjeni kemijske sigurnosti. Cilj je dokazati da će rizici biti pod kontrolom nakon provedbe uvjeta iz scenarija izloženosti.

Smatra se da je rizik pod odgovarajućom kontrolom, tijekom cijelog životnog ciklusa tvari, ako procijenjene razine izloženosti ne premašuju vrijednosti PNEC-ova.

Međutim, potrebno je napomenuti da pristupi procjeni koji se primjenjuju za prirodne složene tvari kako je opisano u prethodnoj točki I.4. (tj. pristup na osnovi ključnog sastojka (ili više njih) koji je prepoznat kao glavni pokazatelj/tvar koja određuje rizik, pristup na osnovi blokova ili pristup na osnovi cijele tvari) mogu utjecati na izvođenje PNEC-ova za prirodne složene tvari.

Kada se za neke od sastojaka PNEC-ovi ne mogu izvesti, potrebno je provesti kvalitativnu procjenu kako bi se dokazalo da se pri provedbi scenarija izloženosti izbjegavaju potencijalni učinci.

To vrijedi u slučaju tvari sa svojstvima PBT/vPvB za koje nije moguće procijeniti moguće dugoročne rizike te se stoga PNEC ne može odrediti ni za jedan segment okoliša. Umjesto procijenjenih vrijednosti izloženosti potrebna je karakterizacija emisija kako bi se moglo dokazati da su emisije već smanjenje na najmanju moguću mjeru provedbom mjera upravljanja rizicima na lokaciji i mjera preporučenih daljnjim korisnicima.

U dijelu II. ovog dokumenta opisani su pristupi za procjenu mogućih rizika od prirodnih složenih tvari koje su prepoznate kao opasne.

DIO II. PRISTUPI PROCJENI UTJECAJA NA OKOLIŠ ZA PRIRODNE SLOŽENE TVARI

Kako je istaknuto u dijelu I. ovog dokumenta, procjena opasnosti za okoliš i procjena rizika za prirodne složene tvari težak je zadatak koji zahtijeva posebna razmatranja zbog naravi prirodnih složenih tvari i potrebe da se načelno razmotre fizikalno-kemijska svojstva, sudbina i ekotoksičnost svih sastojaka tvari.

Mogu se primijeniti različite metodologije za karakterizaciju i procjenu prirodnih složenih tvari radi ispunjavanja zahtjeva sukladno s uredbama REACH i CLP. Prirodne složene tvari mogu se procjenjivati:

- provedbom procjene određenih sastojaka („pristup na osnovi poznatih sastojaka”) ili,
- na osnovi frakcija/blokova sastojaka („pristup na osnovi blokova”) ili,
- na osnovi informacija o samoj prirodnoj složenoj tvari („pristup na osnovi cijele tvari”).

U sljedećim odjeljcima ovih smjernica razmatraju se ti pristupi te se navode opisi i primjeri načina njihove primjene pri provedbi procjene utjecaja na okoliš te razvrstavanja i označavanja prirodnih složenih tvari.

II.1. Karakterizacija prirodnih složenih tvari i posebna razmatranja

Kako je navedeno u dijelu I., u ECHA-inim smjernicama za identifikaciju tvari općenito se smatra da prirodne složene tvari potpadaju u potkategoriju „podvrsta 3. UVCB tvari”. Međutim, na osnovi svog sastava te tvari također mogu biti karakterizirane kao mono-konstitutivne tvari ili multi-konstitutivne tvari.

Prirodne složene tvari obično se sastoje od mnogo sastojaka, od kojih su neki poznati i mogu se karakterizirati. Međutim, postoje situacije kada su sastojci nepoznati ili slabo karakterizirani.

Kako je detaljno navedeno u ECHA-inim smjernicama za identifikaciju tvari prirodnih složenih tvari, multi-konstitutivne tvari smatraju se „jasno određenim tvarima” koje sadrže nekoliko sastojaka koji su prisutni u koncentraciji od 10 do 80 %. U ECHA-inim smjernicama smatra se da se drugi sastojci koji su prisutni u koncentraciji od 1 do 10 % trebaju identificirati kao „nečistoće”. Prethodno su za popis ELINCS sastojci prisutni u koncentraciji od 1 do 10 % prijavljeni samo u onoj mjeri u kojoj su značajno pridonosili ukupnom razvrstavanju tvari. Mnoge prirodne složene tvari od interesa za EFEO/IFRA-u potpadaju u kategoriju multi-konstitutivnih tvari te su stoga „jasno određene” tvari.

Nadalje, nepoznate sastojke UVCB tvari potrebno je, koliko je to moguće, identificirati generičkim opisom njihove kemijske prirode. Za sastojke UVCB tvari od interesa za industriju mirisa ti su generički opisi obično „monoterpen” i „seskviterpen”, prilagođeni s pomoću odgovarajućih funkcionalnih opisnika kao što su „hidrokarbon”, „alkohol”, „keton” itd.

Strukture terpenoida dodatno se potpodjelom dijele na aciklične, monociklične, biciklične itd. Obrasci fragmentacije spektra masa molekularnog iona često omogućuje ovu razinu opisa, čak i kada se ne može odrediti točna molekularna struktura. S pomoću ove metode prirodne složene tvari mogu karakterizirati kao „mješavina” poznatih tvari i jednog ili više blokova generičkih terpenoida.

Strukturalna priroda blokova ograničava mnoge njihove fizikalne parametre, kao što su tlak pare, topljivost u vodi, koeficijent raspodjele n-oktanol/voda itd., na poprilično uzak raspon koji omogućuje da se s njima postupa kao s kvazi-tvarima sa svojstvima koja su dovoljna slična svojstvima poznatih tvari koje služe kao nadomjestak za potrebe procjene rizika.

Primjerice, konačna sudbina tih kvazi-tvari može se predvidjeti s pomoću analogije s poznatim tvarima, odnosno putovima biorazgradnje koji su obično jasno razumljivi [Marmulla, 2014.], [Mikami, 1988.], [Alvarez, 1999.].

Iz „komercijalne perspektive”, „jasno određena prirodna složena tvar”, neovisno o tome je li multi-konstitutivna tvar ili UVCB tvar, jest prirodna složena tvar koja ispunjava analitičke norme i norme u pogledu sastava koje je utvrdio tehnički odbor ISO/TC 54 ili neko drugo neformalno službeno tijelo.

Odbor ISO/TC 54 objavio je 100 normi za eterična ulja i druge prirodne složene tvari dostupne na svjetskom tržištu, a 10 dodatnih normi u raznim su fazama razvoja. Za svaku prirodnu složenu tvar svakom se normom određuje raspon za sljedeće parametre koji imaju podudarajuće parametre u odjeljku 2. Priloga VI. Uredbi REACH:

- Izgled
- Boja
- Miris
- Gustoća
- Indeks loma zraka
- Kiselost
- Tipični plinski kromatogrami (polarna i nepolarna podrška)
- Plamište

Te norme obično uključuju, osim kromatograma, tablicu s rasponom koncentracija ključnih sastojaka za koje je utvrđeno da su važni za senzornu i fizikalnu identičnost.

Najmanje moguće koncentracije koje su od interesa mogu biti niske, odnosno iznositi 0,1 %, međutim, najmanja prosječna koncentracija tvari koja se profilira obično je ≥ 1 %. Važno je istaknuti da u specifikaciju nisu uključene sve tvari prisutne u prirodnoj složenoj tvari u koncentraciji od 1 ili više %. Zbroj prosječnih vrijednosti za navedene sastojke obično premašuje 80 %.

II.2. pristupi za procjenu prirodnih složenih tvari

II.2.1. pristupi procjeni i strategije za prirodne složene tvari

Pri procjenjivanju učinaka prirodnih složenih tvari na okoliš sukladno s Uredbom REACH, uključujući za potrebe razvrstavanja i označivanja, odabir pristupa ovisit će o nekoliko

čimbenika kao što su znanja o sastojcima i/ili frakcijama u cijeloj tvari, razlike u svojstvima među njima i mogućnost njihove karakterizacije.

Također, na odabir pristupa utjecat će tehnička ograničenja u ispitivanjima i mogućnost izrade novih podataka. Strategija će u nekim slučajevima zahtijevati postupan pristup u koracima koji će započeti s jednim pristupom te nadogradnju pristupa kombiniranjem drugih pristupa u procjeni različitih sastojaka ili skupina sastojaka.

U odjeljcima od II.2.1.1. do II. 2.1.3. u nastavku opisani su razni pristupi koji se mogu primijeniti za procjenu učinaka prirodnih složenih tvari na okoliš i njihovo razvrstavanje i označavanje. Tri opisana pristupa predložila je ECHA-ina stručna skupina za svojstva PBT u ECHA-inu raspravnom dokumentu o svojstvima PBT kako bi se riješila posebna pitanja u pogledu UVCB tvari. Međutim, ti se pristupi mogu na isti način primijeniti za složene multi-konstitutivne tvari te za ispunjavanje drugih zahtjeva u pogledu procjene utjecaja na okoliš, primjerice zahtjeva u pogledu razvrstavanja i označavanja te procjene rizika. U nastavku je također sažeti opis prednosti i nedostataka primjene svakog od tih pristupa:

II.2.1.1. „Pristup na osnovi poznatih sastojaka”

„Pristup na osnovi poznatih sastojaka” može se primijeniti ako je tvar jasno karakterizirana i/ili ako je poznato da sadrži određene sastojke koji su bitni za razvrstavanje i procjenu svojstava PBT/vPvB ako na osnovi informacija za pretraživanje postoji sumnja da predstavljaju najgori mogući slučaj svojstava (v)P, (v)B i T.

Taj se pristup može primijeniti i ako se određeni sastojci mogu izolirati ili zasebno proizvesti za ispitivanje ili ako postoje dostupni podaci o pojedinačnim sastojcima. Brojni sastojci pronađeni u prirodnim složenim tvarima imaju slične primjene na osnovi vlastitih obilježja i registrirani su ili će biti registrirani kao tvari za mirise sukladno s Uredbom REACH (npr. istaknuti i podebljani sastojci u Dodatku 4.). Pregledna procjena temelji se na pojedinačnim poznatim sastojcima uporabom dostupnih podataka o određenom sastojku (ili tvarima koje služe za analogiju, ako je opravdano).

Slično kao u slučaju pristupa na osnovi frakcija/blokova, nije potrebno ispitati sve identificirane sastojke. Ako za procjenu svojstava PBT/vPvB najmanje jedan od bitnih sastojaka ispunjava kriterije prema kojima ima kombinaciju svojstava P, B i T ili vP i vB, mora se zaključiti da cijela složena multi-konstitutivna tvar / UVCB tvar sadrži sastojke sa svojstvima PBT/vPvB.

U nastavku je sažeti opis prednosti i nedostataka „pristupa na osnovi poznatih sastojaka”:

Prednosti	Nedostaci
<ul style="list-style-type: none">• Stvarna ispitivanja izvode se na tvari većeg stupnja čistoće, što omogućuje njihovu jednostavniju provedbu i jednostavnije tumačenje.• To je možda jedino znanstveno obranjivo rješenje za tvari s raznolikim poznatim	<ul style="list-style-type: none">• Zahtijeva veću razinu analitičke sposobnosti za potrebe karakterizacije cijele tvari na početku procjene svojstava PBT u odnosu na pristup na osnovi cijele tvari.• Može zahtijevati izradu posebnih materijala za ispitivanje.

Prednosti	Nedostaci
<p>sastojcima.</p> <ul style="list-style-type: none"> Svojstva određenih sastojaka možda su već poznata te se stoga mogu smanjiti aktivnosti procjene. 	<ul style="list-style-type: none"> Može zahtijevati više ispitivanja za svaku krajnju točku, što može potaknuti pitanja u pogledu nužnosti ispitivanja na kralježnjacima (npr. za ispitivanje bioakumulativnosti ili toksičnosti u sisavaca). Zahtijeva da se dokaže da je svaki reprezentativni sastojak frakcije odabran za ispitivanje razumno najgori slučaj.

II.2.1.2. „Pristup na osnovi blokova” (ili „profiliranje na osnovi frakcija”)

U okviru „pristupa na osnovi frakcija/blokova” sastojci koji su strukturno slični ili koji slijede kontinuirani predvidljivi obrazac struktura grupirani su u frakcije koje se obično smatraju pojedinačnim sastojcima.

U ECHA-inu raspravnom dokumentu o svojstvima PBT istaknuto je nekoliko metoda za provedbu pristupa na osnovi frakcija/blokova u procjeni svojstava PBT za svako od svojstava „P”, „B” ili „T”, no pristup se može primijeniti i za razvrstavanje i označavanje te općenito za cjelovitu procjenu utjecaja na okoliš:

- (1) Tvar se dijeli na frakcije koje sadrže slične sastojke na osnovi strukturnih opisnika. Procjena i/ili ispitivanja provode se na samoj frakciji, a ne na pojedinačnim (ili nadomjesnim) sastojcima. Svojstva u toj frakciji mogu biti ili vrlo slična ili slijediti kontinuirani obrazac s obzirom na varijacije strukturnih opisnika.
- (2) Tvar se dijeli na frakcije koje sadrže sastojke za koje se očekuje da imaju isto ponašanje u pogledu razgrađivosti (npr. na osnovi podataka o lakoj biorazgrađivosti).
- (3) „Metoda na osnovi blokova hidrokarbona”: ova je metoda razvijena za naftne tvari i primjenjuje se kada se složena multi-konstitutivna tvar / UVCB tvar može podijeliti u frakcije koje sadrže sastojke koji su vrlo slični s obzirom na svojstva koja je potrebno procijeniti. Za svaku od frakcija odabire se jedan reprezentativni sastojak kemijske tvari (ili više njih) ili više njih, ili nadomjesni sastojak (ili više njih) za koji se provode ispitivanje i procjena.

Metoda spajanja bitnih frakcija/blokova sastojaka prirodnih složenih tvari opisana je u odjeljku II.2.2. u nastavku.

Sukladno s time, može se usvojiti postupni pristup u koracima za procjenu i optimizaciju strategije ispitivanja u procjeni utjecaja na okoliš, uključujući za potrebe razvrstavanja i označavanja kako ne bi bilo potrebno ispitivati sve frakcije.

Stoga je potrebno usredotočiti se na frakcije koje predstavljaju najgori slučaj.

U nastavku je sažeti opis prednosti i nedostataka „pristupa na osnovi blokova”:

Prednosti	Nedostaci
<ul style="list-style-type: none"> • Procjena koja omogućuje veću ciljanost i dorađenost u usporedbi s pristupom na osnovi cijele tvari. • Procjena složene kemikalije na osnovi frakcija omogućuje učinkovito ciljanje u ispitivanju. • Možda je jedino praktično rješenje za neke vrlo složene UVCB tvari. • Pruža mogućnost dorade ako pristup na osnovi „poznatih sastojaka” nije izvediv. 	<ul style="list-style-type: none"> • Zahtijeva veću razinu analitičke sposobnosti za potrebe karakterizacije cijele tvari na početku procjene utjecaja na okoliš u odnosu na pristup na osnovi cijele tvari. • Može zahtijevati izradu posebnih materijala za ispitivanje. • Može zahtijevati više ispitivanja za svaku krajnju točku, što može potaknuti pitanja u pogledu nužnosti ispitivanja na kralježnjacima (npr. za ispitivanje bioakumulativnosti ili toksičnosti u sisavaca). • Zahtijeva da se dokaže da je svaki reprezentativni sastojak frakcije odabran za ispitivanje razumno najgori slučaj. • Može dovesti do prekomjernih procjena za krajnju točku.

II.2.1.3. Pristup na osnovi „cijele tvari”

Ako se očekuje da svi sastojci imaju vrlo slična svojstva, mogu se primijeniti standardne ispitne metode (ECHA-ine smjernice, poglavlje R.7b o toksičnosti u vodi). U tom se slučaju može smatrati da je prirodna složena tvar jedna kemijska tvar za potrebe procjene i ispitivanja.

Međutim, pristup na osnovi cijele tvari može se primijeniti čak i kada se prirodna složena tvar sastoji od sastojaka sa svojstvima koja nisu slična (Monografija OECD-a br. 23, 2000.; ECHA-ine smjernice, poglavlje R.7b o toksičnosti u vodi; ECHA-in raspravni dokument o svojstvima PBT). U tom je slučaju potrebno pažljivo tumačiti rezultate.

Ako se za prirodne složene tvari primjenjuje pristup na osnovi cijele tvari, u svakom je slučaju potrebno pružiti obrazloženje razloga odabira i primjenjivosti tog pristupa.

U nastavku je sažeti opis prednosti i nedostataka „pristupa na osnovi cijele tvari”:

Prednosti	Nedostaci
<ul style="list-style-type: none"> • Podaci o cijeloj tvari mogu biti ekološki relevantniji. • Dobro je opisana uporaba vodom izlučenih frakcija (WAF-ova) za ispitivanje toksičnosti u vodi. • To je možda jedino rješenje ako prikladna 	<ul style="list-style-type: none"> • Rezultati ispitivanja možda neće pružiti informacije o ponašanju i svojstvima pojedinih sastojaka. • Možda će biti teško tumačiti postupne ispitne podatke o cijeloj tvari (ili zbog fizikalno-kemijskih svojstava ili zbog toga što se sastav ispitnih predmeta može

<p>analiza ispitne tvari nije izvediva.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nije potrebno osigurati podatke o svakom sastojku (od kojih neki ne bi bili dostupni u čistom obliku ili se ne bi mogli lako izolirati/pripremiti). • Manji su zahtjevi u pogledu izrade podataka (uključujući u pogledu ispitivanja na kralježnjacima). 	<p>razlikovati).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neka ispitivanja cijele tvari možda neće biti izvediva (npr. ako se fizikalno-kemijska svojstva sastojaka znatno razlikuju).
---	---

Naposljetku, u ECHA-inu raspravnom dokumentu o svojstvima PBT navodi se da je moguće kombinirati neke od tih triju navedenih pristupa te da je moguće primijeniti različite pristupe u različitim fazama procjene, primjerice ako se tijekom procjene proširuju informacije i znanja o tvari.

II.2.2. Metode spajanja blokova sastojaka prirodnih složenih tvari

Eterična ulja i prirodni ekstrakti koji se upotrebljavaju u industriji mirisa obično se sastoje od monoterpena i seskviterpena. Mogu biti prisutne i neke male organske molekule. Opisni popis sastojaka prisutnih u prirodnim složenim tvarima koje se upotrebljavaju za mirise naveden je u Dodatku 4. ovih smjernica.

Sastojci terpenoida u prirodnim složenim tvarima često su srodni kao posljedica biokemije biljke. To omogućuje da se srodni sastojci grupiraju i da se sa svakim „blokom” postupa kao s jednom tvari. U okviru svakog bloka sastojaka podaci o jednom sastojku ili nekoliko sastojaka mogu se upotrebljavati tako da predstavljaju cijeli blok, čime se izbjegava potreba za izradom podataka za sve poznate sastojke u određenoj prirodnoj složenoj tvari. Za složene prirodne složene tvari za koje nije moguće jednoznačno identificirati sve sastojke, u blok strukturno sličnih sastojaka možda će biti moguće uključiti neidentificirane sastojke. Na primjer, poznato je da je seskviterpene teško jednoznačno identificirati kada su prisutni u složenim pripravcima i kada je idealno potreban čisti uzorak za potvrdu kromatografskom koinjekcijom.

Nadalje, izolacija često nije izvediva i/ili praktična u slučaju sastojaka prisutnih u malim koncentracijama. Međutim, kao posljedica biokemije biljke, nepoznati terpenoidi obično su srodni poznatim sastojcima u određenom eteričnom ulju i stoga se mogu uključiti u odgovarajući blok sastojaka za potrebe procjene.

Svaki blok sastojaka spaja se na osnovi sličnosti s obzirom na svojstva koja je potrebno procijeniti. Za procjenu utjecaja na okoliš ključna su svojstva toksičnost u vodi, potencijal bioakumulacije i biorazgradnja. To su zahtjevi obavješćivanja o krajnjim točkama s obzirom na utjecaj na okoliš sukladno s Uredbom REACH koji utječu na ishod razvrstavanja prema opasnostima, izračun PEC-ova/PNEC-ova i procjenu svojstva PBT.

Toksičnost u vodi potiče određeni način toksičnog djelovanja, što posljedično ovisi o prisutnoj kemijskoj funkcionalnosti. Na primjer, neutralne organske molekule kao što su alkoholi, ketoni, eteri i hidrokarboni djeluju putem jednostavnog mehanizma nepolarne narkoze u kojem se poseban način djelovanja može povezati s reaktivnijim kemikalijama kao

što su aldehidi ili alfa-beta nezasićeni karbonilni spojevi koji imaju sposobnost vezanja na proteine. Poznato je također da je lipofilnost (kako je modelirana prema vrijednosti log Kow) odrednica toksičnosti u vodenih organizama. Obično se uočava trend povećanja toksičnosti u vodi uz povećanje vrijednosti log Kow u okviru dotičnog razreda načina djelovanja do granične vrijednosti log Kow od otprilike 5,0 – 6,4 [EPA, 2012.].

Potencijal bioakumulacije obično se provjerava uporabom koeficijenta raspodjele n-oktanol/voda. Odnos između vrijednosti log Kow organske tvari i njezine biokoncentracije izmjeren s pomoću faktora biokoncentracije (BCF) u riba ima čvrsto uporište u znanstvenoj literaturi za kemikalije koje se bioakumuliraju pasivnom difuzijom i koje ne podliježu biotransformaciji. Sposobnost riba da metaboliziraju tvar u polarnije sastojke dovodi do manjih vrijednosti BCF-a. Potencijal za metabolizaciju ovisit će o kemijskoj strukturi tvari.

Biorazgradnja je proces pretvorbe putem mikro-organizama na osnovi enzimskih reakcija. Stoga sposobnost tvari da se biorazgrađuje ovisi o njezinoj kemijskoj strukturu. Prisutnost određenih funkcionalnih skupina, kao što su skupine estera koje se mogu lako cijepati, imat će pozitivan učinak na biorazgradivost strukture. Ugljikov kostur osobito je važan jer stupanj grananja, položaj alkilnih skupina i broj prstenova mogu spriječiti nastajanje uobičajenih mehanizama i putova biorazgradnje.

U tablici 3. sažeti je prikaz prethodno navedenih ključnih strukturnih i fizikalno-kemijskih svojstava bitnih za ekotoksičnost i sudbinu u okolišu.

Tablica 3.: Ključna strukturna i fizikalno-kemijska svojstva bitna za ekotoksičnost i sudbinu u okolišu

Krajnja točka	Kemijska svojstva		
	Ugljikov kostur	Funkcionalna skupina	Log Kow
Toksičnost u vodi		✓	✓
Bioakumulacija	može biti važno za biotransformaciju		✓
Biorazgradivost	✓	✓	

Terpeni se prema klasičnim standardima identificiraju na osnovi prepoznavanja „izoprenske” strukture u njihovu ugljikovu kosturu. Na osnovi broja tih značajnih C5-jedinica u spoju utvrđen je jednostavan primarni sustav razvrstavanja (tablica 4.).

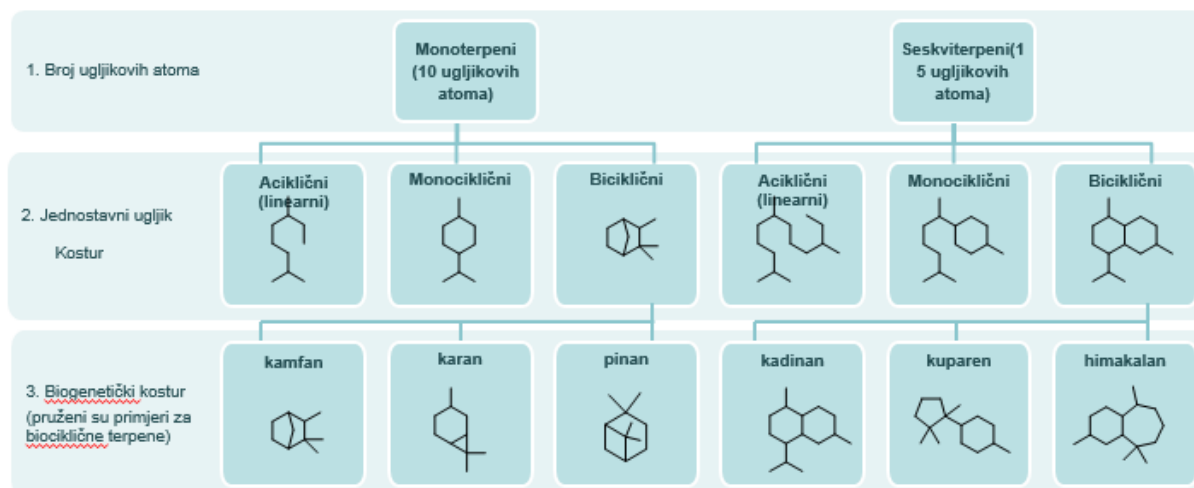
Tablica 4.: Primarni sustav razvrstavanja za terpene

Naziv	Broj izoprenskih jedinica	Broj ugljikovih atoma
Hemiterpenoidi	1	5
Monoterpenoidi	2	10
Seskviterpenoidi	3	15
Diterpenoidi	4	20
Itd. ...		

Na osnovi organizacije ugljikova kostura izoprenila u okviru svakog primarnog razreda utvrđuju se razni sekundarni razredi ili podrazredi (slika 1.). Na primjer, ugljikov kostur može se jednostavno razvrstati samo na osnovi toga je li acikličan, monocikličan, bicikličan ili tricikličan. Ako je potrebno napraviti dodatnu potkategorizaciju, mogu se upotrijebiti

biogenetički odnosi ili kosturi. Tijekom godina, kako se proširivalo znanje o kemijskoj strukturi terpena, predloženi su razni sustavi biogenetičkog razvrstavanja ili nomenklature. Najpoznatiji su sustavi koje su razvili Devon i Scott (1972.), Roberts (1981.) i Fraga (2013.).

Slika 1.: Dvostrani sustav razvrstavanja za kosture terpena



Sustav razvrstavanja terpena, kako je prethodno opisan, u spoju s kemijskim funkcionalnostima, može pružiti prikladan pristup za potrebe spajanja blokova sastojaka prirodnih složenih tvari za potrebe procjene utjecaja na okoliš. Veličina molekule (tj. broj izoprenskih jedinica/broj ugljikovih atoma) i prisutnost polarnih funkcionalnih skupina odredit će lipofilnost (log Kow) svakog sastojka (tablica 5.), čimbenik za koji je prethodno navedeno da je važna odrednica za toksičnost u vodi i za bioakumulaciju. Kemijska funkcionalnost važna je za određivanje načina djelovanja toksičnosti u vodi, dok je ugljikov kostur ključan za biorazgradnju.

Tablica 5.: Kriteriji za grupiranje terpenoida

Blok sastojaka	Kriteriji spajanja		Raspon vrijednosti Log Kow
	Broj ugljikovih atoma	Kemijska funkcionalnost	
1	Monoterpen	Hidrokarbon	3,9 – 5,7
2	Monoterpen	Obogaćeno kisikom	2,6 – 4,4
3	Seskviterpen	Hidrokarbon	5,7 – 7,0
4	Seskviterpen	Obogaćeno kisikom	3,4 – 5,6

Alternativno, terpenoidi se mogu grupirati na osnovi korelacija između fragmenata masenog spektra i/ili kromatografskih retencijskih indeksa, osobito u slučaju kada se strukture sastojaka ne mogu jednoznačno identificirati.

Ako prirodna složena tvar koja se procjenjuje sadrži i neke sastojke koji nisu terpenoidi, oni se mogu smatrati pojedinačnim jedinstvenim sastojcima ili se, ako je prikladno, također mogu grupirati u strukturno srodne obitelji kao što su linearni alifatski aldehidi, benzil-esteri ili fenoli.

II.3. Razvrstavanje i označivanje

Kako je opisano u odjeljku I.3.1.4. ovih smjernica, razvrstavanje prirodnih složenih tvari može se temeljiti na podacima o samim prirodnim složenim tvarima ili na izračunima na osnovi podataka o poznatim sastojcima ili blokovima sastojaka.

Važno je napomenuti da se podaci dobiveni s pomoću metoda koje ne uključuju ispitivanja mogu upotrebljavati i za određivanje razvrstavanja kako je predviđeno u odjeljku 4.1.1.2.2. Priloga I. Uredbi CLP, pod uvjetom da zadovoljavaju zahtjeve navedene u odjeljku 1. Priloga XI. Uredbi REACH (vidjeti odjeljak II.4.2. u nastavku).

II.3.1. Razvrstavanje na osnovi izračuna s pomoću podataka o bitnim sastojcima ili blokovima sastojaka

II.3.1.1. Načelo

Kako je naznačeno u odjeljku I.3.1.4., razvrstavanje se temelji na razvrstavanju i postotku svakog bitnog sastojka ili bloka sastojaka prirodne složene tvari.

II.3.1.2. Razvrstavanje sastojaka

Razvrstavanje sastojaka može se temeljiti na postojećem razvrstavanju tih sastojaka ili na dostupnim podacima o tim sastojcima i stoga se razvrstavanje određuje na sljedeće načine:

(a) Uporaba informacija o postojećem razvrstavanju sastojaka

Informacije o razvrstavanju sastojaka mogu se izravno preuzeti iz izvora kao što su, primjerice, IFRA-in/IOFI-ov priručnik o označivanju (vidjeti Dodatak 5.), Baza podataka popisa razvrstavanja i označivanja (dostupno na: <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database>) ili dosje tvari u skladu s REACH-om dostupan na ECHA-inoj internetskoj stranici za širenje informacija.

Ako je određeni bitan sastojak razvrstan na osnovi usklađenog razvrstavanja kako je predviđeno u Prilogu VI. Uredbi CLP, proizvođač, uvoznik ili daljnji korisnik upotrebljava to razvrstavanje. U slučaju nepostojanja usklađenog razvrstavanja, kada je ista tvar različito razvrstana u razvrstavanjima koja pružaju razni izvori, potrebno je pažljivo procijeniti pouzdanost svakog dostupnog razvrstavanja. Prednost se daje najpouzdanijim i najrelevantnijim razvrstavanjima.

Primjeri:

Tvar 1,8-cineol – CAS: 470-82-6	
Izvori	Razvrstavanje prema opasnostima za okoliš sukladno Uredbi CLP
IFRA-in/IOFI-ov priručnik o označivanju, 2014.	nije razvrstano
Inventar razvrstavanja i označivanja	12 unosa: - jedan ima 782 podnositelja prijave (odgovara razvrstavanju na osnovi zajedničkog podneska registracije sukladno s Uredbom REACH): nije razvrstano - jedan ima 1 podnositelja prijave: razvrstano u 3. kategoriju kronične toksičnosti u vodi, pri čemu je provjerom utvrđeno da određena nečistoća ili dodatak utječe na prijavljeno razvrstavanje
Dosje sukladno s Uredbom REACH	nije razvrstano

(ECHA-ina internetska stranica za širenje informacija)	
--	--

Cineol nije razvrstan kao opasan za vodeni okoliš prema njegovu registracijskom dosjeu sukladno s Uredbom REACH, 11 unosa (koji odgovaraju prijavama 1 190 podnositelja prijave) u inventar razvrstavanja i označivanja, i IFRA-inom priručniku za označivanje. Samo jedan podnositelj prijave razvrstao je cineol kao opasan za vodeni okoliš u inventaru razvrstavanja i označivanja, no nisu pruženi potporni podaci koji potvrđuju to razvrstavanje. Zaključno, može se smatrati da cineol nije razvrstan kao opasan za vodeni okoliš.

Tvar linalool – CAS: 78-70-6	
Izvori	Razvrstavanje prema opasnostima za okoliš sukladno s Uredbom CLP
IFRA-in/IOFI-ov priručnik o označivanju, 2014.	nije razvrstano
Inventar razvrstavanja i označivanja	25 unosa: <ul style="list-style-type: none"> - jedan ima 1 245 podnositelja prijave (odgovara razvrstavanju na osnovi zajedničkog podneska registracije sukladno s Uredbom REACH): nije razvrstano - 1 unos ima jednog podnositelja prijave: 2. kategorija kronične toksičnosti u vodi - 1 unos ima jednog podnositelja prijave: 3. kategorija kronične toksičnosti u vodi
Dosje sukladno s Uredbom REACH (ECHA-ina internetska stranica za širenje informacija)	nije razvrstano

Linalool nije razvrstan kao opasan za vodeni okoliš prema njegovu registracijskom dosjeu sukladno s Uredbom REACH, 23 unosa (koji odgovaraju prijavama 1 714 podnositelja prijave) u inventar razvrstavanja i označivanja, i IFRA-inom/IOFI-ovom priručniku za označivanje. Samo su dva podnositelja prijave razvrstala linalool kao opasan za vodeni okoliš u inventaru razvrstavanja i označivanja, no nisu pruženi potporni podaci koji potvrđuju to razvrstavanje. Zaključno, može se smatrati da linalool nije razvrstan kao opasan za vodeni okoliš.

(b) Razvrstavanje prema dostupnim podacima o bitnim sastojcima

Razvrstavanje se može odrediti uporabom dostupnih podataka o bitnim sastojcima i primjenom kriterija za razvrstavanje tvari kako je navedeno u Prilogu I 4.1.2. Uredbi CLP.

- Za razvrstavanje prema akutnoj (kratkoročnoj) opasnosti:

Potrebno je identificirati dostupne podatke o akutnoj toksičnosti u vodi za svaki bitan sastojak i svaku trofičku razinu (ribe, rakovi, alge).

Kako je utvrđeno u Uredbi CLP, za određivanje odgovarajuće kategorije akutne opasnosti, sukladno s tablicom 4.1.0., upotrebljavaju se najniže vrijednosti od dostupnih vrijednosti toksičnosti među različitim trofičkim razinama.

- Za razvrstavanje prema dugoročnoj opasnosti:

Ako su dostupni podaci o kroničnoj toksičnosti za bitne sastojke, ti se podaci upotrebljavaju prema načelu prvenstva.

Ako podaci o kroničnoj toksičnosti nisu dostupni, dugoročne opasnosti u vodi procjenjuju se tako da se razmatraju i podaci o sudbini u okolišu (podaci o razgradivosti i bioakumulaciji).

Razvrstavanje svakog sastojka temeljit će se na podacima o akutnoj toksičnosti, razgradivosti i koeficijentu raspodjele n-oktanol/voda (log Kow) ili faktoru biokoncentracije (BCF) (vidjeti odjeljak 4.1.2. i Prilog I.: tablica 4.1.0. u Uredbi CLP).

**Primjer: „Eterično ulje timijana (sadrži timol), španjolska vrsta”
(EC : 284-535-7, CAS: 84929-51-1)**

Sastav:

(NF ISO 14715 – studeni 1999.)

Sastojci	CAS#	EC#	% min.	% maks.
timol	89-83-8	201-944-8	37	55
para-cimen	99-87-6	202-796-7	14	28
gama-terpinen	99-85-4		4	11
linalool	78-70-6	201-134-4	3	6,5
karvakrol	499-75-2		0,50	5,50
mircen	123-35-3	204-622-5	1	2,8
alfa-terpinen	99-86-5		0,9	2,6
alfa-pinen	80-56-8	201-291-9	0,5	2,5
terpinen-1- ol-4	562-74-3		0,1	2,5
beta-kariofilen	87-44-5		0,50	2,00
karvakrol-metil-eter	6379-73-3	228-959-2	0,10	1,50
alfa-tujon	3917-48-4		0,2	1,5
trans-sabinen-hidrat	15537-55-0		tragovi	0,5

Ulje timijana (koje sadrži timol) španjolske vrste uglavnom se sastoji od monoterpena alkohola i monoterpena hidrokarbona. Općenito je više od 90 % sastojaka eteričnog ulja tvari moguće analitički identificirati (podebljani sastojci jesu oni sastojci koji su u ulju prisutni barem u koncentraciji od više od 1 %).

Dostupni podaci (toksičnost u vodi, biorazgradnja i bioakumulacija)

Nisu dostupni nikakvi valjani ispitni podaci o tvari u cjelini. Posljedično tomu, smatra se da se razvrstavanje temelji na pojedinačnim sastojcima, odnosno primjeni zbirne metode (vidjeti tablicu u nastavku).

- Toksičnost u vodi

Informacije o toksičnosti u vodi dobivene su za sve bitne sastojke. Međutim, te informacije nisu bile lako dostupne za sve sastojke. Neki podaci u vlasništvu su privatnog poduzeća, a određeni drugi podaci, osobito za manje značajne sastojke kao što su karvakrol-metil-eter, alfa-tujon i trans-sabinen-hidrat, dobiveni su putem predviđanja s pomoću modela QSAR jer druga rješenja nisu bila dostupna.

- Biorazgradnja

Rezultati ispitnih podataka o lakoj biorazgradivosti bili su dostupni za značajne sastojke.

Za manje značajne sastojke provedena je analogija koja je omogućila uporabu dostupnih podataka o biorazgradivosti za karvakrol i sabinen za karvakrol-metil-eter te alfa-tujon/trans-sabinen-hidrat. Detaljnije objašnjenje primjene analogijskog pristupa potražite u odjeljku II.4.2.2.

- Bioakumulacija

Eksperimentalno određena vrijednost BCF-a bila je dostupna samo za jedan sastojak. Koeficijenti raspodjele n-oktanol/voda dobavljeni su za sve sastojke. Za sastojke čiji je log Kow blizu granične vrijednosti 4 čimbenici biokoncentracije također su se izračunavali s pomoću modela QSAR. Predviđanja s pomoću modela QSAR dala su rezultate iste okvirne vrijednosti. Posljedično tomu, s velikom sigurnošću možemo smatrati da su te predviđene vrijednosti BCF-a bitne za procjenu potencijala biokumulacije sastojka. U slučaju karvakrol-metil-etera (log Kow 4,08) predviđene vrijednosti BCF-a manje su od granične vrijednosti 500.

O uporabi modela QSAR i uvjetima koji moraju biti zadovoljeni riječ je u odjeljku II.4.2.1.

Dostupni podaci:

Sastojci	LC 50 akutno za ribe (mg/L)	EC 50 <i>Daphnia</i> (mg/L)	EC50 Alge (mg/L)	Izvor	Razgradivost ¹⁹	Izvor	Log Kow	Izvor	BCF (kg/L mokre težine)	Izvor
timol	4,7	3,2	nema podataka	A	inherentno biorazgradivo (94,6% 5d ; 302B)	A	3,30	a		
para-cimen	48	6,5	4	b";b",b*	brzo razgradivo (>60% u 301F, no neuspješno 10d prozor)	C	4,50	c		
gama-terpinen		> granica topljivosti #		b#	nije brzo razgradivo (29 % 28d, 48 % 70d (301F); 61 % 70d (302C))	C	4,75	d		
linalool	27,8	59	88,3	A	brzo razgradivo (64,2 %, 28 d; 301D)	A	2,84	a		
karvakrol	10,8760	4,0920	7,9260	d*	brzo razgradivo	b#	2,50	b#		
mircen	> granica topljivosti ^a	> granica topljivosti ^a	> granica topljivosti ^a	A	brzo razgradivo (76 % u 28 d; 301D)	A	4,17	a	262 621 – 733	d" d**
alfa-terpinen		> granica topljivosti # analogija sa sastojkom gama-terpinen			nije brzo razgradivo (40 % 28d, 62 % 60d (301F))	C	4,75 5,3	d c		
alfa-pinen	> granica topljivosti ^a	> granica topljivosti ^a	> granica topljivosti ^a		brzo razgradivo (>60 % u 301B, no neuspješno 10d prozor)	A	4,48	a	1248	a
terpinen-1- ol-4		6,3		b*	brzo razgradivo	B	3,33	d		
beta-kariofilen		> granica topljivosti #		B	brzo razgradivo	b#	6,30	d		
karvakrol-metil-eter	1,8390	1,2650	2,0820	d*	brzo razgradivo (analogija sa sastojkom karvakrol)	b# d#	4,08	d	228 392 – 395	d" d**
alfa-tujon	0,6620	0,4730	0,9080	d*	brzo razgradivo (analogija sa sastojkom karvakrol) 3387-41-5))	b)	4,48	d#	420 1137 – 1237	d" d**
trans-sabinen-hidrat	10,7370	6,8070	7,9970	d*	brzo razgradivo (analogija sa sabinenom (CAS: 3387-41-5))	b# d #	3,19	d#		

a: ECHA -ina internetska stranica za širenje informacija

b: Baza podataka RIFM-a, dostupna za članove, podaci u vlasništvu RIFM-a * ili poduzeća člana # ili publikacija~

c: vlasnički podaci

d: QSAR, ECOSAR* ili OASIS# ili BCFWIN putem jednadžbe " ili model BCFWIN BCF Arnot, koji uključuje procjene za stope biotransformacije, ovisno o trofičkoj razini za ribe **

¹⁹ U kriterijima za biorazgradivost navedenima u Uredbi CLP upotrebljava se izraz „brzo razgradivo“. Vidjeti odjeljak 4.1.2.9.5. Uredbe CLP

Za svaki je sastojak provjereno postoji li usklađeno razvrstavanje prema opasnostima od akutne i kronične toksičnosti iz Priloga VI. Uredbi CLP. Samo je za timol utvrđeno da je razvrstan prema opasnosti od kronične toksičnosti na osnovi usklađenog razvrstavanja u kategoriju: 2. kategorija kronične toksičnosti u vodi

Pri procjeni drugih sastojaka svaki je sastojak na osnovi prikupljenih informacija koje su prethodno navedene razvrstan prema opasnostima od akutne i dugoročne toksičnosti u vodi kako je prikazano u sljedećoj tablici u nastavku:

Razvrstavanje sastojaka prema akutnoj i kroničnoj opasnosti:

Sastojci	% maks. (primijenjeno u zbirnoj metodi)	Najniži LC50	Razvrstavanje prema akutnoj toksičnosti u vodi	M-faktor za razvrstavanje prema akutnoj toksičnosti	Razvrstavanje prema kroničnoj toksičnosti u vodi	M-faktor za razvrstavanje prema kroničnoj toksičnosti u vodi	Zaključci u pogledu razvrstavanja sastojka
timol	55	3,20	nije razvrstano		2. kategorija kronične toksičnosti		LC50>1mg/L → nije razvrstano za akutnu toksičnost usklađeno razvrstavanje, razvrstano u 2. kategoriju kronične toksičnosti
para-cimen	28	4,00	nije razvrstano		2. kategorija kronične toksičnosti		LC50>1mg/L → nije razvrstano za akutnu toksičnost najniži EC/LC50 od 1 do 10 mg/l i log Kow>4 → 2. kategorija kronične toksičnosti
gama-terpinen	11	> granica topljivosti #	nije razvrstano		4. kategorija kronične toksičnosti		LC50>1mg/L → nije razvrstano za akutnu toksičnost EC/LC50>granica topljivosti i log Kow>4 i nije brzo razgradivo → potencijalno izaziva zabrinutost → ispunjava kriterije za 4. kategoriju kronične toksičnosti kako je određeno u tablici 4.10. Priloga I. Uredbi CLP
linalool	6,5	27,80	nije razvrstano		nije razvrstano		LC50>1mg/L → nije razvrstano za akutnu toksičnost log Kow<4 i brzo razgradivo → nije razvrstano za kroničnu toksičnost
karvakrol	5,50	4,09	nije razvrstano		nije razvrstano		LC50>1mg/L → nije razvrstano za akutnu toksičnost log Kow<4 i brzo razgradivo → nije razvrstano za kroničnu toksičnost
mircen	2,8	> granica topljivosti	nije razvrstano		nije razvrstano		LC50>1mg/L → nije razvrstano za akutnu toksičnost log Kow blizu granične vrijednosti. BCF dobiven s pomoću modela QSAR; granična linija 262-733 → potencijal bioakumulacije na graničnoj liniji. Međutim, EC/LC50>granice topljivosti i brzo razgradivo → nije razvrstano za kroničnu toksičnost
alfa-terpinen	2,6	> granica topljivosti # analogija sa sastojkom gama-terpinen	nije razvrstano		4. kategorija kronične toksičnosti		LC50>1mg/L → nije razvrstano za akutnu toksičnost EC/LC50>granica topljivosti, log Kow>4 i nije brzo razgradivo → potencijalno izaziva zabrinutost → ispunjava kriterije za 4. kategoriju kronične toksičnosti kako je određeno u tablici 4.10. Priloga I. Uredbi CLP
alfa-pinen	2,5	> granica topljivosti	nije razvrstano		nije razvrstano		LC50>1mg/L → nije razvrstano za akutnu toksičnost EC50/LC50 >granice topljivosti, BCF > 500, log Kow>4 i brzo razgradivo → nije razvrstano za kroničnu toksičnost
terpinen-1-ol-4	2,5	6,30	nije razvrstano		nije razvrstano		LC50>1mg/L → nije razvrstano za akutnu toksičnost log Kow<4 i brzo razgradivo → nije razvrstano za kroničnu toksičnost
beta-kariofilen	2,00	> granica topljivosti #	nije razvrstano		nije razvrstano		LC50>1mg/L → nije razvrstano za akutnu toksičnost EC50>granice topljivosti, log Kow>4 i brzo razgradivo → nije razvrstano za kroničnu toksičnost

Sastojci	% maks. (primijenjeno u zbirnoj metodi)	Najniži LC50	Razvrstavanje prema akutnoj toksičnosti u vodi	M-faktor za razvrstavanje prema akutnoj toksičnosti	Razvrstavanje prema kroničnoj toksičnosti u vodi	M-faktor za razvrstavanje prema kroničnoj toksičnosti u vodi	Zaključci u pogledu razvrstavanja sastojka
karvakrol-metil-eter	1,50	1,27	nije razvrstano		nije razvrstano		LC50>1mg/L → nije razvrstano za akutnu toksičnost log Kow dobiven s pomoću modela QSAR blizu granične vrijednosti. BCF dobiven s pomoću modela QSAR <500 → mali potencijal bioakumulacije i brzo razgradivo → Nije razvrstano za kroničnu toksičnost
alfa-tujon	1,5	0,47	1. kategorija akutne toksičnosti	1,00	1. kategorija kronične toksičnosti	1,00	LC50<1mg/L → razvrstano u 1. kategoriju akutne toksičnosti najniži EC/LC 50 <1 mg/l i log Kow >4 → 1. kategorija kronične toksičnosti
trans-sabinen-hidrat	0,5	6,81	nije razvrstano		nije razvrstano		LC50>1mg/L → nije razvrstano za akutnu toksičnost log Kow<4 i brzo razgradivo → nije razvrstano za kroničnu toksičnost

Razvrstavanje prema opasnosti od akutne toksičnosti:

Samo jedan sastojak, alfa-tujon, ispunjava zahtjeve za opasnost od akutne toksičnosti ($EC/LC50 < 1 \text{ mg/L}$).

Prema zbirnoj metodi, razvrstajte u kategoriju akutne opasnosti ako je: $\Sigma (1. \text{ kategorija akutne toksičnosti} \times M) \geq 25 \%$

Uporaba razvrstavanja sastojaka eteričnog ulja: $(1,5 \% \times 1) = 1,5 \%$ (što je $< 25 \%$).

Stoga tvar nije razvrstana u kategoriju opasnosti od akutne toksičnosti u vodi.

Razvrstavanje prema opasnosti od kronične toksičnosti:

Prema zbirnoj metodi,

1. korak: Razvrstajte u 1. kategoriju kronične toksičnosti ako je: $\Sigma (1. \text{ kategorija kronične toksičnosti} \times M) \geq 25 \%$ (ako nije, prijedite na 2. korak).

2. korak: Razvrstajte u 2. kategoriju kronične toksičnosti ako je: $\Sigma (10 \times 1. \text{ kategorija kronične toksičnosti} \times M) + \Sigma (2. \text{ kategorija kronične toksičnosti}) \geq 25 \%$ (ako nije, prijedite na 3. korak).

3. korak: Razvrstajte u 3. kategoriju kronične toksičnosti ako je: $\Sigma (100 \times 1. \text{ kategorija kronične toksičnosti} \times M) + \Sigma (10 \times 2. \text{ kategorija kronične toksičnosti}) + \Sigma (3. \text{ kategorija kronične toksičnosti}) \geq 25 \%$ (ako nije, prijedite na 4. korak).

4. korak: Razvrstajte u 4. kategoriju kronične toksičnosti ako je: $\Sigma (1. \text{ kategorija kronične toksičnosti}) + \Sigma (2. \text{ kategorija kronične toksičnosti}) + \Sigma (3. \text{ kategorija kronične toksičnosti}) + \Sigma (4. \text{ kategorija kronične toksičnosti}) \geq 25 \%$

Uporaba razvrstavanja sastojaka eteričnog ulja:

1. korak: $(1,5 \% \times 1) = 1,5 \%$ (što je $< 25 \%$ → 2. korak).

2. korak: $(10 \times 1,5 \% \times 1) + 28 \% + 55 \% = 98\%$ (što je $> 25 \%$).

Stoga tvar ispunjava kriterije za 2. kategoriju kronične toksičnosti.

II.3.2. Razvrstavanje na osnovi podataka o samim prirodnim složenim tvarima

II.3.2.1. Načelo

II.3.2.1.1. Za razvrstavanje prema akutnoj (kratkoročnoj) opasnosti

Kako je prethodno naznačeno u odjeljku I.3.1., u Uredbi CLP ne postoji zahtjev koji obvezuje na izradu novih podataka za potrebe razvrstavanja. Razvrstavanje se treba temeljiti na dostupnim informacijama (izmjerenim podacima ili predviđanjima).

Međutim, možda će biti potrebno izraditi podatke o akutnoj toksičnosti kako bi se ispunili zahtjevi sukladno s Uredbom REACH, a ti se podaci mogu izraditi provedbom ispitivanja na

samoj prirodnoj složenoj tvari pod uvjetom da su ispunjeni uvjeti opisani u odjeljku II.4.1.2. Zatim se rezultat koji se temelji na letalnoj razini opterećenja, E(L)L50, uspoređuje s kriterijima za akutnu toksičnost kako su utvrđeni u tablici 4.1.0. Uredbe CLP. Ako su dostupni odgovarajući podaci o toksičnosti za bitne sastojke ili elemente koji predstavljaju blokove sastojaka, akutna toksičnost, E(L)C50 prirodne složene tvari, može se izračunati primjenom pravila aditivnosti (vidjeti odjeljak II.4.1.1.).

Za procjenu opasnosti prema akutnoj (kratkoročnoj) toksičnosti upotrebljava se najniža vrijednost akutnog učinka, L(E)C50, među dostupnim trofičkim razinama.

II.3.2.1.2. Za razvrstavanje prema dugoročnoj opasnosti

Ako su dostupni odgovarajući ispitni rezultati za kroničnu toksičnost u vodi za prirodnu složenu tvar, ti se podaci upotrebljavaju po načelu prvenstva i razvrstavanje se provodi sukladno s tablicom 4.1.0. Uredbe CLP. Ako su dostupni odgovarajući podaci o kroničnoj toksičnosti za bitne sastojke ili elemente koji predstavljaju blokove sastojaka, NOEC prirodne složene tvari može se izračunati primjenom pravila aditivnosti i upotrijebiti za razvrstavanje prema dugoročnoj opasnosti.

Vjerojatno je da podaci o ispitivanju kronične toksičnosti neće biti dostupni za većinu eteričnih ulja i njihovih sastojaka. U tom se slučaju mogu razmotriti podaci o akutnoj toksičnosti za cijelu tvar u kombinaciji s podacima o biorazgradivosti i bioakumulativnosti za pojedinačne sastojke. Na primjer, ako su svi sastojci brzo razgradivi i ako im je log Kow manji od 4, prirodna složena tvar ne razvrstava se u kategoriju dugoročne opasnosti.

Ispitivanje prirodne složene tvari kao cijele tvari u ispitivanju biorazgradivosti primjenjivo je samo u vrlo specifičnim slučajevima (tj. u slučaju strukturno sličnih sastojaka sa sličnim dužinama lanca, stupnjem i/ili mjestom grananja ili stereoizomerima) jer su ispitivanja biorazgradivosti namijenjena za ispitivanje čistih tvari. Ako ispitivana prirodna složena tvar koja se sastoji od strukturno sličnih sastojaka postigne na testu pretraživanja na laku biorazgradivost razinu biorazgradnje veću od 60 %, smatralo bi se da je ta tvar lako (bio)razgradiva i posljedično brzo razgradiva u okolišu.

Ako se provodi ispitivanje na tako složenoj tvari i predviđa da dolazi do sekvencijalne biorazgradnje pojedinačnih sastojaka, u tom se slučaju načelo 10-dnevnog prozora ne primjenjuje za tumačenje rezultata ispitivanja. Međutim, potrebno je za svaki slučaj zasebno procijeniti može li ispitivanje biorazgradivosti na takvoj tvari pružiti vrijedne informacije u pogledu njezine biorazgradivosti kao takve, tj. u pogledu razgradivosti svih sastojaka, ili je, umjesto toga, potrebno ispitati razgradivost pozorno odabranih pojedinih sastojaka složene tvari (OECD, 2006.).

<http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9730001e.pdf?expires=1463646549&id=id&accname=guest&checksum=FCF1DC897E65F54F374868A11DF06296>

Osim toga, u slučaju granične razgradnje, kada su neki sastojci brzo razgradivi, dok drugi nisu, potrebna je detaljnija procjena razgradivosti pojedinačnih sastojaka u složenoj tvari. Na primjer, u slučajevima kada prirodna složena tvar sadrži samo jedan ili nekoliko bitnih sastojaka koji nisu brzo razgradivi i/ili koji imaju log Kow > 4, svojstva biorazgradivosti i bioakumulativnosti potrebno je dodatno ispitati kako bi se razvrstavanje odredilo na osnovi

podataka o samoj prirodnoj složenoj tvari (vidjeti odjeljke II.4.1.2.2. i II.4.1.2.3. za detaljni opis procjene svojstava s obzirom na sudbinu u okolišu).

II.4. Izrada podataka za procjenu utjecaja na okoliš

II.4.1. Zahtjevi obavješćivanja sukladno s prilogima VII. i VIII. Uredbe REACH

Kako je opisano u odjeljku I.2.3.2. ovih smjernica, niz standardnih zahtjeva obavješćivanja o (eko)toksikološkim informacijama i informacijama o sudbini u okolišu za tvari iz priloga VII. i VIII. uključuje podatke o kratkoročnoj toksičnosti u vodi za vrstu *Daphnia*, alge i ribe te studiju o ispitivanju respiratorne inhibicije aktivnog mulja, kao i studije o razgradnji (biotičkoj i abiotičkoj) i studiju o testu pretraživanja na adsorpciju/desorpciju. Osim toga, potrebni su i podaci o fizikalno-kemijskim svojstvima (tlaku pare, topljivosti u vodi i koeficijentu raspodjele n-oktanol/voda) kako bi se provela procjena opasnosti za okoliš.

Međutim, kada je riječ o ispitivanjima na kralježnjacima, tj. studijama o toksičnosti u vodi za ribe, najprije je potrebno razmotriti alternative ispitivanjima i uporabu svih dostupnih podataka, uključujući „pristupe koji ne uključuju ispitivanja”, za potrebe nadopune podataka koji nedostaju. Ispitivanje na kralježnjacima stoga je potrebno razmatrati kao krajnje moguće rješenje.

II.4.1.1. Pristup na osnovi sastojaka / „blokova sastojaka”

II.4.1.1.1. Toksičnost u vodi

Načelo

Ako su dostupni odgovarajući podaci o toksičnosti za bitne sastojke ili elemente koji predstavljaju blokove sastojaka, toksičnost u vodi određene prirodne složene tvari može se izračunati primjenom pravila aditivnosti za sastojke koje se obično primjenjuje za pripremu tvari.

Za svaku krajnju točku koja se odnosi na akutnu opasnost potrebni su zasebni izračuni aditivnosti:

- toksičnost za vrstu *Daphnia*,
- inhibicija rasta u alga,
- toksičnost za ribe (ako proizvedena i uvezena tonaža materijala premašuje 10 tona godišnje).

Metode kojima se predviđa toksičnost pripravaka, u kojima se uzima u obzir ponašanje sastojaka s obzirom na relativnu raspodjelu, postaju dostupne, što može biti korisno u procjeni akutne toksičnosti pripravaka za prirodne složene tvari.

Pravilo aditivnosti za komponente za akutnu toksičnost:

$$\frac{\sum C_i}{L(E)C_{50m}} = \sum_n \frac{C_i}{L(E)C_{50i}}$$

C_i = koncentracija komponente i (masa – %)

$L(E)C_{50i}$ = (mg/l) LC_{50} ili EC_{50} za komponentu i

n = broj komponenti, i se kreće od 1 prema n;

$L(E)C_{50m}$ = $L(E)C_{50}$ dijela pripravka s ispitnim podacima

Potrebno je napomenuti da se pri primjeni pravila aditivnosti za komponente pretpostavlja da će se svi sastojci u cijelosti otopiti i pridonijeti ukupnoj toksičnosti pripravka.

Podaci o sastojcima

Poželjno je da se, ako su dostupni, upotrebljavaju pouzdani mjerni podaci o sastojcima.

a) Međutim, mogu se upotrijebiti i podaci dobiveni s pomoću modela (Q)SAR ili analogije kako je opisano u odjeljku II.4.2.

Prednosti i nedostaci pristupa:

Prednosti	Nedostaci
<ul style="list-style-type: none">• Upotrebljavaju se postojeći podaci o sastojcima ili elementima koji predstavljaju blokove sastojaka.• U skladu je s pristupom na osnovi sastojaka za procjenu svojstava PBT/vPvB.• Prilagodljiviji za primjenu pretpostavki o najgorim slučajevima kad sastav tvari nije jasan i/ili kad je varijabilan.• Izbjegava se ispitivanje tvari.	<ul style="list-style-type: none">• Često dovodi do prekomjernih procjena toksičnosti u vodi za prirodne složene tvari.• Dostupnost podataka za neke sastojke.• Nepouzdanost rezultata pri uporabi podataka o sastojcima na osnovi modela QSAR.• Ne uzimaju se u obzir sinergistički ili antagonistički učinci i drugi učinci pripravaka.• Zahtijeva analitičku sposobnost utvrđivanja značajnih sastojaka.• Problemi u pogledu razmjene podataka / skup pristup ako se razmatraju brojni sastojci.• Izvješćivanje o podacima i obrada podataka.• Ne uzima u obzir učinke nepoznatih sastojaka.

Kada se primjenjuje ovaj pristup:

- Sastav prirodne složene tvari jasno je određen.
- Broj sastojaka je razuman.
- Dostupni su podaci za većinu sastojaka.
- Potrebno je primijeniti u okviru prvog koraka.
- Upotrebljava se ograničenje za kroničnu toksičnost u vodi.

Primjer: „Eterično ulje timijana (sadrži timol), španjolska vrsta”
(EC : 284-535-7, CAS: 84929-51-1

Sastojci	LC 50 akutno za ribe (mg/L)	EC 50 <i>Daphnia</i> (mg/L)	EC50 Alge (mg/L)	Min.:	Maks.:
timol	4,7	3,2	nema podataka	37	55
Para-cimen	48	6,5	4	14	28
gama-terpinen		> granica topljivosti #		4	11
linalool	27,8	59	88,3	3	6,5
karvakrol	10,8760	4,0920	7,9260	0,50	5,50
mircen	> granica topljivosti ^a	> granica topljivosti ^a	> granica topljivosti ^a	1.	2,8
alfa-terpinen		> granica topljivosti # analogija sa sastojkom gama-terpinen		0,9	2,6
alfa-pinen	> granica topljivosti ^a	> granica topljivosti ^a	> granica topljivosti ^a	0,5	2,5
Terpinen-1- ol-4		6,3		0,1	2,5
beta-kariofilen		> granica topljivosti #		0,5	2
karvakrol-metil-eter	1,839	1,265	2,082	0,1	1,5
alfa-tujon	0,662	0,473	0,908	0,2	1,5
trans-sabinen-hidrat	10,737	6,807	7,997	tragovi	0,5

Pravilo aditivnosti primjenjuje se na svaku trofičku razinu tako da se gornja granična vrijednost pruženog raspona upotrebljava kao postotak za svaki sastojak. Ako za određeni sastojak nema dostupnih podataka, postotak tog sastojka ne uzima se u obzir u primjeni pravila aditivnosti.

Akutna toksičnost za ribe LC50 =

$$(55+28+6,5+5,5+1,5+1,5+0,5)/(55/4,7+28/48+6,5/27,8+5,5/10,8760+1,5/1,8390+1,5/0,6620+0,5/10,7370)= \underline{6,0979 \text{ mg/L}}$$

Daphnia EC50 =

$$(55+28+6,5+5,5+2,5+1,5+1,5+0,5)/(55/3,2+28/6,5+6,5/59+5,5/4,0920+2,5/6,3000+1,5/1,2650+1,5/0,4730+0,5/6,8070)= \underline{3,5975 \text{ mg/L}}$$

Alge EC50 =

$$(28+6,5+5,5+1,5+1,5+0,5)/(28/4,000+6,5/88,3+5,5/7,9260+1,5/2,0820+1,5/0,9080+0,5/7,9970)= \underline{4,2637 \text{ mg/L}}$$

II.4.1.1.2. Biorazgradnja

Pretpostavka je da se, ako su bitni sastojci prirodne složene tvari lako biorazgradivi, može smatrati da je sama prirodna složena tvar lako biorazgradiva i posljedično brzo razgradiva za potrebe razvrstavanja.

II.4.1.2. Pristup na osnovi cijele tvari (ispitivanje same prirodne složene tvari)

Ako je informacije potrebno izraditi ispitivanjem same prirodne složene tvari, važno je odabrati ispitni predmet koji predstavlja kvalitete prirodne složene tvari obuhvaćene u registracijskom dosjeu sukladno s Uredbom REACH (za više pojedinosti o kvalitetama prirodnih složenih tvari u registracijskom dosjeu vidjeti smjernice za identifikaciju tvari prirodnih složenih tvari).

Također je važno napomenuti da će odabir pristupa na osnovi cijele tvari za ispitivanje prirodnih složenih tvari / multi-konstitutivnih tvari zahtijevati pružanje obrazloženja radi dokazivanja da je pristup primjenjiv i prikladan za izradu odgovarajućih podataka za potrebe procjene utjecaja na okoliš.

II.4.1.2.1. Toksičnost u vodi

Ispitivanje toksičnosti u vodi na samoj prirodnoj složenoj tvari (pristup na osnovi cijele tvari) može biti poželjno ili jedino rješenje kada sastav prirodne složene tvari nije u cijelosti poznat i/ili kada podaci o sastojcima nisu dostupni u dovoljnoj mjeri za potrebe procjene prirodne složene tvari kao cijele tvari. Ispitivanje toksičnosti u vodi na tvarima koje se sastoje od više sastojaka ovisit će o fizikalno-kemijskim svojstvima (osobito o topljivosti u vodi) sastojaka. Moguće su razne situacije:

- svi su sastojci u cijelosti topljivi: ispitne metode opisane za tvari koje su topljive u vodi;
- svi su sastojci vrlo netopljivi u vodi ili nije vjerojatno da će sastojci prelaziti biološke membrane (tj. kad je MW > 700, log P >6, dijametar > 17Å, npr. u Dimitrov i drugi, 2003.);
- budući da prirodne složene tvari najčešće sadrže sastojke raznolikog stupnja topljivosti, može se razmotriti mogućnost ispitivanja same prirodne složene tvari na osnovi pripreme vodom izlučenih frakcija (WAF-ova) sukladno s načelima istaknutima u monografiji OECD-a br. 23 (2000.).

U slučajevima kada sastojci imaju specifična pojedina svojstva (npr. svojstva u pogledu razgradivosti, hlapljivosti itd.), potrebno je poduzeti dodatne korake radi kontrole mogućih gubitaka.

II.4.1.2.1.1. Načelo WAF-a i metodologija

Vodom izlučena frakcija („WAF”) definira se kao vodena frakcija koja sadrži otopljenu i/ili stabilno raspršenu i/ili emulgiranu frakciju prirodne složene tvari. Metodu koja se primjenjuje za pripremu WAF-a potrebno je u cijelosti opisati u izvješću o ispitivanju (monografija OECD-a br. 23 (2000.) i CONCAWE, 1992.), pri čemu se pruža dokaz o postizanju ravnoteže i pripadajuće kompozicijske (ili ukupne) stabilnosti tijekom vremena.

Priprema reprezentativnog ispitnog medija – pri pripremi ispitnog medija razni čimbenici mogu utjecati na sastav vodene faze:

(a) brzina miješanja/mučkanja, koja će odrediti je li postignuta ravnoteža. Suviše snažno miješanje može dovesti do stvaranja emulzije, micela koje uzrokuju fizičke učinke u algi i vrste *Daphnia*, koji ne odražavaju intrinzičnu toksičnost otopljenih sastojaka;

(b) vrijeme miješanja: produljivanje vremena miješanja povećat će vjerojatnost postizanja ravnoteže, no i gubitke sastojaka koji su hlapljivi ili skloni oksidaciji. Stoga se preporučuje da se materijal miješa dovoljno dugo kako bi se postigla ravnoteža.

Kako bi se osiguralo da su ispitni organizmi izloženi čistom ispitnom mediju, mogu se primijeniti tehnike odvajanja kao što su centrifugiranje ili filtracija (manje preporučljivo) kako bi se iz ispitnog medija uklonila neotopljena ispitna tvar.

Kako je navedeno u literaturi (Betton (1997.) i monografija OECD-a br. 23 (2000.)), pri ispitivanju složenih pripravaka od slabo topljivih sastojaka ne smije se primjenjivati serijsko razrjeđenje matične otopine nukleinskih kiselina (kao što se to obično čini za pojedinačne kemikalije topljive u vodi), nego se WAF-ovi trebaju pripremiti pojedinačno. I to zato što se sastav vodene faze mijenja ovisno o stopi opterećenja. To je prikazano u tablici 6. u nastavku, koja pokazuje da se koncentracija najmanje topljivog sastojka ne mijenja pri povećanju stope opterećenja prirodne složene tvari.

Tablica 6.: Sastav vodene faze prema opterećenju prirodne složene tvari za topljive i slabo topljive sastojke

Stopa opterećenja prirodne složene tvari (mg/L)	Koncentracija sastojka A prisutnog u omjeru od 10 % u prirodnoj složenoj tvari (uz topljivost od 1 mg/L)	Koncentracija sastojka B prisutnog u omjeru od 10 % u prirodnoj složenoj tvari (uz topljivost od 1000 mg/L)
10	1,0	1,0
100	1,0	10
1000	1,0	100

Preuzeto od Bettona (1997.) i prilagođeno.

Ispitni podaci dobiveni putem WAF-ova primjenjivi su za prirodnu složenu tvar kad se razmatra kao entitet te se izloženost obično izražava kao „stopa opterećenja”, a ne kao izmjerena koncentracija. Akutni učinak odnosno letalna razina opterećenja (koja se obično izražava kao E(L)L50) usporediva je s vrijednostima L(E)C50 utvrđenima za čiste tvari koje se ispituju u okviru njihova raspona topljivosti. Stoga se mogu izravno upotrebljavati za razvrstavanje. Međutim, upitno je trebaju li se ti podaci upotrebljavati za izvođenje PNEC-ova za potrebe procjene rizika za okoliš s obzirom na to da će raspodjela u okolišu učiniti usporedbu s PEC-om besmislenom.

Potrebno je provesti postupak analitičkog utvrđivanja radi potvrde koncentracija izloženosti. Budući da se prirodna složena tvar obično sastoji od raznih sastojaka, očito je da se svi njezini bitni sastojci ne mogu analizirati. Osim toga, postoji vjerojatnost da će njezin sastav s vremenom evoluirati te da ovisi o stopi opterećenja i topljivosti svakog sastojka.

Kako bi se taj problem riješio, mogu se primijeniti dvije metode, i to na sljedeće načine:

- (a) analizirajte sadržaj otopljenog ukupnog organskog ugljika (TOC) u vodenoj fazi. Time će se dobiti integrirani pokazatelj koncentracije izloženosti koji će se upotrebljavati kao indikator za praćenje. Ekotoksikološki rezultati bit će izraženi u vrijednosti LR ili EL50;
- (b) kvantificirajte najmanje jedan bitan sastojak koji predstavlja prirodnu složenu tvar kao indikator za praćenje. Ekotoksikološke vrijednosti također će biti izražene u vrijednosti LR ili EL50, ne na osnovi izmjerene koncentracije sastojka koji je indikator za praćenje.

Sukladno sa smjernicama o primjeni kriterija Uredbe CLP (inačica 4.1., lipanj 2015.), valjanost rezultata primjene WAF-ova ovisi o dokazivanju toga da „su ispitivani organizmi bili izloženi toksičnim komponentama pripravka razmjerno sastavu pripravka” i samo će se u takvim slučajevima rezultati primjene WAF-ova upotrebljavati za potrebe razvrstavanja. Međutim, potrebno je podsjetiti da WAF po definiciji odražava ravnotežne otopljene koncentracije sastojaka pripravka pri određenoj stopi opterećenja te da za složene pripravke koji su slabo topljivi u vodi omjer proizvod/voda može premašivati topljivost u vodi nekih sastojaka u slučaju kada će se koncentracija manje topljivih sastojaka razlikovati s vremenom. Stoga održavanje razmjernosti između WAF-a i izvorne prirodne složene tvari predstavlja izazov. Posljedično tomu, ispitivanje s pomoću WAF-ova provedeno sukladno s monografijom OECD-a br. 23 (2000.) u kojemu je izloženost održana tijekom trajanja ispitivanja smatralo bi se valjanim za potrebe razvrstavanja.

Kada primijeniti WAF-ove

- Kada se prirodna složena tvar sastoji od sastojaka koji imaju različita fizikalno-kemijska svojstva, osobito sastojaka koji su slabo topljivi.
- Kada se prirodna složena tvar sastoji od znatnog broja nepoznatih sastojaka u prirodnim složenim tvarima (vidjeti prethodno navedeno).
- Kada se prirodna složena tvar sastoji od velikog broja sastojaka za koje ne postoje podaci ili za koje su postojeći podaci nepouzdana.
- Kada je to krajnje moguće rješenje za izradu suvislih podataka za potrebe razvrstavanja.
- Za potrebe potpore/dorade ishoda primjene drugih pristupa.

Prednosti i nedostaci ispitivanja s pomoću WAF-ova:

Prednosti	Nedostaci
<ul style="list-style-type: none"> • Uzimaju se u obzir mogući učinci pripravka. • Stopa opterećenja za ispitivanje s pomoću WAF-ova može se izravno upotrebljavati za potrebe razvrstavanja i označivanja. • Pristup je relevantniji u ekološkom smislu; odražava ponašanje raznih sastojaka u vodenom okolišu (uzima se u obzir toksičnost topljivih sastojaka). 	<ul style="list-style-type: none"> • Metode pripreme ispitivanja mogu predstavljati izazov za neke prirodne složene tvari. • Rezultati će se možda teško upotrebljavati za potrebe²⁰ provedbe ERA-e.

²⁰ Procjena rizika za okoliš

II.4.1.2.2. Biorazgradnja

Ispitivanje lake biorazgradivosti razvijeno je za pojedinačne tvari i njime se mjeri krajnja biorazgradnja kao funkcija stvorenog CO₂ ili potrošenog O₂. Ako se primjenjuju na prirodnim složenim tvarima, takva standardna ispitivanja ne pružaju informacije o biorazgradivosti pojedinačnih sastojaka.

Iako su takva ispitivanja predviđena za čiste kemikalije, katkad je potrebno ispitati stupanj lake biorazgradivosti pripravaka strukturno sličnih kemikalija kao što su ulja i tvari koje imaju svojstva površinske aktivnosti (OECD, 2006.). U smjernicama OECD-a navodi se da, ako se tvar sastoji od „sastojaka s različitim dužinama lanca, stupnjem i/ili mjestom grananja ili stereoizomerima, čak i u najčistijim komercijalnim oblicima” i ako „se predviđa da dolazi do sekvencijalne biorazgradnje pojedinačnih sastojaka, u tom se slučaju načelo 10-dnevnog prozora ne primjenjuje za tumačenje rezultata ispitivanja”. Za neke prirodne složene tvari može se smatrati da se sastoje od strukturno sličnih sastojaka za koje se očekuje da imaju sličan potencijal razgradnje. U takvim se slučajevima sama prirodna složena tvar može ispitati u okviru odgovarajućeg standardnog ispitivanja lake biorazgradivosti. Ako sastav prirodne složene tvari nije u cijelosti poznat i ako stoga podaci o sastojcima nisu dostupni u dovoljnoj mjeri, ispitivanje same prirodne složene tvari može biti jedino rješenje.

Najprikladniji testovi pretraživanja na laku biorazgradivost za prirodne složene tvari koje se upotrebljavaju za mirise jesu testovi namijenjeni za slabo topljive i hlapljive tvari, npr. OECD 301C, 301D, 301F, 310. Bit će potrebno odrediti postotak ugljika ili kisika u prirodnoj složenoj tvari (na primjer analizom elemenata) radi izračuna teoretskog maksimuma stvaranja CO₂ (ThCO₂, potrebno za test OECD 310) ili teoretske potrošnje kisika (ThOD, potrebno za OECD 301C, 301D i 301F). Može se odstupiti od načela 10-dnevnog prozora za složenu multi-konstitutivnu tvar sa strukturno sličnim sastojcima te se može primijeniti samo razina prolaza od 60 % u 28 dana za razvrstavanje s obzirom na laku biorazgradivost (OECD, 2006.).

Ako prirodna složena tvar ispunjava stroge ispitne kriterije u pogledu krajnje lake biorazgradivosti (napomena: načelo 10-dnevnog prozora ne mora biti zadovoljeno za tvari sa strukturno sličnim sastojcima), može se smatrati da je tvar brzo razgradiva za potrebe razvrstavanja i označivanja te zaključiti da se ne pretpostavlja da su temeljni sastojci prirodne složene tvari postojani za potrebe procjene svojstava PBT. Za potrebe procjene rizika za okoliš možda će biti potrebni podaci o glavnom sastojku (ili više njih) ili reprezentativnim strukturama.

II.4.1.2.3. Bioakumulacija

Kriteriji razvrstavanja za ovu krajnju točku temelje se na faktoru biokoncentracije (BCF) ili koeficijentu raspodjele n-oktanol/voda (log Kow) ako nisu dostupni podaci o BCF-u.

Međutim, u smjernicama za Uredbu CLP navodi se sljedeće: „Složene tvari sadrže raspon pojedinačnih sastojaka koji se mogu znatno razlikovati s obzirom na svoja fizikalno-kemijska i toksikološka svojstva. Općenito se ne preporučuje procjenjivanje prosječne ili težinske vrijednosti BCF-a. Poželjno je utvrditi jedan ili više reprezentativnih sastojaka za daljnja razmatranja.”

Na osnovi prethodno navedenoga može se zaključiti da će koeficijent raspodjele izveden za cijelu tvar biti besmislen za većinu prirodnih složenih tvari zbog raspona pojedinačnih

sastojaka koji mogu biti prisutni i stoga se općenito ne preporučuje procjenjivanje prosječne ili težinske vrijednosti log Kow.

Umjesto toga potrebno je odrediti raspon na osnovi izračunatih ili izmjerenih vrijednosti za sastojke ili tehnike mjerenja koeficijenta log Kow za tvari koje se sastoje od više sastojaka, kao što je HPLC (OECD 117). Jasno je da je procjena bioakumulativnosti s pomoću vrijednosti log Kow brz postupak pretraživanja u svrhu određivanja je li tvar lipofilična, pri čemu se oktanol smatra nadomjestkom za lipide.

Kad je potrebno provesti dorađenu procjenu potencijala bioakumulativnosti, ribe kao žive organizme u kojima se odvijaju složeni procesi potrebno je razmatrati kao drugorazinsko rješenje.

Međutim, zbog tehničkih teškoća pri ispitivanju složenih pripravaka s pomoću testa biokoncentracije u riba (OECD 305), eksperimentalni podaci o BCF-u često mogu biti nedostupni i stoga je dopuštena uporaba prihvaćenih računalnih modela s pomoću kojih se mogu ispitati važni toksikokinetički procesi kao što su procesi ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje) (npr. Nichols i drugi, 2009.). U pogledu koeficijenta log Kow, dorađene vrijednosti BCF-a potrebno je izraziti u rasponu.

II.4.1.3. Izrada podataka za druge bitne krajnje točke

II.4.1.3.1. *Respiratorna inhibicija aktivnog mulja*

Podaci dobiveni ovim ispitivanjem upotrebljavaju se za izvođenje PNEC-ova za uporabu u procjeni rizika za okoliš (tj. potrebni su za tvari iz Priloga VIII. koje se razvrstavaju kao opasne). Od ispitivanja se može odstupiti ako:

- tvar je lako biorazgradiva i predviđene koncentracije u okolišu (PEC-ovi) manje su od primijenjene ispitne koncentracije;
- postoje ublažavajući čimbenici, primjerice vrlo slaba topljivost, koji ograničavaju izloženost.

U teoriji, ispitivanje je tehnički izvedivo za složene pripravke i pripravke koji su slabo topljivi u vodi. Međutim, ovisno o pristupu koji će se primijeniti za procjenu rizika prirodne složene tvari, bit će potrebni podaci o odabranom glavnom sastojku (ili više njih) ili bloku srodnih sastojaka.

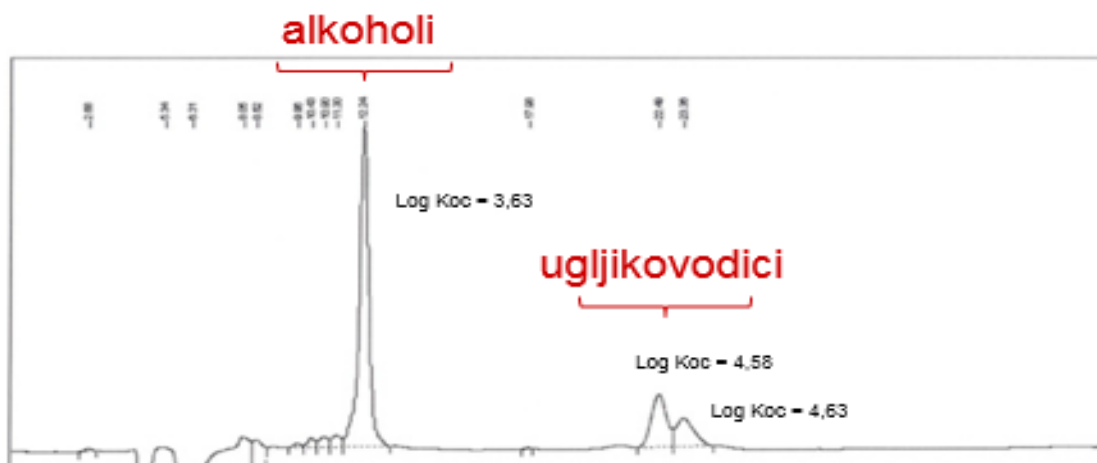
II.4.1.3.2. *Abiotička razgradnja (hidroliza)*

Ove se informacije zahtijevaju za tvari u količinama većima od 10 tona koje nisu brzo razgradive. Nadalje, potrebno je napomenuti da se većina eteričnih ulja koja se upotrebljavaju u parfemskoj industriji dobivaju parnom destilacijom i stoga se njihovi sastojci mogu smatrati hidrolitički stabilnima. Ispitivanje nije prilagođeno složenim pripravcima zbog problema u pogledu analitičkog praćenja. Stoga je poželjno primjenjivati pristup na osnovi sastojaka.

II.4.1.3.3. Test pretraživanja na adsorpciju/desorpciju

Ove se informacije zahtijevaju za potrebe procjene rizika za okoliš (tvari iz Priloga VII. koje su razvrstane kao opasne). Metoda procjene HPLC (OECD 121) može se primijeniti za pripremu i upotrijebiti za dobivanje podataka za blokove srodnih sastojaka (slika 2.). Alternativni podaci o odgovarajućem sastojku (ili više njih) koji je odabran za procjenu rizika za okoliš prirodne složene tvari mogu se procijeniti primjenom kvalitetnih modela QSAR.

Slika 2.: HPLC-kromatogram za utvrđivanje vrijednosti Koc eteričnog ulja koje se sastoji od seskviterpena hidrokarbona i seskviterpena alkohola



II.4.2. Izrada podataka s pomoću metoda koje ne uključuju ispitivanja (modeli (Q)SAR, analogija)

Ako kao rezultat analize dostupnih informacija postoji manjak podataka potrebnih za ispunjavanje zahtjeva sukladno s Uredbom REACH (tj. ako nisu dostupni pouzdani ispitni rezultati za prirodnu složenu tvar od interesa ili pojedini sastojak/skupinu sastojaka), u takvim je posebnim slučajevima potrebno upotrijebiti stručnu prosudbu, uključujući alate za predviđanje koji se temelje na *in-silico* modelima i/ili uporabi podataka o materijalima koji su strukturno vrlo srodni.

Podaci dobiveni bez provedbe ispitivanja općenito se mogu dobiti:

- s pomoću modela (QSAR) (kvantitativni odnosi strukture i aktivnosti) i
- primjenom analogije analoga ili pristupa na osnovi kategorija

Opće smjernice o primjeni prethodno navedenih pristupa dostupne su u odjeljcima R.6.1. (modeli QSAR) i R.6.2 ECHA-inih smjernica (razvoj kemijskih kategorija i analogija putem analoga). Razvoj i primjena raznih metoda koje ne uključuju ispitivanja temelje se na *načelu sličnosti*, tj. hipotezi da slični spojevi imaju slično biološko djelovanje.

Te se metode mogu primjenjivati za procjenu toksičnosti u vodi, biorazgradivosti i bioakumulativnosti ako pružaju bitne i pouzdane podatke o traženoj kemikaliji. Posebne smjernice o uporabi metoda koje ne uključuju ispitivanja za te krajnje točke dostupne su u pojedinačnim odjeljcima o određenim krajnjim točkama dokumenata sa ECHA-inim smjernicama: poglavlje R.7b za toksičnost u vodi i biorazgradnju, poglavlje R.7c za bioakumulaciju u vodi.

U sljedećim je odjeljcima kratak pregled primjene prethodno navedenih pristupa te pojedinosti o načinu na koji se oni mogu primjenjivati za procjenu prirodnih složenih tvari i njihovih sastojaka. Na primjer, moguće je da za mnoge sastojke ili skupine sastojaka prirodne složene tvari neće biti dostupni nikakvi eksperimentalni podaci. Ti podaci koji nedostaju mogu se nadopuniti primjenom modela QSAR, ako je to primjenjivo, i/ili primjenom analogije sa strukturno srodnim sastojkom za koji su dostupni pouzdani eksperimentalni podaci. Isto tako, ako je u pogledu kemijskog sastava prirodna složena tvar koja se procjenjuje vrlo slična određenoj prirodnoj složenoj tvari za koju su dostupni pouzdani bitni podaci, možda će biti prikladno primijeniti analogijski pristup u okviru „pristupa na osnovi cijele tvari”. Modeli QSAR i pristup na osnovi grupiranja mogu se također primjenjivati za utvrđivanje blokova sastojaka sa sličnim predviđenim svojstvima, što posljedično omogućuje primjenu pristupa na osnovi blokova u procjeni prirodne složene tvari ako su za jedan ili više sastojaka u bloku dostupni eksperimentalni podaci.

II.4.2.1. Modeli (Q)SAR

Modeli SAR i QSAR, pod zajedničkim nazivom modeli (Q)SAR, teoretski su modeli koji se mogu primjenjivati za kvantitativno ili kvalitativno predviđanje fizikalno-kemijskih i bioloških (npr. toksikoloških) svojstava i svojstava u pogledu sudbine u okolišu na osnovi poznavanja njihove kemijske strukture.

Uporaba modela (Q)SAR

U uredbama REACH i CLP upućuje se na to da se modeli (Q)SAR kao metodologije uzimaju u obzir uz primjenu dokazne snage i stručne prosudbe za potrebe zaključivanja o opasnim svojstvima kad nisu dostupni valjani podaci iz ispitivanja. U ECHA-inim smjernicama R.6.1. (2008.) riječ je o regulatornoj uporabi modela QSAR na osnovi iskustva i uporabi za potrebe procjene rizika (R.6.1.4.1.), razvrstavanja i označivanja (R.6.1.4.2.) i procjene svojstava PBT (vPvB) (R.6.1.4.3.). Uporaba modela QSAR u razvrstavanju u EU-u prikazana je primjenom predviđenih vrijednosti log Kow u razvrstavanju prema dugoročnoj opasnosti u vodi (bioakumulacija). U ECHA-inim smjernicama R.6.1.4.2. također se navodi da „*kada nisu dostupni valjani ispitni podaci o poželjnom pokazatelju predviđanja bioakumulacije (BCF za ribe), vrijednost BCF-a može se izračunati primjenom modela QSAR ili uporabom pravila o odluci koje se temelji na (eksperimentalnoj ili izračunatoj) vrijednosti log Kow, pod uvjetom da se primjena modela QSAR smatra valjanom za dotičnu kemikaliju*”.

Nadalje, podaci dobiveni s pomoću metoda koje ne uključuju ispitivanja mogu se izravno upotrebljavati za određivanje razvrstavanja kako je predviđeno u odjeljku 4.1.1.2.2. Priloga I. Uredbi CLP, što je već bilo moguće u prethodnim propisima sukladno s odjeljkom 1.6.1. Priloga VI. Direktive 67/548/EEZ, što omogućuje da se podaci potrebni za razvrstavanje i označivanje mogu dobiti iz raznih izvora, uključujući iz rezultata o provjerenim odnosima strukture i aktivnosti.

To je u smjernicama OECD-a (2007.) posebno prikazano za razvrstavanje prema dugoročnoj opasnosti u vodi (bioakumulacija), pri čemu se predviđanja za log Kow s pomoću modela QSAR mogu izračunati s pomoću valjanog modela QSAR (vidjeti odjeljak II.4.2.1. o modelima QSAR) ako ne postoje izmjereni log Kow i eksperimentalni BCF za ribe.

Uporaba eksperimentalnog BCF-a općenito potiče manje konzervativno razvrstavanje u usporedbi sa slučajem kada se u procjeni bioakumulacije upotrebljava samo log P (OECD, 2007.). To nije iznenađujuće jer se mnogi organski spojevi biotransformiraju u

ribama, što se odražava u modelima Q(S)AR kao što su najnovija verzija modela the Arnot-Gobas i model OASIS BCF, koji također uzimaju u obzir procese ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam i izlučivanje) koji se odvijaju u živim organizmima te druge povezane ublažavajuće čimbenike (molekularna veličina, topljivost u vodi, ionizacija itd.).

U pogledu uporabe modela(Q)SAR, Prilog XI. Uredbi REACH sadrži sljedeći tekst:

Rezultati dobiveni iz valjanih modela kvalitativnog ili kvantitativnog odnosa strukture i djelovanja ((Q)SAR) mogu ukazati na prisutnost ili odsutnost određenog opasnog svojstva. Rezultati (Q)SAR-ova mogu zamijeniti ispitivanje ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:

- rezultati su dobiveni na temelju znanstveno utemeljenog modela (Q)SAR;
- tvar ulazi u područje primjene modela (Q)SAR;
- rezultati su dostatni za razvrstavanje i označivanje i/ili procjenu rizika;
- dostavljena je dostatna i pouzdana dokumentacija o primijenjenoj metodi.

U tom se tekstu ističe načelo prema kojemu se informacije izrađene s pomoću modela (Q)SAR mogu upotrebljavati umjesto eksperimentalnih podataka pod uvjetom da su zadovoljeni brojni uvjeti. Kako bi se utvrdila znanstvena valjanost, model QSAR mora zadovoljavati zahtjeve načela OECD-a:

- utvrđena krajnja točka;
- jednoznačni algoritam;
- utvrđeno područje primjenjivosti;
- odgovarajuće mjere za procjenu pouzdanosti i predvidljivosti.
- Moguće je mehanističko tumačenje.

Kako bi se osigurala transparentnost, krajnja točka mora biti jasno određena jer za dotičnu krajnju točku može postojati nekoliko različitih dostupnih eksperimentalnih protokola za izgradnju modela. Posebni aspekti kriterija valjanosti OECD-a u pogledu toksičnosti u vodi navedeni su u tablici R.7.8-1. ECHA-inih smjernica. Primjera radi, pretpostavlja se da postoji jasno određena krajnja točka ako se model QSAR temelji na eksperimentalnim podacima s a) jednom izmjerenom biološkom krajnjom točkom (npr. mortalitet određenih vrsta riba), b) usporedivim uvjetima izloženosti (npr. trajanje izloženosti, ista dob ispitnih organizama) i c) jednom statistički izvedenom krajnjom točkom (npr. LC50).

Potrebno je odrediti područje primjene modela (Q)SAR kako bi se provjerilo hoće li predviđanje za dotičnu kemikaliju biti dovoljno pouzdano.

Ukratko, procjena pouzdanosti rezultata koji nisu dobiveni ispitivanjima uključuje dva koraka:

1. procjena valjanosti modela ili sustava za ekspertizu,
2. procjena pouzdanosti ishoda predviđanja.

Obje je procjene potrebno detaljno prijaviti. Predlošci, takozvani obrasci izvješćivanja za modele QSAR (QMRF-ovi) i obrasci izvješćivanja o predviđanju (QPRF-ovi) dostupni su u odjeljku R6.1.9. odnosno odjeljku R.6.1.10. ECHA-inih smjernica.

Sukladno poglavlju R.6.1. ECHA-inih smjernica, „U idealnoj situaciji rezultati dobiveni s pomoću modela (Q)SAR mogu se pojedinačno upotrebljavati u regulatorne svrhe ako se smatraju bitnima, pouzdanima i odgovarajućima za tu svrhu i ako su dokumentirani na

odgovarajući način. U praksi mogu postojati nesigurnosti u pogledu jednog aspekta ili više tih aspekata, no to ne isključuje mogućnost uporabe procjena dobivenih s pomoću modela (Q)SAR u kontekstu pristupa na osnovi dokazne snage”.

Pristup na osnovi kategorija/analogi i modeli QSAR mogu se zajedno primjenjivati za istu krajnju točku, pri čemu QSAR može omogućivati identifikaciju strukture i načina djelovanja, a pristup će se dokazivati identifikacijom tvari koja služi kao analog.

Pri uporabi modela QSAR u procjeni sastojaka UVCB tvari i tvari koje se sastoje od više sastojaka primjenjuju se ista načela kao i za uporabu modela QSAR u procjeni tvari koje se sastoje od samo jednog sastojka.

Razvijen je širok raspon raznih javno dostupnih komercijalnih računalnih alata koji su prikladni za razvoj i primjenu modela (Q)SAR. U nastavku je naveden indikativan popis najvažnijih alata za procjenu utjecaja na okoliš:

Primjeri alata:

Javno dostupni (besplatni):

- Alati OECD-a mogu se upotrebljavati kao potpora u predviđanju fizikalno-kemijskih ili (eko)toksikoloških parametara ili za grupiranje za potrebe analogije. Na adresi <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/guidancedocumentsandreportsrelatedtoqsars.htm> dostupno je nekoliko dokumenata sa smjernicama koji uključuju jedan dokument koji se posebno odnosi na „Strategije za grupiranje kemikalija radi nadopune podataka koji nedostaju za potrebe procjene krajnjih točaka koje se odnose na akutnu toksičnost u vodi” (OECD, 2013.)
- Programski alat za procjenu toksičnosti (TEST) (akutna toksičnost, BCF) – dostupno na adresi <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>
- VEGA/Caesar (ekotoksičnost, BCF) – dostupno na adresi <http://www.vega-qsar.eu/>
- EPIsuite (procjena toksičnosti u vodi s pomoću programa ECOSAR, procjena BCF-a s pomoću modela BCFBAF, procjena biorazgradivosti s pomoću modela BIOWIN, procjena fizikalno-kemijskih svojstava); dostupno na adresi <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suite-estimation-program-interface>

Komercijalno dostupni alati (za kupnju) ²¹:

- CATALOGIC (biorazgradnja, BCF, toksičnost u vodi) – dostupno od tvrtke OASIS –LMC (<http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity.aspx>)
- iSafeRat (fizikalno-kemijska svojstva, toksičnost u vodi) – dostupno od tvrtke Kreatis (<http://www.kreatis.eu/en/qsars-products-services.php?endpoint=0>)

Potrebno je napomenuti da alat CATALOGIC ima podmodule koji omogućuju određivanje podataka o biorazgradivosti pripravka, a alat iSafeRat ima podmodule koji omogućuju određivanje podataka o toksičnosti u vodi pripravka.

²¹ Popis se temelji na informacijama koje su autorima ovih smjernica bile dostupne u vrijeme pisanja smjernica. Moguće je da postoje drugi alati koji su komercijalno dostupni

U poglavlju R.10. ECHA-inih smjernica navedeni su primjeri modela QSAR i pružen je pregled programa za predviđanje toksičnosti u vodi. Postoji nekoliko modela za utvrđivanje akutne toksičnosti u vodi. Međutim, pouzdani modeli QSAR za kroničnu toksičnost trenutno su rijetki i stoga će rijetko biti dostupni pouzdani rezultati dobiveni s pomoću modela QSAR (ECHA R.7.8.5.3., zabilješka 9.). U odjeljku R.7.9.3.1. ECHA-inih smjernica navedeni su modeli razvijeni za predviđanje biorazgradivosti. Kombinirani rezultati triju besplatno dostupnih modela za procjenjivanje, BIOWIN 2, 6 i 3 u okviru alata EPI suite, dio su kriterija za pretraživanje svojstava PBT u svrhu preliminarnu identifikaciju tvari s potencijalom postojanosti (vidjeti također tablicu 9., odjeljak II.5.1.). U odjeljku R.7.10.3.2. ECHA-inih smjernica riječ je o modelima QSAR za BCF.

Dodatne informacije o dostupnim modelima QSAR mogu se pronaći i u ECETOC-ovu izvješću „Modeli (Q)SAR: razvoj komercijalno dostupne programske opreme za krajnje točke za zdravlje ljudi i okoliš u kontekstu aplikacija za upravljanje kemikalijama.” Tehničko izvješće br. 89., str. 164. (2003.).

Ključan element u procjeni pouzdanosti predviđanja s pomoću modela QSAR jest odrediti je li kemikalija obuhvaćena područjem primjene (prostor predviđanja) modela. Važnost toga opisana je u nedavno objavljenoj studiji o procjeni postojanosti za cikličke seskviterpene (Jenner i drugi, 2011.). Stupanj biorazgradivosti 11 seskviterpena predviđen je s pomoću modela BIOWIN, BioHCwin i CATALOGIC te je uspoređen s eksperimentalnim rezultatima.

Primjera radi, rezultati modela BIOWIN 2 i CATALOGIC BOD Kinetic 301F sažeto su prikazani u tablici 7. u nastavku. Usporedba predviđanja biorazgradivosti s pomoću modela BIOWIN 2 i izmjerenih podataka otkriva da BIOWIN 2 loše predviđa stupanj biorazgradivosti seskviterpena. Suprotno tome, model CATALOGIC 301F može točno predvidjeti rezultate u 10 od 11 tvari. To je vjerojatno povezano s činjenicom da komplet za obuku za model CATALOGIC 301F sadrži veći broj tvari sa sličnim strukturama.

Tablica 7.: Primjeri područja primjenjivosti

Seskviterpen	BIOWIN v4.10 BIOWIN 2 – nelinearna predviđanja s pomoću modela#	CATALOGIC v5.10.8 Model BOD kinetic 301F			Eksperime ntalni rezultati za OECD 301F % BOD (28d)	Konvergencija predviđanja s pomoću OASIS- a i izmjerene biorazgradnje
		Struktur o područje	Metabolič ko područje	Predviđeno % BOD (28d)		
α -bisabolol	0,13 (nije LB)	UNUTAR	UNUTAR	70 (LB)	73 (LB)	DA
α -cedren	0,03 (nije LB)	UNUTAR	UNUTAR	66 (LB)	78 (LB)	DA
Cedrol	0,01 (nije LB)	UNUTAR	UNUTAR	72 (LB)	88 (LB)	DA
α -humulen	0,17 (nije LB)	IZVAN	UNUTAR	60 (LB)	64 (LB)	DA
(-)-thujopsen	0,01 (nije LB)	IZVAN	UNUTAR	57 (nije LB)	36 (nije LB)	DA
α -kadinen	0,53 (nije LB)	IZVAN	IZVAN	16 (nije LB)	50 (nije LB)	DA*
α -gurjunen	0,17 (nije LB)	IZVAN	IZVAN	0 (nije LB)	43 (nije LB)	DA*
Longifolen	0,03 (nije LB)	IZVAN	IZVAN	0 (nije LB)	50 (nije LB)	DA*
Himahalen	0,17 (nije LB)	IZVAN	IZVAN	8 (nije LB)	38 (nije LB)	DA*
Germakren D	0,53 (nije LB)	IZVAN	IZVAN	43 (nije LB)	19 (nije LB)	DA*
β -kariofilen	0,17 (nije LB)	IZVAN	IZVAN	42 (nije LB)	70 (LB)	NE

iz Jenner i drugi, 2011.

LB: Lako biorazgradivo sukladno kriterijima OECD-a 301.

*Ova analiza također odražava činjenicu da se čini da izmjereni podaci, čak i kad su strukture izvan strukturnog i/ili metaboličkog područja primjene, podupiru predviđanja o tome da tvar nije lako biorazgradiva. No jasno je da će biti slučajeva (npr. u slučaju β -kariofilena) u kojima će eksperimentalni podaci pobijati rezultate predviđanja.

Za modele BIOWIN strukturno se područje može ručno utvrditi tako da se provjeri sadrži li kemikalija podstrukture koje model ne poznaje. Model BIOWIN 2 sadrži samo jedan fragment koji se upotrebljava u predviđanjima za ispitivane seskviterpene, što znači da se za neke seskviterpene upotrebljavala samo molekularna težina u predviđanjima te da se za druge u procjene biorazgradivosti uključivalo najviše 15 ugljikovih atoma seskviterpena. Ukratko, područje primjenjivosti modela BIOWIN 2 nije prikladno za seskviterpene.

α -bisabolol, α -cedren i cedrol pripadaju svim sastojcima područja primjenjivosti modela CATALOGIC 301F, a predviđeni postotak biorazgradnje za te tri tvari vrlo je blizu opaženim vrijednostima (napomena: kriterij valjanosti testa na laku biorazgradivost OECD 301 za razlike među replikatima jest <20 %). Kako se i očekivalo, veće su razlike uočene za seskviterpene koji su bili izvan područja primjenjivosti modela. To jasno pokazuje da dotična kemikalija mora biti u okvirima područja primjenjivosti modela QSAR kako bi ishod predviđanja bio pouzdan.

II.4.2.2. Analogijski pristup

Sukladno s Prilogom XI. Uredbi REACH kemikalije se mogu evaluirati tako da se grupiraju u kategorije, umjesto da se svaka kemikalija zasebno evaluira. Tehnike koje se primjenjuju za grupiranje kemikalija nazivaju se pristupima na osnovi kategorija ili analoga, dok je analogijski pristup tehnika koja se primjenjuje radi nadopune podataka koji nedostaju sukladno s Uredbom REACH. Pristup na osnovi analoga primjenjuje se za ograničen broj kemikalija kad trendovi u pogledu svojstava nisu očiti, dok se analogijski pristup primjenjuje

iščitavanjem podataka usporedbom nekoliko tvari sa strukturnim sličnostima. Sličnosti se mogu temeljiti na sljedećemu: zajednička funkcionalna skupina (npr. aldehidi, epoksidi, esteri, specifični metal-ioni); zajednički sastojci ili kemijski razredi; slični brojevi raspona ugljika (što je često u slučaju UVCB tvari); postupna i stalna promjena u okviru kategorije (npr. kategorije u pogledu dužine lanca), često opažena u fizikalno-kemijskim svojstvima, npr. u pogledu raspona vrelišta; vjerojatnost zajedničkih prekursora i/ili proizvoda razgradnje u fizičkim ili biološkim procesima koji rezultiraju strukturno sličnim kemikalijama (uočenih, npr., u pristupu ispitivanja srodnih kemikalija kao što su kiseline/esterei/soli s obzirom na metaboličke putove).

Strukturna sličnost između izvorne i ciljane tvari jest preduvjet, no nije dostatan uvjet. Potrebno je pružiti hipotezu o analogiji, kao i sveobuhvatno znanstveno obrazloženje i detaljnu dokumentaciju o primjeni analogijskog pristupa. Informacije je potrebno predočiti na strukturni način tako da se istaknu snažne osnove tog pristupa i identificiraju mogući nedostaci. Budući da se analogijski pristup i pristup na osnovi grupiranja često primjenjuju kao alternativni pristupi za nadopunu podataka koji nedostaju u skladu s Uredbom REACH, ECHA je za te potrebe razvila interni alat za sustavno ispitivanje predviđanja na osnovi analogije, Okvir za ocjenu analogijskog pristupa (RAAF), koji je objavljen 2015. RAAF je okvir za sustavnu i strukturnu procjenu analogijskog pristupa i pristupa na osnovi grupiranja koji se primjenjuju sukladno s Uredbom REACH za tvari koje se sastoje od samo jednog sastojka, dok su specifikacije za tvari koje se sastoje od više sastojaka i UVCB tvari još u razvoju. U poglavlju R.6. ECHA-inih smjernica (2008.) dostupne su smjernice o grupiranju kemikalija, a od 2012., kada ga je ECHA objavila, dostupan je Praktičan vodič 6. o tome kako izvještavati o analogiji i kategorijama (ECHA, 2012).

Analogijski pristup podrazumijeva uporabu bitnih informacija o analognim tvarima („izvorne” informacije) u svrhu predviđanja svojstava „ciljane” tvari (ili više njih) koja se razmatra.

Budući da su prirodne složene tvari mješavina sastojaka, analogijski se pristup za njih može potencijalno primjenjivati na razini sastojaka u prirodnoj složenoj tvari ili na razini same prirodne složene tvari. To je moguće provesti za jasno određene tvari (mono-konstitutivne tvari ili multi-konstitutivne tvari). Međutim, za UVCB tvari, s obzirom na to da je ciljane i izvorne tvari potrebno jednoznačno identificirati, analogijski pristup za prirodne složene tvari manje je primjenjiv.

II.4.2.2.1. Pristup na osnovi sastojaka

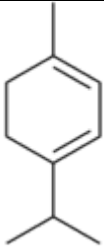
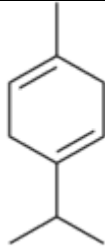
U RAAF-u za mono-konstitutivne tvari (2015.) opisuju se načela na kojima se temelji analogijski pristup i stoga se očekuje da će prihvatljivost biti veća ako se slijede te indikacije. U procjeni se slijede sljedeći koraci:

- (i) Pripremna procjena: preduvjeti se odnose na (a) identitet registrirane tvari (ili sastojka) koji mora biti jednoznačan i za izvornu i za ciljane tvar i (b) dokumentaciju za analogijski pristup koja mora sadržavati sveobuhvatno obrazloženje koje je dostatno kako bi omogućilo znanstvenu procjenu.
- (ii) Opis i odabir scenarija, pri čemu je potrebno razlikovati pristup na osnovi analoga i pristup na osnovi kategorija. Stoga je time utvrđena osnova za hipotezu u okviru analogijskog pristupa radi određivanja ispravnog scenarija. Hipoteza se može temeljiti na pretpostavci da se izvorna i ciljana tvar (bio)-transformiraju u zajedničke spojeve ili da različiti spojevi imaju istu vrstu učinka.

- (iii) Tijekom znanstvene procjene vrši se procjena prikladnosti i znanstvene osnovanosti informacija pruženih u dosjeu. Postoji nekoliko mogućih rješenja procjene: prihvatljivost pristupa na osnovi visoke/srednje/dovoljne razine pouzdanja, nije prihvatljivo u postojećem obliku ili nije prihvatljivo).

Primjer: Analogija za toksičnost u vodi, pri čemu je alfa-terpinen ciljana tvar, a gama-terpinen izvorna tvar

- (i) Predprocjena: Identitet tvari i dokumentacija

IDENTITET TVARI	CILJANA TVAR	IZVORNA TVAR
	alfa-terpinen	gama-terpinen
	1-izopropil-4-metil-1,3-cikloheksadien	4-metil-1-(1-metiletil)-1,4-cikloheksadien
	CAS <u>99-86-5</u>	CAS <u>99-86-4</u>
		
MW,	136.24 C10H16	136.24 C10H16
SMILES	CC1=CC=C(C(C)C)CC1	CC1=CCC(C(C)C)=CC1
	Slična predviđanja	
Vp (mm Hg,25 deg C)	1,66	
Log P	4.75 KOWIN v1.67 4.25 (ref. za podudarnost u eksper. bazi podataka: Griffin,S. i drugi. (1999.))	
Topljivost u vodi (mg/L)	5.915 WSKOW v1.41	
Izmjerena toksičnost u vodi	nema učinka na granici topljivosti	nema učinka na granici topljivosti u ispitivanju akutne toksičnosti na vrsti <i>Daphnia</i> (baza podataka RIFM-a, Symrise 2000.)

- (ii) Opis scenarija

Unakrsna procjena kratkoročne toksičnosti za vodene beskrležnjake poduprijeta je analogijskim pristupom, pri čemu se jedna pojedinačna izvorna tvar, **gama-terpinen**, upotrebljava za pružanje informacija o jednoj ciljanoj tvari, **alfa-terpinenu**.

Analogija između alfa-terpinena i gama-terpinena temelji se na hipotezi da ciljana kemikalija (alfa-terpinen) ima sličan ekotoksikološki profil kao gama-terpinen (ciljana kemikalija). I to na osnovi njihove slične strukture, iste hidrokarbonske osnove, istih skupina na istim položajima, istog ciklusa C6, s istim brojem dvostrukih veza. Jedina je razlika u tome što se jedna dvostruka veza nalazi na drugačijem položaju. A smatra se da to ne utječe na toksičnost u vodi.

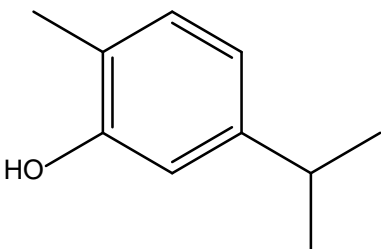
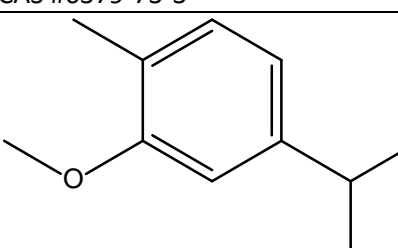
Dostupni izmjereni podaci o ekotoksičnosti za izvornu tvar (gama-terpinen) otkrivaju da nema učinka na razini topljivosti. Budući da se predviđa da su fizikalno-kemijska svojstva izvorne i ciljane tvari

slična, vrlo je vjerojatno da je zaključak o nepostojanju učinka na razini topljivosti razumna pretpostavka.

Nepotpuni podaci za alfa-terpinen mogu se nadopuniti podacima o nepostojanju učinka na granici topljivosti u pogledu kratkoročne toksičnosti za vodene beskraljnjake.

Primjer: Analogija za biorazgradivost, pri čemu je karvakrol ciljana tvar, a karvakrol-metil-eter izvorna tvar

(i) Predprocjena: Identitet tvari i dokumentacija

	IZVORNA TVAR	CILJANA TVAR
IDENTITET TVARI	karvakrol 5-izopropil-2-metil-fenol	karvakrol-metil-eter 5-izopropil-2-metil-fenol - metoksimetan (1:1)
	CAS #499-75-2	CAS #6379-73-3
	 <p>carvacrol</p>	 <p>carvacrol methyl ether</p>
SMILES	<chem>Cc1ccc(cc1O)C(C)C</chem>	<chem>CC(C1=CC=C(C)C(OC)=C1)C</chem>
MW	150.218	164.244
Vp	0.0232 MPBPWIN v1.42	0.00476 MPBPWIN v1.42
WS (mg/L)	301.1 WSKOW v1.41 920,37 iz fragmenata 1250 (ref. za podudarnost u eksper. bazi podataka: YALKOWSKY i DANNENFELSER (1992.))	84.26 WSKOW v1.41 301,17 iz fragmenata
logP	3.52 KOWIN v1.67 3,49 (ref. za podudarnost u eksper. bazi podataka: Griffin,S. i drugi. (1999.))	4.06 KOWIN v1.67
Biorazgradivost OASIS Catalogic v5.11.17 Kinetic 301F v.13.v.16	82 % predviđeno (84 % centriranih fragmenata atoma točno je predviđeno)	84% predviđeno (86% centriranih fragmenata atoma točno je predviđeno)
BIOWIN v4.10	BIOWIN 1 : 0,9012 BIOWIN 2 : 0,9497	BIOWIN 1 : 0,9492 BIOWIN 2 : 0,9650
Izmjerena biorazgradivost	87 % nakon 28d (301F, 10-dnevni prozor ispunjen) (Givaudan, 2010.)	izmjereni podaci o analogu o biorazgradivosti potvrđuju predviđanja da je karvakrol- metil-eter lako biorazgradiv

(ii) Opis scenarija

Analogijsko iščitavanje za krajnju točku koja se odnosi na biorazgradnju poduprieto je pristupom na osnovi analoga, pri čemu se jedna pojedinačna izvorna tvar, **karvakrol**, upotrebljava za pružanje informacija o jednoj ciljanoj tvari, **karvakrol-metil-eteru**.

Ciljana kemikalija (karvakrol-metil-eter) i izvorna kemikalija (karvakrol) dijele zajedničke strukturne sličnosti. Obje kemikalije imaju sličnu hidrokarbonsku osnovu, isti ciklus C6, iste (metilne i izopropilne) skupine na istim položajima, uz isti broj i položaj dvostrukih veza. Jedina je razlika to što je jedna od funkcija (na istom položaju) u izvornoj tvari alkohol, a u ciljanoj kemikaliji (karvakrol-metil-eter) metoksilna skupina.

Fizikalno-kemijska svojstva za bitne parametre neznatno se razlikuju zbog prisutnosti dodatnog metila, što povećava log P za 0,5 log jedinica i smanjuje topljivost u vodi. Razina smanjene topljivosti takva je da neće utjecati na bioraspoloživost za bakterije. Analogija između karvakrola i karvakrol-metil-etera temelji se na hipotezi da ciljana kemikalija (karvakrol-metil-eter) ima sličan profil biorazgradnje kao karvakrol (izvorna kemikalija). U Dodatku 6. opisani su putovi biorazgradnje kako je predviđeno s pomoću modela CATALOGIC model 301F.

U rezultatima ispitivanja lake biorazgradivosti (OECD 301 F) za izvornu tvar (karvakrol) zapažena je biorazgradnja od 87 % nakon 28 dana i zadovoljeno je načelo 10-dnevnog prozora. Stoga se može zaključiti da je ciljana tvar (karvakrol-metil-eter) također lako biorazgradiva. Takav zaključak dodatno potvrđuju konvergentni rezultati dvaju različitih modela za predviđanje biorazgradnje (BIOWIN i CATALOGIC) koji predviđaju da se obje tvari razgrađuju pri > 60 % nakon 28 dana (vidjeti prethodnu tablicu 7.).

II.4.2.2.2. Pristup na osnovi cijele tvari

Primjena analogijskog pristupa za same prirodne složene tvari, čak i više za UVCB tvari 3. vrste, vrlo je bitna jer su botanički izvor, proizvodni postupak itd. čimbenici koji utječu na njihov kemijski sastav i stoga je jasno da nije praktično ispitivati pojedinačnu proizvedenu seriju. Analogijski pristup trebao bi biti primjenjiv za prirodne složene tvari sa sličnim sastavom. Međutim, osnova primjene analogijskog pristupa (jednoznačna identifikacija ciljane i izvorne tvari) u suprotnosti je s prirodom samih prirodnih složenih tvari s varijabilnim sastavom.

Kako je istaknuto, u smjernicama EFEO-a/IFRA-e za identifikaciju tvari i istovjetnosti prirodnih složenih tvari sukladno s uredbama REACH i CLP (2015.) potvrđuje se da ne postoji definicija za sličan sastav te se predlaže uporaba definicije za „sličan pripravak” iz US ATSDR-a: „pripravci koji imaju iste kemikalije, ali s neznatno različitim udjelom ili koji većinom imaju iste kemikalije, ali ne sve, u vrlo sličnim udjelima.” U takvim slučajevima analogija ispitnih rezultata i razvrstavanja može biti opravdana.

U hipotetskom primjeru u nastavku pokazuje se da će se analogijski pristup za generičke rezultate za prirodne složene tvari načelno moći primjenjivati pod uvjetom da su glavni sastojci isti i da je njihova prisutnost u prirodnoj složenoj tvari u okviru prihvatljivog raspona (npr. 20 - 30 %). Jasno je da prihvaćenje varijabilnosti u okviru raspona nije jednostavno i da se ne može primjenjivati jedno pravilo te da je stoga ukupan sastav i prirodu glavnih sastojaka potrebno evaluirati na osnovi svakog zasebnog slučaja.

Tablica 8.: Primjer analogije

		IZVORNA PRIRODNA SLOŽENA TVAR	CILJANA PRIRODNA SLOŽENA TVAR
		Eterično ulje španjolskog timijana (timol) <i>Thymus spp</i>	Druga vrsta ulja timijana, <i>Thymus</i>
Sastojci	CAS#	% min. – % maks.	prihvatljivi rasponi
timol	<u>89-83-8</u>	37-55	20-70
Para-cimen	99-87-6	14-28	10-30
gama-terpinen	99-85-4	4-11	tragovi-20
linalool	78-70-6	3 – 6,5	nema
karvakrol	<u>499-75-2</u>	0,50 – 5,5	tragovi-10
mircen	123-35-3	1 – 2,8	tragovi-5
alfa-terpinen	99-86-5	0,9 – 2,6	tragovi-5
alfa-pinen	80-56-8	0,5 – 2,5	tragovi-5
Terpinen-1- ol-4	562-74-3	0,1 – 2,5	tragovi-5
beta-kariofilen	87-44-5	0,50 – 2,00	tragovi-5
karvakrol-metil-eter	6379-73-3	0,10 – 1,50	tragovi-5
alfa-tujon	<u>2867-05-2</u>	0,2 – 1,50	tragovi-5
trans-sabinen-hidrat	15537-55-0	tragovi-0,5	tragovi-5

Primjeri alata za potrebe analogije:

- Baza podataka RIFM-a – dostupno na adresi: <http://www.rifm.org/rifm-science-database.php>
- Alati OECD-a – dostupno na adresi: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/guidancedocumentsandreportsrelatedtoqsars.htm>
- Kemoinformatički sustav LRI AMBIT – dostupno na adresi: <http://ambit.sourceforge.net/>

Dodatne korisne informacije o načinu primjene analogije također je moguće pronaći u tehničkom izvješću ECETOC-a „Pristupi na osnovi kategorija, analogije, (Q)SAR”. Tehničko izvješće br. 116 (2012.).

Zaključne napomene

Iščitavanje podataka analogijom moćna je tehnika za nadopunu podataka koji nedostaju za prirodne složene tvari koja je osobito primjenjiva na razini pojedinačnih sastojaka. Primjena te tehnike nije toliko jednostavna pri iščitavanju između raznih prirodnih složenih tvari jer su, po definiciji, sastav i rasponi svakog njihova sastojka promjenjivi. Stoga je potreban oprez te je potrebno pružiti znanstvenu argumentaciju i dostatnu dokumentaciju radi što veće prihvatljivosti.

II.5. Procjena postojanosti, bioakumulativnosti i toksičnosti (PBT)

II.5.1. Opći zahtjevi

Kako je navedeno u prethodnom odjeljku I.3.2., postoje tri čimbenika za dokazivanje koji se primjenjuju za utvrđivanje tvari sa svojstvima PBT, a to su postojanost (P), bioakumulativnost (B) i toksičnost (T). Kriteriji pretraživanja i procjene svojstava PBT navedeni u Prilogu XIII. Uredbi REACH dodatno su navedeni u Dodatku 3. ovih smjernica te su ponovno sažeto navedeni u tablici 9. u nastavku. Revizijom Priloga XIII. u Uredbi 253/2011 omogućena je uporaba dodatnih informacija pod uvjetom da se njihova prikladnost i pouzdanost može razumno dokazati. To uključuje uporabu valjanih modela (Q)SAR, *in-vitro* podataka, informacija iz studija o sisavcima itd.

Tablica 9.: Kriteriji za kategorizaciju spojeva kao P,B,T sukladno s Uredbom REACH

Kriteriji pretraživanja	Postojanost (P)				Rezultat: BLOWIN 2 i 3 ILI BLOWIN 2 i 6	Bioakumulacija (B) log Kow >4,5	Toksičnost (T) Akutno LC50, EC50 ili ErC50 ≤ 0,1 mg/l.
	Model BLOWIN	2	3	6			
	Potencijal	<0,5	<2,2	<0,5			
	Granična linija	<0,5	<2,7	<0,5			
Definitivni kriteriji (poluvijek postojano sti u danima)	Slatka voda: $t_{1/2} > 40$ (vP >60)					BCF >2,000 u vodenih vrsta (vB >5,000)	Za okoliš: Kronično, NOEC <0,01 mg/L Za zdravlje ljudi: Kategorija karcinogenih tvari 1A/B, kategorija mutagenih tvari 1A/B, kategorija reproduktivne toksičnosti 1A, 1B ili 2 ili drugi dokaz toksičnosti.
	Morska voda: $t_{1/2} > 60$						
	Morski sediment: $t_{1/2} > 180$						
	Slatkovodni sediment: $t_{1/2} > 120$ (vP >180)						
	Tlo: $t_{1/2} > 120$ (vP >180)						

II.5.2. Prva faza: Pretraživanje

Informacije za pretraživanje uključuju uporabu lako dostupnih podataka, obično informacija u vezi s krajnjim točkama iz priloga VII. i VIII. i mogu se upotrebljavati kako bi se naznačilo ima li tvar svojstva PBT ili vPvB i jesu li potrebne dodatne informacije kako bi se sa sigurnošću zaključilo jesu li ispunjeni kriteriji za svojstva PBT/vPvB.

Za prirodne složene tvari i njihove sastojke vjerojatno je da će biti dostupni samo podaci za pretraživanje. To su obično informacije o lakoj biorazgradivosti (P), vrijednosti log Kow (B) i akutnoj toksičnosti u vodi (T). Potrebno je napomenuti da izrada podataka koji numerički odgovaraju kriterijima iz Priloga XIII., tj. vrijednostima vremena poluraspada ili vrijednostima BCF, često nije moguća za same prirodne složene tvari jer njihova složena priroda onemogućuje provedbu takvih ispitivanja.

Osim toga, na toj je razini pretraživanja izrada novih informacija s pomoću metoda koje ne uključuju ispitivanja (predviđanja s pomoću valjanih modela (Q)SAR, analogije) za bitan sastojak (ili više njih) ili reprezentativne strukture za blokove od interesa opcionalno rješenje (vidjeti odjeljak II.4.2. za više pojedinosti).

II.5.2.1. Postojanost

Iako je u procjeni svojstava PBT pripravaka potrebno razmotriti informacije o pojedinačnim sastojcima ili blokovima sastojaka, može biti prikladno upotrijebiti ispitne podatke za samu prirodnu složenu tvar. Prvi korak u predloženim strategijama za procjenu postojanosti UVCB tvari (R.11.4.2.2, ECHA 2014b i JRC 2014.) jest da se može zaključiti, ako se UVCB tvar sastoji od homologenih struktura i ako se pokazalo da ispunjava stroge krajnje kriterije za test na laku biorazgradivost (> 60 % u 28 dana), da se ne očekuje da su temeljni sastojci koji čine složene tvari postojani. Za zaključivanje da tvar nije postojana mogu se primjenjivati i poboljšani testovi pretraživanja na laku biorazgradivost (npr. testovi produljeni na 60 dana) i specificirani testovi na inherentnu biorazgradivost (R.7.9.4.1. ECHA 2014a; tablica R.11-4 ECHA 2014b). Stoga, ako prirodna složena tvar prođe test na laku biorazgradivost ili poboljšani test na laku biorazgradivost i ako se sastoji od sastojaka za koje se pretpostavlja da imaju sličan potencijal biorazgradnje, može se zaključiti da nijedan od temeljnih sastojaka (stoga ni sama prirodna složena tvar) nije postojan ili vrlo postojan. Posljedično, to znači da tvar ne ispunjava kriterije za PBT ili vPvB.

Prosudba za nehomologene strukture trebala bi biti zasebna za svaki slučaj ovisno o relativnom sastavu i očekivanoj razgradivosti pojedinačnih sastojaka.

U odjeljku II.4.2. pruženi su primjeri o načinu primjene kombinacije metoda i podataka koji ne uključuju ispitivanja u procjeni postojanosti prirodnih složenih tvari.

II.5.2.2. Bioakumulacija

Prva razina procjene bioakumulativnosti može uključivati tehniku mjerenja vrijednosti log Kow multi-konstitutivne tvari, kao što je HPLC (OECD 117). Ako sve vršne vrijednosti u HPLC-kromatogramu imaju log Kow <4,5, može se zaključiti da temeljni sastojci od kojih se prirodna složena tvar sastoji nisu bioakumulativni ili vrlo bioakumulativni te da ti sastojci (stoga i sama prirodna složena tvar) ne ispunjavaju kriterije PBT ili vPvB. Alternativno se može upotrebljavati log Kow za pojedinačne poznate sastojke (izmjeren ili procijenjen s pomoću modela QSAR). Osim toga, na toj je razini izrada novih informacija putem predviđanja valjanih modela (Q)SAR za bitan sastojak (ili više njih) ili reprezentativne strukture za blokove od interesa opcionalno rješenje. Za procjenu bioakumulativnosti dostupni posebni modeli uključuju model BCFBAF u okviru skupa modela EPISuite i modele BCF Baseline u alatu CATALOGIC.

II.5.2.3. Toksičnost

Podaci o kratkoročnoj toksičnosti u vodi postoje za znatan broj sastojaka koji se nalaze u prirodnim složenim tvarima s obzirom na to da se mnogi od njih pojedinačno upotrebljavaju kao mirisne tvari. Nema primjera slučajeva u kojima je E(L)C50 < 0,01mg/L (kriterij pretraživanja za toksičnost sukladno s Uredbom REACH prema kojem se zaključuje da je određena tvar toksična) i samo ih je nekoliko u kojima je ta vrijednost < 0,1 mg/L (kriteriji pretraživanja za potencijalnu toksičnost). Stoga se općenito ne očekuje da sastojci u prirodnim složenim tvarima ispunjavaju kriterije toksičnosti za toksičnost u vodi. Ipak, za

sastojke ili blokove sastojaka za koje je pretraživanjem utvrđeno da su potencijalno postojani i bioakumulativni možda će biti potrebne dodatne informacije kako bi se zaključila procjena svojstava PBT.

Ako ne postoje podaci o sastojcima, za ocjenjivanje toksičnosti u okviru procjene svojstava PBT možda mogu biti prikladni i podaci o toksičnosti u vodi izrađeni postupkom primjene WAF-a (vidjeti odjeljak II.4.1.2.1.).

U odjeljku II.4.2. pruženi su primjeri o načinu primjene kombinacije metoda i podataka koji ne uključuju ispitivanja u procjeni toksičnosti prirodnih složenih tvari.

II.5.3. Metodologija na drugoj razini

Ako se smatra da je tvar potencijalno tvar sa svojstvima PBT/vPvB na osnovi kriterija za pretraživanje, iz toga slijedi da je potrebna procjena na drugoj razini. Procjena na drugoj razini nastavak je postupka procjenjivanja i uključuje izradu novih informacija za bitan sastojak (ili više njih), reprezentativne strukture za blokove od interesa ili cijelu tvar.

II.5.3.1. Postojanost

Za prirodne složene tvari važna je nedavno objavljena studija o procjeni postojanosti za cikličke seskviterpene (Jenner i drugi, 2011.). Većina seskviterpena ima log Kow > 4,5 i svrstava se na osnovi identifikacije u sastojke koji su potencijalno bioakumulativni sukladno s kriterijima za pretraživanje iz Uredbe REACH. Stoga su informacije o njihovoj biorazgradivosti važne za procjenu svojstava PBT/vPvB eteričnih ulja. Iz 10 različitih obitelji koje su karakterizirane prema ugljikovu kosturu odabrano je jedanaest cikličkih seskviterpena koji se obično nalaze u eteričnim uljima. Pokazalo se da su postojeći modeli (Q)SAR omogućivali ograničenu uporabu jer većina seskviterpena nije bila obuhvaćena njihovim strukturnim područjem primjenjivosti. Osim toga, ugljikovi kosturi seskviterpena sadrže strukturne fragmente kao što su kvaternarni ugljikovi atomi i spojeni ili premošteni sustavi prstenova koji se obično povezuju sa slabom biorazgradivošću. Međutim, eksperimentalni rezultati objavljeni u ovom članku pokazuju da se određeni raspon strukturno različitih seskviterpena biološki razgrađuje, što upućuje na to da u prirodi postoji velika mikrobna zajednica koja razgrađuje terpene.

II.5.3.2. Bioakumulacija

U revidiranoj inačici Priloga XIII. predviđa se primjena pristupa na osnovi dokazne snage u procjeni bioakumulacije koji može uključivati ispitivanja koja ne uključuju životinje. Osim pretraživanja na osnovi vrijednosti log Kow i mogućnosti primjene analogije za pojedinačne sastojke ili blokove, to može uključivati uporabu modela(Q)SAR, *in vitro* podataka o *in vitro* metodama za ispitivanje bioakumulacije u vodi kao što ispitivanje jetre u riba S9 te testovi na primarnim hepatocitima i postupci biomimetičke ekstrakcije (npr. SPME, SPMD).

Konačno, ako je za određene sastojke potrebno donijeti konačan zaključak, možda će biti potrebno razmotriti primjenu testa OECD 305.

II.5.3.3. Toksičnost

Podaci o kroničnoj toksičnosti manje su dostupni, no – prema našim saznanjima – nijedna od poznatih mirisnih tvari ne ispunjava zaključni kriterij dugoročnog NOEC-a ili EC10 < 0,01 mg/L za toksičnost u vodi. Stoga se za većinu sastojaka prirodnih složenih tvari ne očekuje da

ispunjavaju kriterije za toksičnost u vodi u procjeni svojstava PBT. Potrebno je ocijeniti i druge dokaze o kroničnoj toksičnosti (tj. STOT RE1 ili STOT RE2 sukladno Uredbi CLP) te dokaze o karcinogenoj i mutagenoj toksičnosti i reproduktivnoj toksičnosti (dodatne pojedinosti o postupku procjene svojstava PBT/vPvB dostupne su u Dodatku 3.).

I, ako se na osnovi rezultata pristupa na osnovi cijele tvari zaključiti da tvar „nema svojstva PBT”, procjena mora uključivati utemeljeno obrazloženje kojim se obrazlaže zašto su svi sastojci u dovoljnoj mjeri slični da se može donijeti takav zaključak.

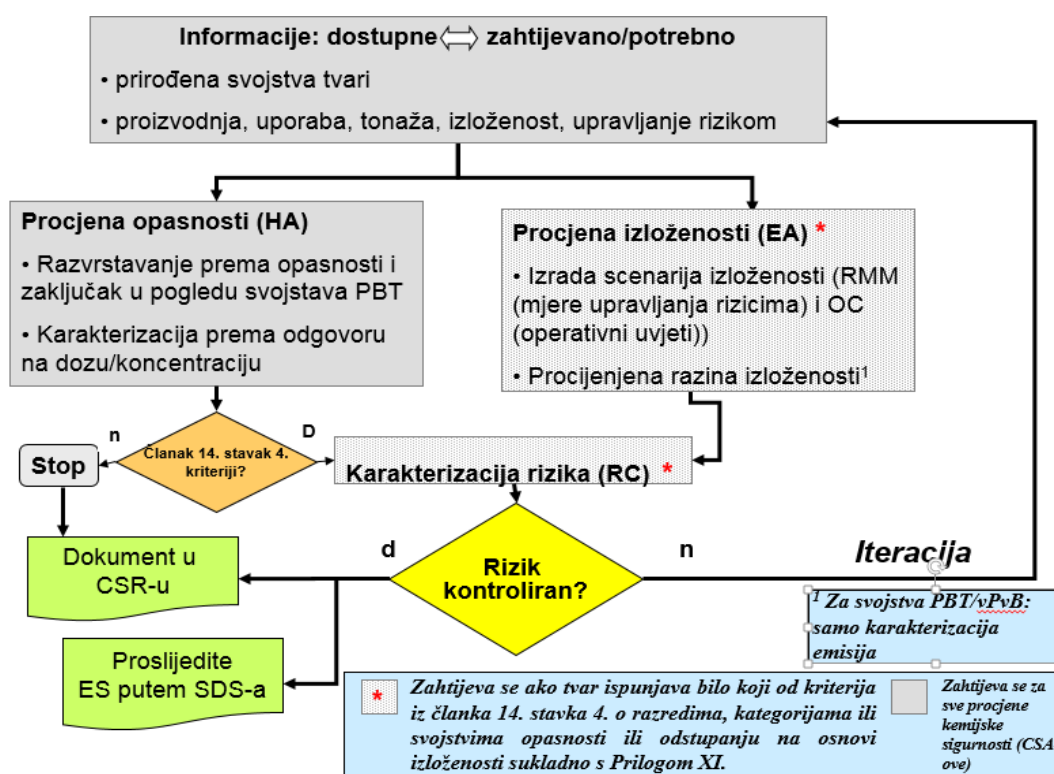
II.5.4. Razvojne djelatnosti u tijeku

Naposlijetku, vrijedi napomenuti da će ECHA-in raspravni dokument o svojstvima PBT razvijen u okviru aktivnosti ECHA-ine stručne skupine za svojstva PBT vjerojatno rezultirati revizijom ECHA-inih dokumenata sa smjernicama u bližoj budućnosti.

II.6. Procjena rizika (Risk Assessment)

U skladu s Uredbom REACH, u okviru procjene kemijske sigurnosti potrebno je provesti procjenu rizika za okoliš za tvari ≥ 10 tpa ako je tvar razvrstana u bilo koji od razreda opasnosti ili kategoriju iz članka 14. stavka 4. ili ako je procijenjeno da tvar ima svojstva PBT ili vPvB. Postupak procjene rizika za okoliš uključuje tri koraka: procjenu opasnosti, procjenu izloženosti i karakterizaciju rizika. Ako karakterizacija rizika pokaže da rizik nije pod kontrolom, potrebna je iteracija procjene kemijske sigurnosti. To se može učiniti izradom dorađenijih informacija o izloženosti i/ili opasnostima i uvođenjem novih mjera upravljanja rizicima.

Slika 3. Pregled postupka procjene kemijske sigurnosti (preuzet iz dijela A ECHA-inih smjernica)



ECHA pruža smjernice o načinu provedbe procjene izloženosti okoliša u kontekstu Uredbe REACH (poglavlje R.16, 2016.) i izvođenja PNEC-ova (predviđene koncentracije bez učinka) za različite segmente okoliša (poglavlje R.10, 2008.). Smjernice se odnose na pojedinačne tvari i ne obuhvaćaju moguća rješenja za pristupe koji bi se mogli primijeniti za složene smjese kao što su prirodne složene tvari za koje se distribucija i sudbina u okolišu mogu razlikovati za različite sastojke/skupine sastojaka u prirodnoj složenoj tvari.

U informacijama razvijenima u okviru ovog dokumenta sa smjernicama za prirodne složene tvari prepoznato je nekoliko ključnih točaka u pogledu sastava tvari koje su važne u razmatranju pristupa u pogledu karakterizacije izloženosti i u pogledu karakterizacije učinaka.

II.6.1. Pristupi procjeni rizika za prirodne složene tvari

Za jasno karakterizirane prirodne složene tvari za čije sastojke (ili analogne tvari za sastojke) i /ili blokove postoje dostupni podaci može biti prikladan pristup na osnovi razmatranja svakog sastojka posebno ili pristup procjeni na osnovi blokova (ili neka kombinacija pristupa).

Za prirodne složene tvari koje nisu dovoljno jasno karakterizirane, primjenom hibridnog pristupa (na osnovi sastojaka, blokova ili cijele tvari) može se najbolje karakterizirati rizik tvari za okoliš. Naravno, svaki materijal može predstavljati jedinstvene okolnosti, što može rezultirati pristupom koji ovisi o svakom zasebnom slučaju.

Svaku prirodnu složenu tvar potrebno je evaluirati s pomoću dostupnih podataka i alata koji su prikladni kako bi podnositelji registracije mogli razumjeti sastav materijala i znati koji su bitni podaci dostupni.

Vrijedi napomenuti da primjena aditivnog pristupa u kontekstu procjene ekotoksičnosti neće zahtijevati razmatranje sinergističkih ili antagonističkih učinaka jer se u većini slučajeva može smatrati da je riječ o pristupu u najgorem slučaju. Kako je već navedeno, prirodne složene tvari, uz rijetke iznimke, uglavnom se sastoje od terpena i seskviterpena hidrokarbona, alkohola i estera koji pokazuju narkotične načine djelovanja.

II.6.1.1. Pristup na osnovi sastojaka

Na primjer, u okviru „pristupa na osnovi sastojaka” svaki se sastojak zasebno procjenjuje procjenom opasnosti sastojka x, izloženosti sastojka x i rizika sastojka x. Rizik tvari potom se procjenjuje tako da se pretpostavlja aditivnost ili na temelju najgoreg mogućeg slučaja.

Predloženi su pristupi za utvrđivanje onih tvari u pripravku koje najviše pridonose potencijalnoj opasnosti i riziku pripravka. Razvijeni su u svrhu priopćavanja informacija o sigurnoj uporabi pripravaka daljnjim korisnicima. Pripravci su u ovom kontekstu „formulacije/pripravci” kako je definirano u Uredbi REACH. Za identifikaciju sastojaka u prirodnoj složenoj tvari na kojima bi se mogla temeljiti odgovarajuća procjena rizika za okoliš mogu biti prikladni pristupi razvijeni za utvrđivanje tvari koje potiču rizik.

Metodologija DPD+, na osnovi Direktive o opasnim pripravcima (DPD), koju je razvio CEFIC i u kojoj se glavna tvar temeljila na frazama za rizike (CEFIC, 2009. i 2010.). Ta je metodologija

unaprijeđena u metodologiju za utvrđivanje glavnog sastojka (LCID) (CEFIC, 2016.) koja se upotrebljava za određivanje primjenjivih operativnih uvjeta i mjera upravljanja rizicima za utvrđivanje informacija o sigurnoj uporabi za pripreme i može se upotrebljavati za procjenu rizika prirodne složene tvari za okoliš. Metodologija za utvrđivanje glavnog sastojka primjenjiva je samo za tvari prisutne u pripravcima koji su razvrstani kao opasni u koncentracijama koje premašuju granične koncentracije utvrđene u članku 14. stavku 2.

ECHA razvija pristup na osnovi ključnih komponenti (CCA) za procjenu ključnih sastojaka na osnovi PNEC-ova. Metodom CCA utvrdit će se tvar (ili više njih) koja određuje rizik (RDS) za pripravak procesuiranjem svih opasnih tvari s vrijednosti PNEC koje su u pripravku prisutne u koncentraciji koja premašuje najstrožu graničnu vrijednost na osnovi oznake tvari prema CLP-u.

II.6.1.2. Pristup na osnovi blokova

Pristup procjeni na osnovi blokova namijenjen je za primjenu za skupine sastojaka sa sličnim svojstvima u pogledu sudbine u okolišu i toksičnosti. Na primjer, određeno eterično ulje koje se sastoji od seskviterpena alkohola i seskviterpena hidrokarbona može se smatrati uljem koje ima dva bloka sastojaka na osnovi njihovih svojstava u pogledu topljivosti u vodi i sposobnosti adsorpcije (vidjeti također sliku 2., odjeljak II.4.1.3.3.). Može se odabrati sastojak (ili srodna struktura) koji će predstavljati svaki blok i mogu se prikupiti podaci potrebni za dovršenje procjene rizika (npr. PNEC-ovi, podaci o biorazgradivosti, adsorpciji kao što su logKow, LogKoc). Volumeni koji se procjenjuju u procjeni rizika mogu se temeljiti na tipičnom % masenog udjela svakog bloka sastojaka koji je prisutan u prirodnoj složenoj tvari.

II.6.1.3. Pristup na osnovi cijele tvari

Za prirodne složene tvari koje se sastoje od sastojaka za koje se pretpostavlja da imaju slična svojstva u pogledu utjecaja na okoliš, sudbine u okolišu i ekotoksičnosti prikladniji je pristup na osnovi cijele tvari.

Osim toga, pristup na osnovi cijele tvari može biti prikladno rješenje za složene prirodne tvari koje nisu jasno karakterizirane ili koje imaju sastojke koji imaju širok raspon fizikalno-kemijskih svojstava ili može pružiti dopunske informacije za ostale pristupe.

II.6.2. Procjena izloženosti (određivanje PEC-a)

Različiti sastojci imaju različita svojstva i stoga se različito ponašaju u okolišu. Stoga je poželjno zasebno napraviti procjenu izloženosti za svaki sastojak (ili blok homogenih sastojaka). Na primjer, eliminacijska stopa u postrojenju za biološku obradu otpadnih voda (STP-u) određuje se za svaki sastojak / blok homogenih sastojaka na osnovi informacija o biorazgradivosti svakog sastojka / bloka sastojaka. Eliminacijska stopa u STP-u potrebna je za izračun predviđenih koncentracija u okolišu za svaki sastojak / blok sastojaka. Pri izračunavanju pojedinačnog PEC-a potrebno je uzeti u obzir frakciju sastojka / bloka sastojaka u tvari. Na primjer, ako se ispušta 10 tona tvari koja sadrži 50 % određenog sastojka, ispušta se samo 5 tona tog sastojka. Za izračun distribucije svakog sastojka / bloka sastojaka u okolišu potrebni su i drugi parametri specifični za svaki sastojak / blok sastojaka, na primjer topljivost u vodi, log Kow i tlak pare. Svaki PEC povezan je s PNEC-om i omjer karakterizacije rizika (RCR) može se izračunati za svaki sastojak / blok sastojaka. Omjer

karakterizacije rizika za tvar može se izračunati kao zbroj RCR-ova za svaki sastojak / blok sastojaka.

1. sastojak (50 %): Lako biorazgradiv	→ Elimin. stopa u STP-u: 1 h^{-1} → Frakcija 1. sastoj.: 0,5	→ PEC 1	→ RCR 1	} $\text{RCR}_{\text{tvar}} =$ RCR 1 + RCR 2 + RCR 3 + RCR 4 + RCR 5
2. sastojak (30%): Inherentno biorazgradiv	→ Elimin. stopa u STP-u: 0.1 h^{-1} → Frakcija 2. sastoj.: 0,3	→ PEC 2	→ RCR 2	
3. sastojak (10%): Lako biorazgradiv	→ Elimin. stopa u STP-u: 1 h^{-1} → Frakcija 3. sastoj.: 0,1	→ PEC 3	→ RCR 3	
4. sastojak (5%): Lako biorazgradiv	→ Elimin. stopa u STP-u: 1 h^{-1} → Frakcija 4. sastoj.: 0,05	→ PEC 4	→ RCR 4	
5. sastojak (5%): Nije lako biorazgradiv	→ Elimin. stopa u STP-u: 0 h^{-1} → Frakcija 5. sastoj.: 0,05	→ PEC 5	→ RCR 5	

II.6.3. Procjena opasnosti (određivanje PNEC-a)

II.6.3.1. Pristup na osnovi blokova

Za blokove sastojaka tvari sa sličnim strukturnim i fizikalno-kemijskim svojstvima mogu se primijeniti modeli QSAR tako da se upotrebljavaju najgori scenariji (tj. najveći log Kow) ili se, ako su dostupni podaci o članovima bloka, može upotrijebiti najniža vrijednost za krajnju točku koja se odnosi na toksičnost u vodi (NOEC, EC50, LC50), pri čemu se primjenjuju odgovarajući čimbenici procjene kako bi se odredio PNEC. Oni se potom uspoređuju s njihovim odgovarajućim PEC-ovima radi određivanja ukupnog omjera karakterizacije rizika kako je prethodno navedeno.

II.6.3.2. Pristup na osnovi sastojaka

PNEC-ovi se za pojedini sastojak utvrđuju isto kao i za kvantizirane spojeve. Za sastojke se primjenjuju modeli QSAR i izmjereni podaci te se primjenjuju odgovarajući čimbenici procjene za određivanje PNEC-a. Oni se potom uspoređuju s njihovim odgovarajućim PEC-ovima radi određivanja ukupnog omjera karakterizacije rizika kako je prethodno navedeno.

II.6.3.3. Pristup na osnovi cijele tvari

Zbog složenosti procjene prirodnih složenih tvari i prirode njihove procjene koja zahtijeva zasebnu procjenu svakog slučaja, pristup na osnovi cijele tvari također može biti prikladan za procjenu PNEC-a. Taj pristup može pružiti potvrdne ili dopunske podatke ili za pristup na osnovi sastojaka ili za pristup na osnovi blokova (ili za oba pristupa). Nadalje, PNEC izveden na osnovi WAF-a može predstavljati realističniji PNEC iz okolišne perspektive. Međutim, to može ovisiti o složenosti prirodne složene tvari te o tome koliko je jasno tvar karakterizirana.

II.6.4. Zaključne napomene

Ovdje nisu pružene definitivne metodologije za procjenu rizika prirodnih složenih tvari. I regulatorna tijela i industrijski sektor ocijenili su da, zbog složenosti i karakterizacije takvih tvari, procjena rizika koje one predstavljaju može biti takva da zahtijeva zasebnu procjenu svakog slučaja. Ovdje predočena tri različita pristupa (i razne kombinacije tih pristupa) mogu imati za rezultat nekoliko različitih PEC-ova i PNEC-ova. Podnositelj registracije mora pružiti

obrazloženje kojim obrazlaže prikladnost svojih odluka u pogledu izvođenja prijavljenog PEC-a i PNEC-a i razloge zašto su oni dovoljno konzervativni.

II.7. Ekonomska razmatranja

Uz registracijske pristojbe, priprema dosjea i podataka koji se zahtijevaju sukladno s Uredbom REACH zahtijeva financijske izdatke koji su u nekim slučajevima, osobito za mala i srednja poduzeća te vrlo mala poduzeća, takvi da si ih ona ne mogu priuštiti.

Kako bi se svim potencijalnim podnositeljima registracije pomoglo u usklađivanju sa zahtjevima iz Uredbe REACH, na europskoj je razini poduzeto nekoliko inicijativa, a na nacionalnim ili regionalnim razinama mogu se razmotriti dodatne inicijative.

II.7.1. Europske inicijative

Europska komisija donijela novu provedbenu uredbu u skladu s Uredbom REACH kako bi se objasnile odredbe o zajedničkom podnošenju podataka i razmjeni podataka u kontekstu nadolazećeg roka za registraciju 2018., što je objavljeno u Službenom listu 6. siječnja 2016.

U novim pravilima, koja se primjenjuju od 26. siječnja 2016., posebno se navodi što znači „pravedno, transparentno i nediskriminacijski” u kontekstu **podjele troškova podataka** sukladno s Uredbom REACH. U Uredbi su utvrđena pravila kojima se jamči da se potencijalnim podnositeljima registracije koji se priključuju Forumu za razmjenu informacija o tvari (SIEF) osigurava pravo na traženje raščlambe studije i administrativnih troškova na osnovi kojih se utvrđuje cijena za zajedničku registraciju. Podnositelji registracije obvezni su dijeliti samo one troškove koji se odnose na podatke koje oni moraju podnijeti Agenciji. Ne moraju plaćati podatke koji premašuju zahtjeve za njihov količinski raspon. Praktični savjeti dostupni su na ECHA-inoj internetskoj stranici.

Ojačani su i zahtjevi u pogledu obveze da svi podnositelji registracije iste tvari moraju dostaviti zajednički podnesak (**jedna tvar, jedna registracija**) kako bi se izbjeglo udvostručavanje ispitivanja i zajamčilo da se troškovi registracije dijele na odgovarajući način. ECHA će imati snažniju ulogu u nastojanjima da poduzeća podnose zajedničku registraciju u slučaju kada postoji više podnositelja registracije za istu tvar. Od 26. siječnja sustav REACH-IT više ne omogućuje registracije izvan okvira zajedničkih podnesaka. Povezani dokumenti sa smjernicama i drugi potporni materijali ažurirat će se kako bi odražavali promjene.

II.7.2. Nacionalne i regionalne inicijative

U skladu s Uredbom REACH, države članice uspostavile su **nacionalne službe za pomoć** koje pružaju usluge na lokalnim jezicima i koje dobro poznaju prilike na nacionalnoj razini.

Potpore je moguće dobiti i putem nadležnih tijela. Takav je slučaj zabilježen u Francuskoj, gdje je uspostavljen međuministarski odbor. Taj je odbor namijenjen za olakšavanje tumačenja i primjene europskih propisa za prirodne složene tvari (u ovom slučaju za eterična ulja).

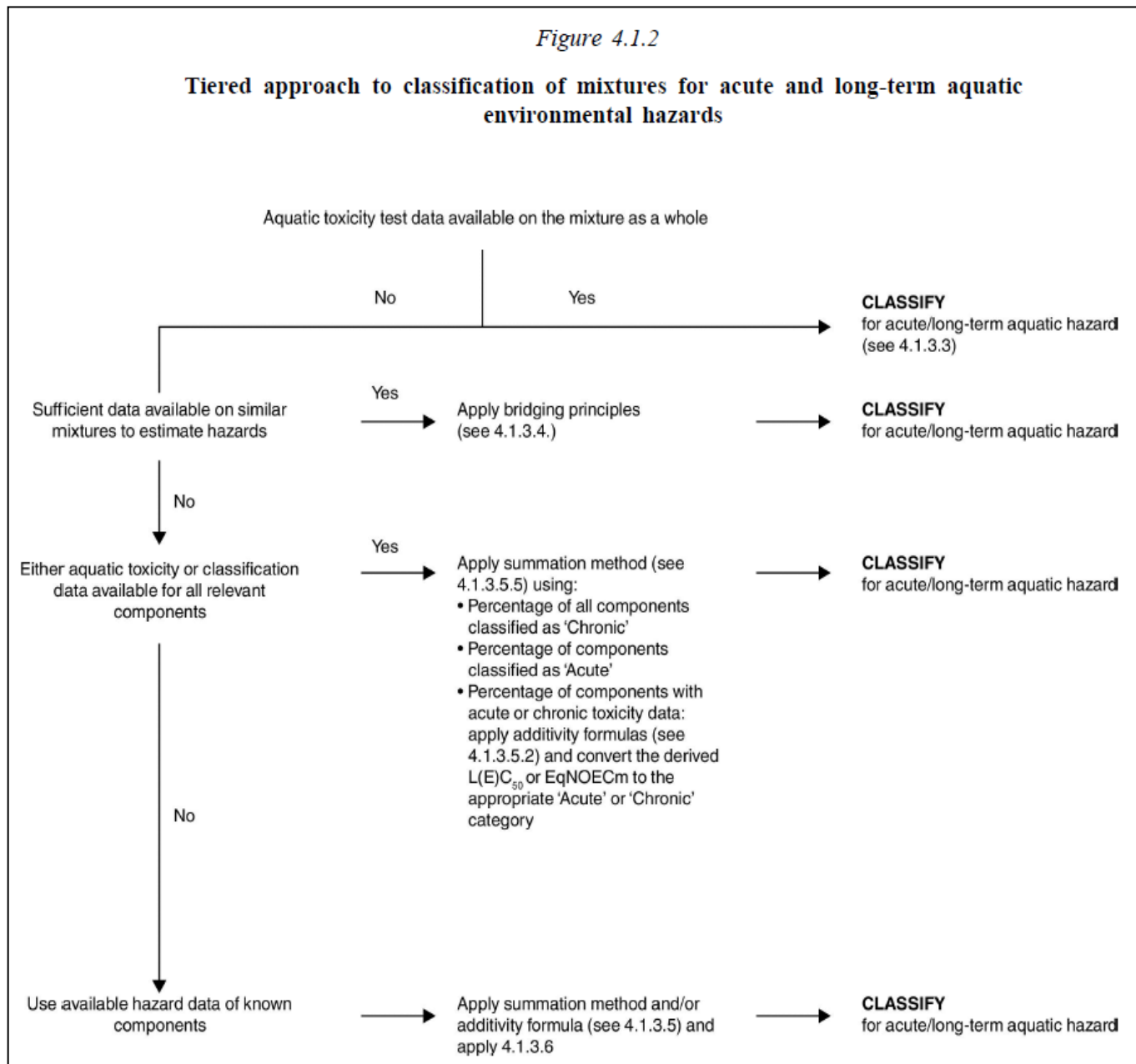
Na nacionalnim i regionalnim razinama mogu se razmotriti određeni oblici financijske potpore, pod uvjetom da su u skladu s europskim pravilima o konkurentnosti. Nacionalna i regionalna tijela mogu financijski poduprijeti određeno poduzeće uz pružanje potpore u

iznosu do 200 000 EUR u razdoblju od tri godine ako se poštuju uvjeti Uredbe Komisije o *de minimis* potpori²².

²² Uredba Komisije (EU) br. 1407/2013 od 18. prosinca 2013. o primjeni članaka 107. i 108. Ugovora u funkcioniranju Europske unije na *de minimis* potpore. SL L 352 str. 1., 24.12.2013.

Dodaci

Dodatak 1. – Dvostrani pristup razvrstavanju tvari i pripravaka



Dodatak 2. – Kriteriji za određivanje tvari sa svojstvima PBT i vPvB

Svojstvo	Kriteriji za određivanje PBT svojstava	Kriteriji za određivanje vPvB svojstava
Postojanost	Tvar ispunjava kriterij postojanosti (P) u bilo kojoj od sljedećih situacija: (a) vrijeme poluraspada u morskoj vodi dulje je od 60 dana; (b) vrijeme poluraspada u slatkoj vodi i estuarijskoj vodi dulje je od 40 dana; (c) vrijeme poluraspada u morskom sedimentu dulje je od 180 dana; (d) vrijeme poluraspada u slatkovodnom ili estuarijskom sedimentu dulje je od 120 dana; (e) vrijeme poluraspada u tlu dulje je od 120 dana.	Tvar ispunjava kriterij „vrlo postojana“ (vP) u bilo kojoj od sljedećih situacija: (a) vrijeme poluraspada u morskoj, slatkoj ili estuarijskoj vodi dulje je od 60 dana; (b) vrijeme poluraspada u morskom, slatkovodnom ili estuarijskom sedimentu dulje je od 180 dana; (c) vrijeme poluraspada u tlu dulje je od 180 dana.
Bioakumulacija	Tvar ispunjava kriterij bioakumulacije (B) ako je faktor biokoncentracije (BCF) u vodenim vrstama viši od 2 000.	Tvar ispunjava kriterij „vrlo bioakumulativna“ (vB) ako je faktor biokoncentracije u vodenim vrstama viši od 5 000.
Toksičnost*	Tvar ispunjava kriterij otrovnosti (T) u bilo kojoj od sljedećih situacija: (a) koncentracija bez zapaženog učinka (no-observed effect concentration – NOEC) ili EC10 za morske i slatkovodne organizme manja je od 0,01 mg/l; (b) tvar ispunjava kriterije za razvrstavanje kao karcinogena (kategorija 1.A ili 1.B), mutagena za spolne stanice (kategorija 1.A ili 1.B) ili reproduktivno toksična (kategorija 1.A, 1.B ili 2.) u skladu s Uredbom (EZ) br. 1272/2008; (c) postoje drugi dokazi kronične otrovnosti na temelju toga što tvar ispunjava kriterije za razvrstavanje kao otrovna za specifičan ciljni organ nakon ponovnog izlaganja (STOT RE kategorija 1. ili 2.) u skladu s Uredbom (EZ) br. 1272/2008.	-

*EC10 ima prednost u odnosu na NOEC (vidjeti dodatno objašnjenje u odjeljku [R.11.4.1.3](#)). Za usporedbu s kriterijima za utvrđivanje toksičnosti u vodi mogu se upotrebljavati samo podatci o dugoročnoj/kroničnoj toksičnosti u vodi.

Dodatak 3. – Pregled postupka procjene svojstava PBT/vPvB

Informacije za pretraživanje i procjenu za potrebe procjene svojstava PBT/vPvB

Odjeljak 3.1. Priloga XIII. – Informacije za pretraživanje

Sljedeće informacije uzimaju se u obzir za pretraživanje svojstava P, vP, B, vB i T u slučajevima iz drugog stavka odjeljka 2.1., a mogu se uzeti u obzir za pretraživanje svojstava P, vP, B, vB i T u kontekstu odjeljka 2.2.

3.1.1. Indikacije svojstava P i vP

- (a) rezultati ispitivanja lake biorazgradivosti u skladu s odjeljkom 9.2.1.1. Priloga VII.;*
- (b) rezultati drugih ispitivanja namijenjenih za pretraživanje (npr. ispitivanje lake biorazgradivosti, ispitivanja inherentne biorazgradivosti);*
- (c) rezultati dobiveni iz biorazgradnje modela (Q)SAR u skladu s odjeljkom 1.3. Priloga XI.;*
- (d) druge informacije pod uvjetom da se njihova prikladnost i pouzdanost može opravdano dokazati.*

3.1.2. Indikacije svojstava B i vB

- (a) koeficijent raspodjele oktanol/voda utvrđen u skladu s odjeljkom 7.8. Priloga VII. ili procijenjen modelima (Q)SAR u skladu s odjeljkom 1.3. Priloga XI.;*
- (b) druge informacije pod uvjetom da se njihova prikladnost i pouzdanost može opravdano dokazati.*

3.1.3. Indikacije svojstava T

- (a) kratkoročna toksičnost u vodi u skladu s odjeljkom 9.1. Priloga VII. i odjeljkom 9.1.3. Priloga VIII.;*
- (b) druge informacije pod uvjetom da se njihova prikladnost i pouzdanost može opravdano dokazati*

Prilog I.3.2. Informacije za procjenu

Sljedeće informacije uzimaju se u obzir za procjenu svojstava P, vP, B, vB i T, pri čemu se koristi pristup na temelju težine dokaza.

3.2.1. Procjena svojstava P ili vP

- (a) rezultati simulacijskog ispitivanja razgradnje u površinskoj vodi;*
- (b) rezultati simulacijskog ispitivanja razgradnje u tlu;*
- (c) rezultati simulacijskog ispitivanja razgradnje u sedimentu;*
- (d) druge informacije, kao što je informacija iz terenskih studija ili studija praćenja, pod uvjetom da se njihova prikladnost i pouzdanost može opravdano dokazati.*

3.2.2. Procjena svojstava B ili vB

- (a) rezultati studija biokoncentracije ili bioakumulacije u vodenim vrstama;*
- (b) druge informacije o bioakumulacijskom potencijalu, pod uvjetom da se njihova prikladnost i pouzdanost može opravdano dokazati, kao što su:*

— rezultati studije o bioakumulaciji u kopnenim vrstama,

— podaci iz znanstvene analize ljudskih tjelesnih tekućina ili tkiva, kao što su krv, mlijeko ili mast,

— otkrivanje povišenih razina u živim organizmima, posebno u ugroženih vrsta ili ranjivih populacija, u usporedbi s razinama u okolišu koji ih okružuje;

— rezultati studije o kroničnoj toksičnosti za životinje;

— procjena toksikokinetičkog ponašanja tvari;

(c) informacije o sposobnosti tvari za biomagnifikaciju u prehrambenom lancu, po mogućnosti izraženoj faktorima biomagnifikacije ili faktorima trofične magnifikacije.

3.2.3. Procjena svojstava T

(a) rezultati ispitivanja toksičnosti nakon dugoročnog izlaganja na beskralježnjacima kako je određeno u odjeljku 9.1.5. Priloga IX.;

(b) rezultati ispitivanja toksičnosti nakon dugoročnog izlaganja na ribama kako je određeno u odjeljku 9.1.6. Priloga IX.;

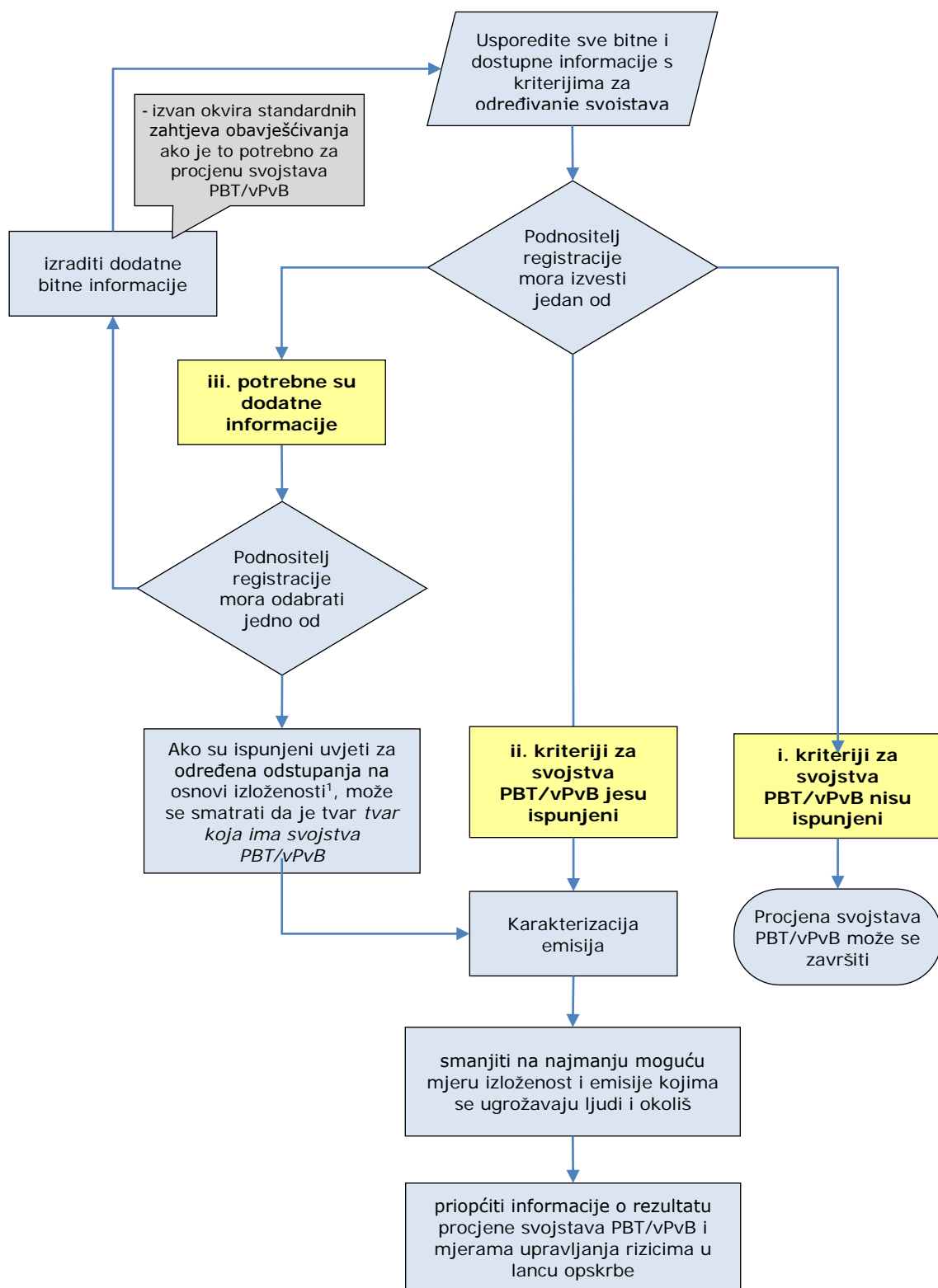
(c) rezultati studije inhibicije rasta vodenog bilja kako je određeno u odjeljku 9.1.2. Priloga VII.;

(d) tvar ispunjava kriterije za razvrstavanje kao karcinogena u kategoriju 1.A ili 1.B (dodijeljeni znakovi opasnosti: H350 ili H350i), mutagena za spolne stanice u kategoriju 1.A ili 1.B (dodijeljeni znak opasnosti: H340), reproduktivno toksična u kategoriju 1.A, 1.B i/ili 2. (dodijeljeni znakovi opasnosti: H360, H360F, H360D, H360FD, H360Fd, H360fD, H361, H361f, H361d ili H361fd), otrovna za specifičan ciljni organ nakon ponovljene doze u kategoriju 1. ili 2. (dodijeljeni znak opasnosti: H372 ili H373), u skladu s Uredbom (EZ) br. 1272/2008;

(e) rezultati ispitivanja otrovnosti nakon dugoročnog izlaganja ili reproduktivne otrovnosti za ptice kako je određeno u odjeljku 9.6.1. Priloga X.;

(f) druge informacije pod uvjetom da se njihova prikladnost i pouzdanost može opravdano dokazati.

Poglavlje R.11: Procjena svojstava PBT/vPvB



¹ Upućujemo na uvjete kako se navodi u odjeljku 3.2. točki (b) ili točki (c) Priloga XI. Uredbi REACH.

² To obično nije primjenjivo ako su dostupne samo informacije za pretraživanje.

Slika R.11—1: Pregled postupka procjene svojstava PBT/vPvB za podnositelja registracije.

U ovom postupku moraju biti obuhvaćeni i relevantni sastojci, nečistoće, dodaci te proizvodi razgradnje/pretvorbe.

Dodatak 4. – Opisni popis sastojaka prisutnih u prirodnim složenim tvarima koje se upotrebljavaju u mirisima

Prilagođeno na osnovi Dodatka 2. Protokola o prirodnim složenim tvarima, 2009. Sastojci uključeni u popis prisutni su u koncentraciji > 1 % u prirodnim složenim tvarima koje su EFEO i IFRA identificirali 2008. kao tvari za koje je potrebna registracija sukladno s Uredbom REACH

Podobljeni sastojci također su dostupni kao pojedinačni sastojci mirisa i registriraju se u skladu s Uredbom REACH

CAS	EC broj	Naziv
98-86-2	202-708-7	Acetofenon
		Acifilen
1195-32-0		Alfa-para-Dimetilstiren
4180-23-8	224-052-0	Trans-anetol
		Aromadandren
65-85-0	200-618-2	Benzojeva kiselina
140-11-4	205-399-7	Benzil-acetat
120-51-4	204-402-9	Benzil-benzoat
118-58-1	204-262-9	Benzil-salicilat
17699-05-7	241-702-9	Alfa-bergamoten
495-61-4		Beta-bisabolen
507-70-0	208-080-0	Borneol laevo
5655-61-8	227-101-4	Bornil acetat laevo
		Beta-burbonen
		Bulnesen
22451-73-6		Bulnesol
483-76-1		Delta-kadinen
		Alfa-kalakoren
79-92-5	201-234-8	Kamfen
76-22-2	200-945-0	Kamfor
13466-78-9	236-719-3	Delta-3-karen
6485-40-1	229-352-5	Karvon I
87-44-5	201-746-1	Beta-kariofilen
1139-30-6	214-519-7	Kariofilen epoksid
469-61-4	207-418-4	Alfa-cedren
546-28-1	208-898-8	Beta-cedren
77-53-2	201-035-6	Cedrol
470-82-6	207-431-5	Cineole 1,8
5392-40-5	226-394-6	Citral (Neral +geranial)

CAS	EC broj	Naziv
103-54-8	203-121-9	Cinamil-acetat
106-23-0	203-376-6	Citronelal
7540-51-4	231-415-7	Citronelol- I
105-85-1	203-338-9	Citronelil-format
		Koniferil-etil-eter-trans
		Alfa-kopaen
122-03-2	204-516-9	Kuminik aldehid
16982-00-6	241-061-5	Kuparen
5989-27-5	227-813-5	d-limonen
5524-05-0	226-872-4	Dihidrokarvon
33880-83-0	251-713-0	Beta-elemen
		Elemicin
639-99-6	211-360-5	Elemol
1209-71-8		Epi-gama-eudesmol
140-67-0	205-427-8	Estragol (metil-kavikol)
97-53-0	202-589-1	Eugenol
93-28-7	202-235-6	Eugenil-acetat
502-61-4	207-948-6	Trans-alfa-farnesen
4602-84-0	225-004-1	Farnesol (E)-(E)
29548-30-9	249-689-1	Farnesil-acetat (E)-(E)
		Trans-foenikulin
106-24-1	203-377-1	Geraniol
105-87-3	203-341-5	Geranil-acetat
106-29-6	203-381-3	Geranil-butirat
105-86-2	203-339-4	Geranil format
7785-33-3	232-078-9	Geranil tigmat
		Germakren D
		Guaiadien-6-9
		Alfa-guaien
6753-98-6	229-816-7	Alfa-humulen
489-86-1	207-702-8	Guaiol
491-07-6	207-727-4	Izomenton
89-79-2	201-940-6	Izopulegol
		Izovalencenol
		Khusimol
58461-27-1	261-264-2	Lavandulol

CAS	EC broj	Naziv
25905-14-0	247-327-7	Lavandulil-acetat
21747-46-6	244-565-3	Leden (viridifloren)
		Ledol
78-70-6	201-134-4	Linalol
115-95-7	204-116-4	Linalil-acetat
494-90-6	207-795-5	Mentofuran
2216-51-5	218-690-9	Mentol-aevo
10458-14-7	233-944-9	Menton
2623-23-6	220-076-0	Mentil-acetat
93-58-3	202-259-7	Metil-benzoat
409-02-9	206-990-2	Metil-heptenon
93-16-3	202-224-6	Metil-izoeugenol
		Muurolol T
123-35-3	204-622-5	Beta-mircen
607-91-0	210-149-6	Miristicin
515-00-4	208-193-5	Mirtenol
20747-49-3		Neomentol
13877-91-3	237-641-2	Beta-ocimen (cis + tr.)
589-98-0	209-667-4	Oktanol-3
106-68-3	203-423-0	Oktanon-3
104-93-8	203-253-7	Para-kresol-metil-eter
99-87-6	202-796-7	Para-cimen
		Paramentadienal-1,3,7
		Paramentadienal-1,4,7
		Alfa-pačulen
514-51-2	208-182-5	Beta-pačulen
		Gama-pačulen
5986-55-0	227-807-2	Pačuli-alkohol
23963-70-4		Felandral
55719-85-2	259-774-5	Feniletil-tiglat
80-56-8	201-291-9	Alfa-pinen
127-91-3	204-872-5	Beta-pinen
547-61-5	208-927-4	Trans-pinokarveol
89-81-6	201-942-7	Piperiton
		Pogostol
		Pogoston

CAS	EC broj	Naziv
1191-16-8	214-730-4	Prenil-acetat
15932-80-6	240-070-1	Pulegon
3033-23-6 16409-43-1	221-217-9 240-457-5	Ružini oksidi
3387-41-5	222-212-4	Sabinen
17699-16-0 15537-55-0	241-703-4 239-584-9	Sabinen-hidrat (cis i trans)
94-59-7	202-345-4	Safrol
		Santen
		Sejšelen
99-86-5	202-795-1	Alfa-terpinen
99-85-4	202-794-6	Gama-terpinen
562-74-3	209-235-5	Terpinen-1- ol-4
98-55-5	202-680-6	Alfa-terpineol
586-62-9	209-578-0	Terpinolen
2867-05-2	220-686-7	Alfa-tujon
470-40-6	207-426-8	Tujopsen (vidren)
508-32-7	208-083-7	Triciklen
2408-37-9	219-309-9	Trimetil-2,2,6 cikloheksanon
121-33-5	204-465-2	Vanilin
		Vanilil-metil-keton
473-67-6	207-470-8	Verbenol
		Beta-vetivenen
15764-04-2	239-855-1	Alfa-vetivon
18444-79-6		Beta-vetivon
552-02-3	209-003-3	Viridiflorol
		Vidrol
16203-25-1	240-332-5	Benzojeva kiselina

Dodatak 5. – IFRA-in priručnik o označivanju

Takozvani priručnik o označivanju IFRA-e/IOFI-ja dokument je koji su IFRA i IOFI²³ zajednički objavili, a koji sadrži informacije o razvrstavanju i označivanju za tvari koje se upotrebljavaju u industriji mirisa i aroma.

Informacije u tom priručniku namijenjene su za pružanje smjernica poduzećima koja nastoje postići usklađeno razvrstavanje i označivanje prema opasnostima za tvari koje se upotrebljavaju u industriji mirisa i aroma.

Štoviše, priručnik o označivanju služi kao sredstvo za jamčenje istog pristupa tijekom postupka razvrstavanja u industriji mirisa i aroma te kao referencija za dopunske konvencije i stručno tumačenje za određene tvari. Cilj je takva djelovanja osigurati jedinstveni globalni sustav razvrstavanja svih materijala koji se upotrebljavaju u industriji mirisa i aroma kako bi se s vremenom izbjegle regionalne razlike u globalnom uvođenju standarda GHS-a.

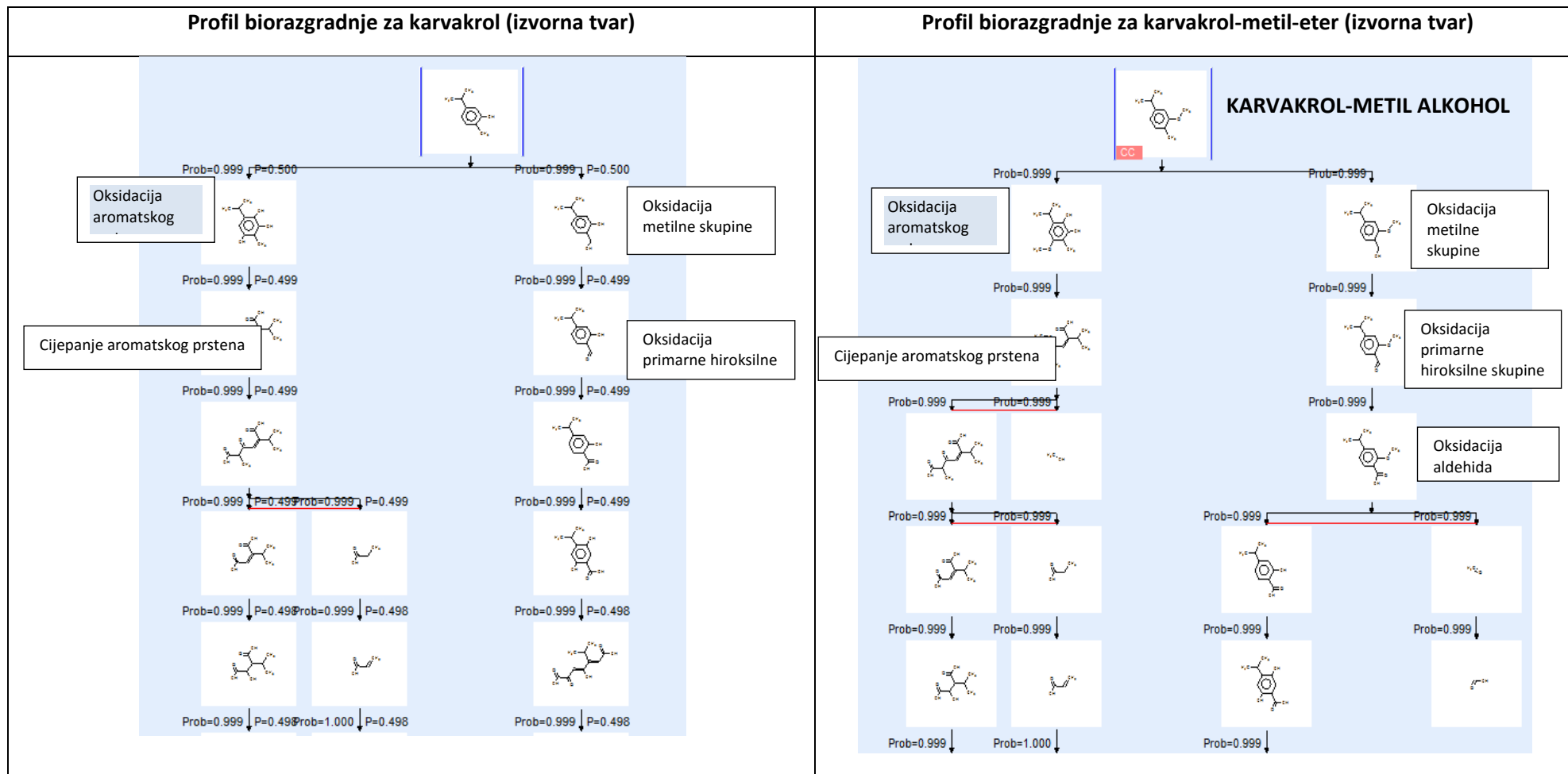
Priručnik je priredila radna skupina IFRA-e/IOFI-ja za GHS, u kojoj su zastupljeni ljudi iz cijelog svijeta, uključujući iz Brazila, Europe, SAD-a i Japana. Ta radna skupina procjenjuje poznate informacije o opasnosti tvari koje se upotrebljavaju u industriji mirisa i aroma, predlaže razvrstavanja prema opasnosti i priprema priručnik o označivanju na godišnjoj osnovi.

Radnu skupinu čine predstavnici industrije koji su, kao skupina, nadležni za pružanje razvrstavanja na osnovi svojih profesionalnih stručnih znanja. U priručnik o označivanju uključene su tvari koje je potrebno razvrstati kao opasne, kao i tvari koje nije moguće razvrstati na temelju postojećih znanja.

²³ Međunarodna organizacija industrije aroma

Dodatak 6. – Tablice transformacije koje predlaže OASIS Catalog v5.11.17 Kinetic 301F v.13.v.16 za izvornu (karvakrol) i ciljnu tvar (karvakrol-metil-eter)

Metabolički putovi pokazuju da te dvije tvari imaju iste kataboličke reakcije, pri čemu je vjerojatnost pojavnosti svake reakcije 0,99. U nastavku je prikaz primjera predviđenog puta biorazgradnje s pomoću simulatora metabolizma u modelu CATALOGIC, koji je razvijen na osnovi poznatih i objavljenih biotransformacijskih reakcija. Za svaku se reakciju upućuje na model, a druge reakcije biorazgradnje nalaze se na adresi <http://eawag-bbd.ethz.ch/>.



Referencije

1. Adams T., Salvito D. (2007.). Approaches to Chemical Categorization: An Illustrative Example of Approaches Used by the Fragrance Industry September 2006 in A Compendium of Case Studies that helped to shape the REACH Guidance on Chemical Categories and Read Across Edited by Andrew Worth and Grace Patlewicz. Zajednički istraživački središnji institut u okviru Opće uprave Europske komisije (IHCP)

 2. Alvarez, F., Shaul, G., Radha Krishna, E., Perrin, D. & Rahman, M. (1999.). Fate of terpene compounds in activated sludge wastewater treatment systems. *Journal of the Air & Waste Management Assoc.*, 49:6, 734. – 739., DOI:10.1080/10473289.1999.10463838

 3. Betton, CI (1997.). Oils and Hydrocarbons. *Handbook of Ecotoxicology*. Chapter 10 .Ed. P.Calow. Blackwell Science. pp 708. – 749.

 4. Bonnomet Vincent (2015.). " How to assess NCS (Natural Complex Substances) under REACH?" – *ECHA meeting with The Essential Oils Industry (28 August 2015)*

 5. CEFIC (2009.). REACH: Scenariji izloženosti za pripreme. Metodologija za identifikaciju tvari koje predstavljaju dominantan rizik za zdravlje ljudi i/ili okoliš i razloga za mjere upravljanja rizicima

 6. CEFIC (2010.). Praktični vodič o informacijama o procjeni izloženosti i komunikaciji u lancima opskrbe u skladu s Uredbom REACH, dio III.: Pripravci u skladu s Uredbom REACH
<http://www.cefic.org/Documents/IndustrySupport/REACH Practical Guide Part III Mixtures FINAL CEFIC.pdf>

 7. CEFIC (2016.). Praktični vodič o informacijama o sigurnoj uporabi za pripravke u skladu s Uredbom REACH. <http://www.cefic.org/Documents/IndustrySupport/REACH-Implementation/Guidance-and-Tools/REACH-Practical-Guide-on-Safe-Use-Information-for-Mixtures-under-REACH-The-LCID-Methodology.pdf>

 8. CLP (2013.). Smjernice o primjeni kriterija Uredbe CLP. Inačica 4. (stranice 515., 551., 552.)

 9. Devon, T. K., Scott, A. I. (1972.). *Handbook of Naturally Occurring Compounds, Volume II, Terpenes*. Academic Press, Inc. New York and London.

 10. Dimitrov SD, Dimitrova NC, Walker JD, Veith GD, Mekenyan O (2003.). Bioconcentration potential predictions based on molecular attributes – An early warning approach for chemicals found in humans, birds and fish and wildlife. *QSAR Comb Sci* 22: 58. – 68.

 11. ECHA (2008.). Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.6: Modeli (Q)SAR i grupiranje kemikalija.

 12. ECHA (2008.), Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.10: Karakterizacija odgovora na dozu [koncentraciju] za okoliš
-

13. ECHA (2012.). Praktični vodič 6: Kako izvještavati o analogiji i kategorijama
14. ECHA (2014.) Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.7b: Smjernice o pojedinim krajnjim točkama
15. ECHA (2014.) Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.7c: Smjernice o pojedinim krajnjim točkama
16. ECHA (2015.). Okvir za ocjenu analogijskog pristupa (RAAF), svibanj 2015.
17. ECHA (2016.). Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti, poglavlje R.16: Procjena izloženosti okoliša, inačica 3.0.
18. ECHA (2016.). Smjernice o zahtjevima obavješćivanja i procjeni kemijske sigurnosti – poglavlje R7b: pojedine krajnje točke, R7.8. Toksičnost u vodi
19. EFEO/IFRA (2009.). Protokol za registraciju prirodnih složenih tvari sukladno Uredbi REACH (2. revizija, 7. siječnja 2009.)
20. EPA (2012.). Program ekološkog odnosa strukture i aktivnosti (ECOSAR). *Methodology Document v a.a.*, dostupno na adresi <http://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-program-ecosar-methodology-document>
21. Fraga B. M. (2013.). *Natural Product Reports*, e.g. 2013., 30, 1226, DOI: 10.1039/c3np70047j.
22. Način rada radne skupine IFRA-e/IOFI-ja za GHS
23. Jenner, K.J., Kreutzer, G., Racine, P. (2011.). Persistency Assessment and Aerobic Biodegradation of Selected Cyclic Sesquiterpenes Present in Essential Oils. *Environ Toxicol Chem*, 30(5), 1096. – 1108.
24. Marmulla, R. and Harder, J. (2014.). Microbial monoterpene transformations – a review. *Frontiers in Microbiology* 5, 1. – 14. Doi: 10.3389/fmicb.2014.00346
25. Mikami, Y. (1988.). Microbial conversion of terpenoids, *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 5, 271. – 320.
26. Nichols JW, Bonnell M, Dimitrov SD, Escher BI, Han X, Kramer NI. (2009.). Bioaccumulation Assessment Using Predictive Approaches. *Integrated Environmental Assessment and Management – Volume 5, Issue 4, pages 577. – 597., October 2009.*
27. OECD (2000.). Dokument sa smjernicama o ispitivanju toksičnosti problematičnih tvari i pripravaka. Serija OECD-a o ispitivanju i procjeni, broj 23. ENV/JM/MOMO(200)6. pp.53.
28. OECD (2006.). Smjernice OECD-a o ispitivanju kemikalija; revidirani uvod u smjernice OECD-a o ispitivanju kemikalija, odjeljak 3., dio I.: Načela i strategije u vezi s ispitivanjem razgradnje organskih kemikalija
29. OECD (2007.). Izvješće o regulatornim uporabama i primjenama modela (Q)SAR

((kvantitativni) odnosi strukture i aktivnosti) u procjeni novih i postojećih kemikalija u zemljama članicama OECD-a. ENV/JM/MONO(2006)25

30. OECD (2012.). Smjernice OECD-a o ispitivanju kemikalija; Bioakumulativnost u riba: izloženost u vodi i prehrani.
-
31. OECD (2013.). Alati QSAR; Korisnički priručnik; Strategije za grupiranje kemikalija radi nadopune podataka koji nedostaju u svrhu procjene krajnjih točaka koje se odnose na akutnu toksičnost u vodi, inačica 1.1.
-
32. OECD (2015.). Temeljna i vodeća načela za analizu kemijske karcinogenosti s pomoću modela (Q)SAR uz mehanistička razmatranja. ENV/JM/MONO(2015)46
-
33. Roberts J. S., Terpenoids and Steroids. Specialist Periodical Reports, e.g. Vol 10, 1981., DOI: 10.1039/9781847557094.
-



E.F.E.O.

European Federation of Essential oils

Europski savez za eterična ulja – EFEO
Sonninstraße 28, 20097 Hamburg/Njemačka
Tel.: ++49-40 23 60 16 34
Telefaks: ++49-40 23 60 16 10/11
E-pošta: efeo@wga-hh.de
www.efeo-org.org



Međunarodno udruženje za mirise
Rue du Marché 9, 1204 Ženeva, Švicarska
Tel.: +41 22 780 91 11
Telefaks: +41 22 431 88 06
www.ifraorg.org