
EFEO/IFRA

Orientamenti sulla valutazione ambientale delle sostanze naturali complesse (NCS)



E.F.E.O.

European Federation of Essential oils

Federazione europea degli oli essenziali (European Federation of Essential Oils) - EFEO

Sonninstraße 28, 20097 Amburgo/Germania

Tel.: +49 -40 23 60 16 34

Fax: +49-40 23 60 16 10/11

E-mail: efeo@wga-hh.de

www.efeo-org.org



Associazione internazionale dei produttori di profumi (International Fragrance Association)

Rue du Marché 9, 1204 Ginevra, Svizzera

Tel.: +41 22 780 91 11

Fax: +41 22 431 88 06

www.ifraorg.org

SOMMARIO

PARTE I. INTRODUZIONE E CONTESTO 1

I.1. Introduzione	1
I.2. Contesto normativo	3
I.2.1. Considerazioni generali	3
I.2.2. Identificazione delle NCS	3
I.2.3. Prescrizioni in materia di informazione del regolamento REACH	4
I.2.3.1. Prescrizioni in materia di informazione standard	5
I.2.3.2. Informazioni standard sul destino ambientale ed ecotossicologico.....	5
I.2.3.3. Valutazione della sicurezza chimica (per sostanze > 10 t/a).....	6
I.2.3.4. Alternative alla sperimentazione	6
I.2.3.5. Orientamenti pratici	7
I.3. Valutazione dei pericoli ambientali.....	7
I.3.1. Classificazione ed etichettatura.....	8
I.3.1.1. «Componenti rilevanti» ai fini della classificazione	8
I.3.1.2. Identificazione e valutazione dei dati pertinenti disponibili.....	9
I.3.1.3. Specifiche di sostanze multi-componente e UVCB ai fini della classificazione	9
I.3.1.4. Approcci di classificazione per NCS.....	10
I.3.2. Valutazione PBT/vPvB.....	10
I.3.2.1. Criteri per identificare sostanze PBT e vPvB	11
I.3.2.2. Possibile esito della valutazione PBT	11
I.3.2.3. Componenti rilevanti ai fini della valutazione PBT	12
I.3.2.4. Eventuale necessità di generare dati aggiuntivi	13
I.3.2.5. Terminologia	13
I.3.2.6. Specificità per UVCB e NCS nella valutazione PBT/vPvB.....	14
I.3.2.6.1. «Componenti rilevanti» per la valutazione PBT di NCS	14
I.3.2.6.2. Identificazione di «componenti rilevanti» in sostanze multi-componente e UVCB	14
I.3.2.6.3. Criteri di identificazione e valutazione PBT	16
I.4. Approcci di valutazione per UVCB.....	16
I.5. Derivazione PNEC e caratterizzazione dei rischi	17

PARTE II. APPROCCI DI VALUTAZIONE AMBIENTALE PER NCS 19

II.1. Caratterizzazione di NCS e considerazioni specifiche	19
II.2. Approcci per la valutazione di NCS.....	20
II.2.1. Approcci di valutazione e strategie per NCS	20
II.2.1.1. L'«approccio per componenti noti».....	21
II.2.1.2. L'«approccio per blocchi» (o «profilazione in frazioni»).....	22
II.2.1.3. L'approccio per «sostanza intera»	23
II.2.2. Metodi per l'assemblaggio di blocchi di componenti di NCS	24
II.3. Classificazione ed etichettatura	27
II.3.1. Classificazione basata su calcoli utilizzando dati su componenti rilevanti o blocco di componenti ..	27
II.3.1.1. Principio	27
II.3.1.2. Classificazione dei componenti.....	28
II.3.2. Classificazione derivata dall'uso di dati sulla NCS stessa	35
II.3.2.1. Principio	35

II.3.2.1.1.	Per la classificazione di pericolo acuto (a breve termine)	35
II.3.2.1.2.	Per la classificazione di pericolo a lungo termine.....	36
II.4.	Generazione di dati per la valutazione ambientale	37
II.4.1.	Prescrizioni in materia di informazione ai sensi dell'allegato VII e VIII del regolamento REACH.....	37
II.4.1.1.	L'approccio per componenti/«blocchi di componenti».....	37
II.4.1.1.1.	Tossicità per l'ambiente acquatico.....	37
II.4.1.1.2.	Biodegradazione	39
II.4.1.2.	L'approccio per sostanza intera (sperimentazione sulla NCS stessa)	40
II.4.1.2.1.	Tossicità per l'ambiente acquatico.....	40
II.4.1.2.1.1.	Principio e metodologia WAF.....	40
II.4.1.2.2.	Biodegradazione	42
II.4.1.2.3.	Bioaccumulo	43
II.4.1.3.	Generazione di dati per altri «endpoint» rilevanti	44
II.4.1.3.1.	Inibizione respiratoria su fanghi attivi	44
II.4.1.3.2.	Degradazione abiotica (idrolisi)	44
II.4.1.3.3.	Screening di adsorbimento/desorbimento	44
II.4.2.	Generazione di dati attraverso metodi non sperimentali ((Q)SAR, read-across).....	45
II.4.2.1.	(Q)SAR.....	46
II.4.2.2.	Read-across.....	50
II.4.2.2.1.	Approccio per componenti.....	51
II.4.2.2.2.	Approccio per sostanza intera	54
II.5.	Valutazione di persistenza, bioaccumulo e tossicità (PBT)	56
II.5.1.	Requisiti generali.....	56
II.5.2.	Prima fase: screening	56
II.5.2.1.	Persistenza	57
II.5.2.2.	Bioaccumulo	57
II.5.2.3.	Tossicità	57
II.5.3.	Metodologia di secondo livello	58
II.5.3.1.	Persistenza	58
II.5.3.2.	Bioaccumulo	58
II.5.3.3.	Tossicità	58
II.5.4.	Sviluppi in corso	59
II.6.	Valutazione dei rischi	59
II.6.1.	Approcci di valutazione del rischio per NCS.....	60
II.6.1.1.	Approccio per componenti	60
II.6.1.2.	L'approccio per blocchi	61
II.6.1.3.	L'approccio per sostanza intera	61
II.6.2.	Valutazione dell'esposizione (determinazione PEC)	61
II.6.3.	Valutazione dei pericoli (determinazione PNEC).....	62
II.6.3.1.	Approccio per blocchi	62
II.6.3.2.	Approccio per componenti	62
II.6.3.3.	Approccio per sostanza intera	62
II.6.4.	Osservazioni conclusive.....	62
II.7.	Considerazioni economiche	63
II.7.1.	Iniziative dell'UE.....	63
II.7.2.	Iniziative nazionali e regionali	63

Panoramica sulle prescrizioni dei regolamenti REACH e CLP per la valutazione ambientale di NCS

<1 t	≥ 1 t			
Classificazione ed etichettatura ¹⁾	Classificazione ed etichettatura ²⁾			
<p>Non è necessario generare dati ai fini della classificazione</p> <p>Basate solo su dati disponibili sulla NCS stessa e se non disponibili, sui componenti</p> <p>Per esempio da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manuale di etichettatura IFRA • Inventario CLP e/o classificazione armonizzata (allegato VI del CLP) • Sito web dell'ECHA <p style="text-align: right; color: blue;">Sezione II.3</p>	TOSSICITÀ ACUTA	EFFETTI NOCIVI CRONICI – A LUNGO TERMINE		
	<p>-> Approccio di calcolo</p> <ul style="list-style-type: none"> • componenti <ul style="list-style-type: none"> • tossicità misurata • prevista da modelli o da «<u>read across</u>») • approccio per blocchi • <i>previsioni della tossicità delle miscele</i> * <p style="text-align: right; color: blue;">Sezione II.3.1.2</p> <p>-> Risultati misurati da prove sull'olio stesso</p> <p style="text-align: right; color: blue;">Sezione II.3.2.1.1</p>	BIODEGRADAZIONE	BIOACCUMULO	TOSSICITÀ PER L'AMBIENTE ACQUATICO
		<p>Se per componenti (o approccio per blocchi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • biodegradabilità misurata • prevista da modelli o «<u>read-across</u>» <p style="text-align: right; color: blue;">•Sezione II.3.1.2</p> <p>Se per olio essenziale (NCS stessa)</p> <ul style="list-style-type: none"> • previsione della biodegradazione della NCS stessa[#] • misura di biodegradazione^{\$} <p style="text-align: right; color: blue;">Sezione II.3.2.1.2</p>	<p>-Previsioni basate su modelli o su misura indiretta/diretta di $\log K_{ow} > 4$; o BCF > 500</p> <p style="text-align: right; color: blue;">Sezione II.3.1.2 Sezione II.3.2.1.2</p>	<p>Simile all'approccio per la tossicità acuta, ma: i modelli sono meno idonei e i dati misurati per la tossicità cronica sono più difficili da produrre (problemi tecnici)</p> <p style="text-align: right; color: blue;">Sezione II.3.1.2 Sezione II.3.2.1.2</p>

disponibili modelli per miscele specifiche; \$ solo quando i componenti hanno struttura simile

- 1) non sono necessarie nuove informazioni
- 2) insieme di dati necessario a norma dell'allegato VII, VIII o IX a seconda della fascia di tonnellaggio
- 3) basata su dati disponibili e peso dell'evidenza
- 4) basata su tonnellaggi e usi di oli essenziali
- 5) per sostanze pericolose

≥10 t		
Valutazione di persistenza, bioaccumulo e tossicità ³⁾	Valutazione della sicurezza chimica ⁴⁾ Valutazione del rischio ambientale ⁵⁾ : RCR*: PEC/PNEC devono essere < 1	
<ul style="list-style-type: none"> • Uso di dati generati ai sensi dell'allegato VII e VIII del regolamento REACH, • Peso dell'evidenza e qualsiasi prova scientifica robusta di cui all'allegato XIII rivisto • Per i criteri, vedere appendice 2 <p style="text-align: right; color: blue;">Sezione II.5</p>	Esposizione- Concentrazione ambientale prevista (PEC)	Effetti - Concentrazione prevedibile priva di effetti (PNEC)
	PEC pesata sul componente	<ul style="list-style-type: none"> • Approccio per componenti: approccio per componenti critici, identificazione di componenti principali; • Approccio per blocchi • Sostanza intera** <p style="text-align: right; color: blue;">Sezione II.6.3</p>
	Sezione II.6.2	

* Rapporto di caratterizzazione del rischio; ** cautelanel derivare PNEC

Orientamenti sulla valutazione ambientale delle sostanze naturali complesse (NCS) in vista della scadenza del 2018 per la registrazione REACH

PARTE I. Introduzione e Contesto

I.1. Introduzione

La finalità del presente documento è orientare le aziende associate alle prescrizioni di regolamentazione per la valutazione ambientale delle sostanze naturali complesse (Natural Complex Substances, NCS), anche ai fini della loro classificazione ed etichettatura, della registrazione REACH¹ e della valutazione delle loro possibili proprietà persistenti, bioaccumulabili e tossiche (PBT) e molto persistenti e molto bioaccumulabili (vPvB).

Il presente documento integra il documento di orientamento ECHA all'identificazione delle sostanze (gli «Orientamenti dell'ECHA sull'identificazione delle sostanze») e gli orientamenti dell'EFEO/IFRA sull'identificazione delle NCS² (gli «Orientamenti sull'identificazione delle sostanze naturali complesse»). Costituisce inoltre un aggiornamento della parte relativa all'ambiente del Protocollo per la registrazione REACH delle sostanze naturali complesse (revisione 2, 7 gennaio 2009).

Questi orientamenti sono stati preparati in stretta cooperazione con l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA) e si basano sui documenti di orientamento dell'ECHA che sono attualmente in fase di aggiornamento. Pertanto, i fruitori di questi orientamenti in futuro dovranno consultare il sito web dell'ECHA (www.echa.europa.eu) per tutti gli orientamenti aggiornati.

Le informazioni contenute nei presenti orientamenti non costituiscono un parere legale né implicano la responsabilità dei loro autori. Compete agli utilizzatori del presente documento garantire la conformità ai regolamenti REACH e CLP³ in fase di registrazione e di immissione delle NCS sul mercato.

I presenti orientamenti si incentrano sulle prescrizioni per la valutazione ambientale di NCS ai sensi del regolamento REACH in quanto hanno dimostrato di essere molto difficili da attuare poiché si rivolgono, nella maggior parte dei casi, a potenziali effetti di sostanze multi-

¹ Regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 18 dicembre 2006, concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che istituisce un'Agenzia europea per le sostanze chimiche, che modifica la direttiva 1999/45/CE e che abroga il regolamento (CEE) n. 793/93 del Consiglio e il regolamento (CE) n. 1488/94 della Commissione, nonché la direttiva 76/769/CEE del Consiglio e le direttive della Commissione 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE

² Orientamenti sull'identificazione delle sostanze e sull'uguaglianza delle sostanze naturali complesse (NCS) ai sensi dei regolamenti REACH e CLP, redatti da EFEO/IFRA (<http://efeo-org.org/wp-content/uploads/2015/08/EFEO-IFRA-Guidelines-NCS-SID-REACH-CLP-Version-5-August-2015.pdf>)

³ Regolamento (CE) n. 1272/2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele.

componente o sostanze UVCB⁴ sugli ecosistemi di qualsiasi comparto ambientale e richiedono di essere prese in considerazione per il destino ambientale e per il comportamento di tali sostanze.

A causa della loro natura biologica, la composizione delle NCS può variare in modo significativo, spaziando da composizioni semplici in cui sono presenti solo alcuni costituenti, a sostanze molto complesse, con oltre 100 costituenti non pienamente caratterizzabili. Inoltre, i costituenti di una NCS possono presentare proprietà fisico-chimiche diverse che sono rilevanti per la loro valutazione ambientale (per esempio, idrosolubilità, volatilità, lipofilia e capacità di essere assorbiti da particelle e superfici), ma anche per la loro classificazione ed etichettatura, portando a diversi problemi di caratterizzazione, di sperimentazione e difficoltà nel raggiungimento della valutazione ambientale.

Per tutti questi motivi, è importante che i dichiaranti sappiano innanzi tutto come identificare e caratterizzare correttamente le NCS. Ciò contribuirà anche a determinare il tonnellaggio specifico da utilizzare per la registrazione di ogni sostanza caratterizzata, e quindi il tipo di dati necessari per la registrazione. Ulteriori dettagli su come identificare le NCS e come caratterizzare la loro composizione chimica possono essere reperiti negli Orientamenti sull'identificazione delle sostanze naturali complesse.

La prima parte dei presenti orientamenti fornisce una sintesi delle prescrizioni di regolamentazione applicabili alle NCS ai sensi del regolamento REACH e CLP⁵ che sono collegate agli effetti ambientali di tale sostanza, così come i concetti e gli approcci che possono essere utilizzati per soddisfare tali prescrizioni. Essa comprende capitoli sulla raccolta e la generazione di dati ambientali, sulla valutazione di tali dati, tra cui la classificazione e l'etichettatura, la derivazione delle PNEC, la valutazione PBT/vPvB e, infine, la caratterizzazione dei rischi. Questi capitoli devono essere considerati congiuntamente ed essere affrontati in modo olistico nel determinare la strategia per valutare gli effetti ambientali delle NCS poiché le prescrizioni di una fase possono influenzare il livello dei dati richiesti in un'altra fase della valutazione complessiva.

Inoltre, questa parte introduce i vari approcci di valutazione delle NCS e l'identificazione dei loro «componenti rilevanti».

Si noti, tuttavia, che l'«approccio alla sostanza intera», affrontato in questi orientamenti come opzione per valutare sostanze UVCB o sostanze multi-componente, nella pratica può essere difficile da attuare per le NCS ai fini della classificazione ed etichettatura, della valutazione PBT/vPvB e della valutazione dei rischi ambientali in generale, incluse le prescrizioni di sperimentazione. Per ulteriori dettagli sui metodi di valutazione, vedere le sezioni I.4. e II.2.1. dei presenti orientamenti.

Ulteriori orientamenti dettagliati per ciascuna di queste questioni, tra cui esempi illustrativi, sono previsti nella seconda parte del presente documento.

⁴ Composizione sconosciuta o variabile, prodotti di reazione complessi o materiali biologici

⁵ Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006

I.2. Contesto normativo

I.2.1. Considerazioni generali

Uno dei principi fondamentali del regolamento REACH sostiene che spetta ai fabbricanti, agli importatori e agli utilizzatori a valle garantire la fabbricazione, l'immissione sul mercato o l'utilizzo di sostanze che non abbiano effetti avversi sulla salute umana o sull'ambiente.

Per fabbricanti e importatori, ciò richiede la presentazione di un fascicolo di registrazione per tutte le sostanze fabbricate o importate in quantità pari o superiore a 1 tonnellata all'anno. È il tonnellaggio fabbricato o importato all'anno che determinerà il livello dei dati che verranno richiesti ai fini della registrazione in base agli allegati da VI a X del regolamento REACH.

Le sostanze fabbricate e importate al di sotto di 1 tonnellata all'anno sono soggette solo a prescrizioni di classificazione ed etichettatura ai sensi del regolamento CLP (vale a dire obbligo di auto-classificazione in base ai dati disponibili pertinenti e di comunicazione di tali informazioni nell'inventario di classificazione ed etichettatura). Per le sostanze superiori a 1 tonnellata all'anno, devono essere presi in considerazione tutti i dati disponibili prima di condurre nuove prove per soddisfare le prescrizioni in materia di informazione standard per ogni soglia di tonnellaggio (da 1 a 10 tonnellate, da 10 a 100 tonnellate, da 100 a 1 000 tonnellate e sopra 1 000 tonnellate). In alcuni casi, possono anche essere possibili adattamenti alle prescrizioni in materia di informazione standard.

Quando una sostanza è fabbricata o importata in quantità pari o superiori a 10 tonnellate all'anno, deve essere condotta una valutazione della sicurezza chimica (CSA), documentata nel fascicolo di registrazione sotto forma di una relazione sulla sicurezza chimica (CSR). Le informazioni sui pericoli raccolte o generate nel contesto della CSA sono a loro volta utilizzate per la classificazione ed etichettatura, per la valutazione PBT e per la derivazione di livelli di soglia o non soglia per la salute umana e l'ambiente.

Soltanto quando il risultato della valutazione dei pericoli che le sostanze comportano indica che la sostanza è classificata secondo certe classi di pericolo o che la sostanza è considerata PBT o vPvB, allora devono essere effettuate una valutazione dell'esposizione e una caratterizzazione dei rischi nell'ambito del CSR.

I.2.2. Identificazione delle NCS

Gli Orientamenti dell'ECHA sull'identificazione delle sostanze ritengono che le NCS rientrino nella sottocategoria di «UVCB sottotipo 3». Tuttavia, esse possono anche essere caratterizzate come sostanze mono-componente o multi-componente⁶ in base alla loro composizione. Ulteriori dettagli sulle convenzioni di denominazione delle NCS possono essere reperiti negli Orientamenti sull'identificazione delle sostanze naturali complesse.

⁶ Le **sostanze mono-componente** sono definite come sostanze in cui un costituente è presente a una concentrazione pari almeno all'80 % (in p/p)

Le **sostanze multi-componente** sono definite come sostanze composte da diversi costituenti principali presenti in concentrazioni generalmente superiori o pari al 10 % e inferiori all'80 % (in p/p)

Le **sostanze UVCB** sono definite come sostanze di composizione sconosciuta o variabile, prodotti di reazione complessi o materiali biologici. Tali sostanze non possono essere sufficientemente identificate mediante i parametri suddetti.

La caratterizzazione delle NCS si basa sull'origine botanica, il processo di fabbricazione e la composizione chimica ma la composizione chimica è il fattore determinante per decidere se una data NCS può qualificarsi come UVCB o come sostanza mono-componente o multi-componente.

La caratterizzazione della NCS come UVCB o come sostanza mono-componente o multi-componente influenza il tipo di dati richiesto per il fascicolo di registrazione e la possibilità di utilizzare metodi non sperimentali come «read-across», raggruppamento e/o l'uso di previsioni basate sul modello (Q)SAR (relazione quantitativa struttura-attività) su importanti componenti noti o sospetti, come spiegato ulteriormente in seguito nella sezione I.2.3.4.

La composizione chimica della NCS può anche influire sulla classificazione di pericolo della sostanza ai sensi del regolamento CLP e quindi sulla valutazione PBT e in generale sulla valutazione dei pericoli che le sostanze comportano.

Secondo la sezione 4.3.1.1 degli Orientamenti dell'ECHA sull'identificazione delle sostanze, le informazioni sulla composizione di UVCB non devono distinguere tra componenti e impurezze, ma la composizione chimica e l'identità dei componenti devono comunque essere fornite se note.

Tutti i componenti noti e tutti i componenti presenti in concentrazioni $\geq 10\%$ devono essere riportati con un nome IUPAC e, possibilmente, un n. CAS, e devono essere forniti anche le concentrazioni tipiche e gli intervalli delle concentrazioni. I componenti sconosciuti devono essere identificati, se possibile, mediante una descrizione generica della loro natura chimica.

Quando nello stesso fascicolo di registrazione sono contemplate diverse qualità⁷, devono essere forniti anche gli intervalli di composizione delle varie qualità.

Tuttavia, la sezione 4.3.1.1 degli Orientamenti dell'ECHA sull'identificazione delle sostanze prevede anche che componenti, additivi e impurezze (in caso di sostanze mono-componente o multi-componente) che sono pertinenti per la classificazione e/o per la valutazione PBT della sostanza debbano sempre essere identificati in modo indipendente rispetto alla loro concentrazione⁸.

I.2.3. Prescrizioni in materia di informazione del regolamento REACH

L'articolo 12 del regolamento REACH specifica le informazioni richieste da presentare a seconda del tonnellaggio. Innanzitutto conferma che devono essere fornite «tutte le informazioni fisico-chimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche pertinenti e di cui dispone il dichiarante».

⁷ Si veda la domanda 2 a pagina 7 degli Orientamenti sull'identificazione delle sostanze e sull'uguaglianza delle sostanze naturali complesse (NCS) dell'EFEO/IFRA alla pagina web: <http://efeo-org.org/wp-content/uploads/2015/08/EFEO-IFRA-Guidelines-NCS-SID-REACH-CLP-Version-5-August-2015.pdf>

⁸ Ciò deriva dal (i) regolamento CLP, il quale prevede, per ragioni di praticabilità, valori soglia per sostanze contenenti sostanze pericolose (impurezze, additivi e componenti) che devono essere presi in considerazione per la classificazione, nonché dal (ii) regolamento REACH, allegato XIII, il quale prevede che «L'identificazione tiene inoltre conto delle proprietà PBT/vPvB dei costituenti pertinenti di una sostanza e dei prodotti di trasformazione e/o degradazione pertinenti».

I.2.3.1. Prescrizioni in materia di informazione standard

L'articolo 12 fornisce le prescrizioni in materia di informazione minime o «standard» che devono essere date per soglia di tonnellaggio, mentre l'articolo 23 introduce le scadenze stabilite per le sostanze soggette a un regime transitorio come segue:

Tabella 1: prescrizioni in materia di informazione standard per fasce di tonnellaggio

Soglia di tonnellaggio	Sottogruppi	Prescrizione in materia di informazione standard
< 1 tonnellata		Nessuna (solo classificazione ed etichettatura ai sensi del regolamento CLP)
1 < 10 tonnellate	Sostanze soggette a un regime transitorio che non soddisfano i criteri dell'allegato III ⁹	Allegato VI del regolamento REACH (Dati amministrativi, Identificazione della sostanza, Classificazione ed etichettatura, Dati di esposizione) + punto 7 dell'allegato VII del regolamento REACH (informazioni sulle proprietà fisico-chimiche)
	Sostanze soggette a un regime transitorio che soddisfano i criteri dell'allegato III	Come nella riga sopra + allegato VII del regolamento REACH
10 < 100 tonnellate		Come nella riga sopra + allegato VIII del regolamento REACH + CSA
100 < 1 000 tonnellate		Come nella riga sopra + allegato IX del regolamento REACH
> 1 000 tonnellate		Come nella riga sopra + allegato X del regolamento REACH

Pertanto, le prescrizioni in materia di informazione standard di cui agli allegati IX e X di norma non si applicheranno ai fascicoli di registrazione del 2018.

I.2.3.2. Informazioni standard sul destino ambientale ed ecotossicologico

Poiché questi orientamenti sono finalizzati alle presentazioni delle registrazioni entro la scadenza del 2018 fissata dal REACH, si applicheranno le prescrizioni in materia di informazione standard sul destino ambientale ed ecotossicologico per le sostanze di cui all'allegato VII e VIII e queste sono riassunte qui di seguito¹⁰:

⁹ Criteri per le sostanze registrate in quantitativi compresi tra 1 e 10 tonnellate, con riferimento all'articolo 12, paragrafo 1, lettere (a) e (b):

(a) le sostanze per le quali è previsto [ad esempio, sulla base di (Q)SAR o altri elementi di prova] che possano rispondere ai criteri di classificazione nelle categorie 1A o 1B delle classi di pericolo cancerogenicità, mutagenicità sulle cellule germinali o tossicità per la riproduzione, o ai criteri di cui all'allegato XIII;

(b) le sostanze:

(i) con uso dispersivo/ o diffuso, particolarmente quando tali sostanze sono usate in miscele destinate al consumo o incorporate in articoli di consumo; e

(ii) per le quali è previsto [ad esempio, sulla base di (Q)SAR o altri elementi di prova] che possano rispondere ai criteri di classificazione nelle classi di pericolo per la salute o per l'ambiente o relative differenziazioni di cui al regolamento (CE) n. 1272/2008.

¹⁰ Le prescrizioni in materia di informazione fisico-chimica non sono trattate dal presente documento. Tuttavia, il coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua (Log Kow) è rilevante come valutazione di screening del bioaccumulo ai fini della classificazione ed etichettatura ambientali e della valutazione PBT. Pertanto, metodi come l'uso di OCSE 117 per determinare la gamma di log kow di una NCS sono discussi nella Parte II del documento. La determinazione di altre proprietà fisico-chimiche pertinenti (cioè tensione di vapore e idrosolubilità) è stata discussa nel protocollo per la registrazione REACH delle sostanze naturali complesse (revisione 2, 7 gennaio 2009).

Tabella 2: prescrizioni in materia di informazione ambientale standard per sostanze di cui all'allegato VII e VIII

Allegato REACH	Prescrizioni in materia di informazione	VII	VIII
Volume (t/a)		>1	>10
9.1.1	Sperimentazione della tossicità a breve termine su <i>Daphnia</i>	x	x
9.1.2	Studio dell'inibizione della crescita su alghe	x	x
9.1.3	Sperimentazione della tossicità a breve termine su pesci		x
9.1.4	Studio dell'inibizione respiratoria su fanghi attivi		x
9.2.1.1	Degradazione biotica (test della biodegradabilità immediata)	x	x
9.2.2	Degradazione abiotica (idrolisi= f(pH))		x
9.3.1	Studio di screening di adsorbimento/desorbimento		x

I.2.3.3. Valutazione della sicurezza chimica (per sostanze > 10 t/a)

Quando le sostanze sono fabbricate/importate in volumi di 10 tonnellate o più, è necessaria una CSA che copra (1) una valutazione dei pericoli ambientali e (2) una valutazione PBT/vPvB.

In generale, come descritto nell'articolo 14 del regolamento REACH, una CSA è costituita dalle seguenti fasi:

- raccolta e produzione di informazioni disponibili e obbligatorie sulle proprietà intrinseche;
- valutazione dei pericoli fisico-chimici; inclusa la classificazione;
- valutazione dei pericoli per la salute umana; tra cui classificazione e derivazione di livelli derivati senza effetto (DNEL) o di livelli derivati con effetti minimi (DMEL);
- valutazione dei pericoli ambientali; tra cui classificazione e derivazione di concentrazioni prevedibili prive di effetti (PNEC);
- valutazione PBT e vPvB.

Soltanto quando il risultato della valutazione dei pericoli che le sostanze comportano indica che la sostanza è classificata secondo una qualsiasi delle classi di pericolo o categorie di cui all'articolo 14, paragrafo 4¹¹ o che la sostanza è considerata PBT o vPvB, devono essere effettuate una valutazione dell'esposizione e una caratterizzazione dei rischi.

I.2.3.4. Alternative alla sperimentazione

Le prescrizioni in materia di informazione sui pericoli ambientali standard elencate negli allegati da VI a X del regolamento REACH non devono necessariamente essere soddisfatte conducendo nuove prove sperimentali. Innanzitutto, devono essere prese in considerazione

¹¹ Classi di pericolo indicate nell'articolo 14, paragrafo 4: esplosivi (2.1), gas infiammabili (2.2), aerosol infiammabili (2.3), gas comburenti (2.4), liquidi infiammabili (2.6), solidi infiammabili (2.7), sostanze e miscele autoreattive tipo A e B (2.8), liquidi piroforici (2.9), solidi piroforici (2.10), sostanze e miscele che, a contatto con l'acqua, sprigionano gas infiammabili (2.12), liquidi comburenti categorie 1 e 2 (2.13), solidi comburenti categorie 1 e 2 (2.14), perossidi organici dal tipo A al tipo F (2.15); tossicità acuta (3.1), corrosione/irritazione della pelle (3.2), gravi lesioni oculari/irritazione oculare (3.3), sensibilizzazione delle vie respiratorie o della pelle (3.4), mutagenicità sulle cellule germinali; (3.5), cancerogenicità (3.6), effetti nocivi sulla funzione sessuale e la fertilità o sullo sviluppo (3.7), effetti diversi dagli effetti narcotici (3.8), STOT RE (3.9), pericolo in caso di aspirazione (3.10); pericoloso per l'ambiente acquatico (4.1); pericoloso per lo strato di ozono (5.1)

le informazioni esistenti disponibili, compreso l'uso di «approcci non sperimentali», come l'utilizzo di metodi *in vitro*, previsioni (Q)SAR, metodi del «read-across» e del raggruppamento, così come adattamenti alle prescrizioni in materia di informazione standard come da allegato XI.

In effetti, la generazione di nuovi dati di ecotossicità per adempiere alle prescrizioni in materia di informazione, tra cui la valutazione PBT, deve essere presa in considerazione solo come misura di ultima ratio (allegato VI, Fase 4 del regolamento REACH), in particolare quando sono coinvolti animali vertebrati e l'uso di approcci non sperimentali deve essere utilizzato, ove possibile, per colmare le lacune nei dati.¹²

I.2.3.5. Orientamenti pratici

Nella sezione R.7.8.4.1 della Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica dell'ECHA (Orientamenti IR&CSA dell'ECHA) vengono forniti orientamenti pratici su come valutare la pertinenza e l'attendibilità delle informazioni disponibili.

Una volta che tutti i dati disponibili sono stati raccolti, deve essere condotta un'analisi dei dati mancanti confrontando le informazioni necessarie individuate per la sostanza con le informazioni disponibili considerate pertinenti e attendibili.

Se, come risultato dell'analisi dei dati mancanti, risulta che le prescrizioni in materia di informazione non possano essere soddisfatte, può essere necessario generare nuove informazioni. Per le prescrizioni in materia di informazione di cui agli allegati VII o VIII, qualsiasi nuova prova deve essere condotta conformemente all'articolo 13, mentre per le sostanze di cui all'allegato IX o X, le proposte di sperimentazione devono essere presentate all'ECHA prima di eseguire qualsiasi prova.

Strategie di sperimentazione integrate (ITS) sono disponibili nella parte B degli Orientamenti IR&CSA dell'ECHA e forniscono orientamenti specifici per gli «endpoint» su come raccogliere e valutare le informazioni disponibili, e come considerare le nuove esigenze di dati e le strategie di sperimentazione. La Parte II di questi Orientamenti illustrerà inoltre possibili approcci per valutare il pericolo per l'ambiente acquatico e le informazioni sul destino ambientale delle NCS.

I.3. Valutazione dei pericoli ambientali

La valutazione dei pericoli ambientali è costituita da una valutazione di tutte le informazioni disponibili sui pericoli per gli ecosistemi in qualsiasi comparto ambientale (acqua, aria, sedimenti o suolo). Devono inoltre essere trattati anche i pericoli per i predatori nella catena alimentare (avvelenamento secondario), così come i pericoli per l'attività microbiologica dei sistemi di trattamento delle acque reflue. Sono necessari anche i dati sul destino ambientale (degradabilità e bioaccumulo).

¹² Inoltre, nel «Protocol for REACH Registration of Natural Complex Substances» [Protocollo per la registrazione REACH delle sostanze naturali complesse] (revisione 2, 7 gennaio 2009) sono disponibili orientamenti per l'industria sui dati da fornire e sui metodi per la loro raccolta ai fini della registrazione delle NCS utilizzate come ingredienti odoranti e aromatici.

I risultati di questa valutazione determineranno la classificazione ed etichettatura della sostanza conformemente al regolamento CLP (vedere la sezione I.3.1. successiva), così come la derivazione della concentrazione prevedibile priva di effetti (PNEC) per ogni comparto (vedere la sezione I.5. successiva) e devono essere presi in considerazione per la valutazione PBT.

I.3.1. Classificazione ed etichettatura

La classificazione ai sensi del regolamento CLP è un processo in due fasi che richiede l'identificazione di tutte le informazioni pertinenti disponibili sulle sostanze e sulle miscele, e la sua successiva valutazione per decidere la classificazione ed etichettatura in base ai criteri di cui all'allegato I del regolamento CLP.

Per la classificazione di pericolo ambientale, i criteri sono esposti al punto 4.1.2 (per le sostanze) e al punto 4.1.3 (per le miscele) dell'allegato I del regolamento CLP.

La classificazione di pericolo ambientale si basa sui dati di tossicità per l'ambiente acquatico di sostanze o miscele, e sulle informazioni relative alla modalità di degradazione e bioaccumulo. Infatti, per i pericoli acuti per l'ambiente acquatico, la classificazione si baserà solo sui dati di tossicità acuta per l'ambiente acquatico. Tuttavia, per i pericoli a lungo termine, la classificazione si baserà sia sui dati relativi alla tossicità cronica per l'ambiente acquatico sia sulla degradazione. Se mancano informazioni adeguate sulla tossicità cronica, saranno utilizzati i dati sulla tossicità acuta per l'ambiente acquatico e i dati sul destino ambientale (tra cui il LogK_{ow} , quando non sono disponibili dati sul bioaccumulo) per derivare la classificazione come indicato nella tabella 4.1.0 dell'allegato I del regolamento CLP.

Non vi è alcuna prescrizione ai sensi del regolamento CLP in merito alla produzione di nuovi dati ai fini della sola classificazione. Pertanto, quando i criteri non possono essere applicati direttamente alle informazioni identificate disponibili (come può essere per sostanze < 10 tonnellate), la valutazione deve essere condotta mediante l'applicazione di una determinazione del peso dell'evidenza, su giudizio di esperti.

I.3.1.1. «Componenti rilevanti» ai fini della classificazione

Secondo il regolamento CLP, sostanze contenenti sostanze pericolose identificate, sotto forma di impurezza, additivo o singolo componente, devono essere prese in considerazione ai fini della classificazione se la concentrazione della sostanza pericolosa è pari o superiore ai valori soglia applicabili di cui al punto 1.1.2.2 dell'allegato I del regolamento CLP.

Ciò significa che l'identificazione e la valutazione dei dati disponibili ai fini della classificazione devono riguardare le informazioni sulla sostanza stessa e i «componenti rilevanti» i quali, secondo il punto 4.1.3.1. dell'allegato I del regolamento CLP, sono *«quelli che sono classificati nella categoria 1 di tossicità acuta o cronica e sono presenti in concentrazione dello 0,1 % o più (in p/p), e quelli che sono classificati nelle categorie 2, 3 o 4 di tossicità cronica e sono presenti in concentrazione dell'1 % o più (in p/p) [...]». In generale, per le sostanze classificate nella categoria 1 di tossicità acuta o nella categoria 1 di tossicità cronica si prende in considerazione la concentrazione di (0,1/M) %.*»

Per le sostanze altamente tossiche (categoria 1 di tossicità acuta per l'ambiente acquatico e/o categoria 1 di tossicità cronica per l'ambiente acquatico), dovranno essere applicati i fattori

moltiplicatori (fattori M)¹³ per tenere conto del fatto che queste sostanze, anche a concentrazioni inferiori, possono contribuire alla classificazione della miscela.

I.3.1.2. Identificazione e valutazione dei dati pertinenti disponibili

Secondo la Guida all'applicazione dei criteri del regolamento CLP dell'ECHA (versione 4.1 - Giugno 2015) (Guida al regolamento CLP), i criteri armonizzati per la classificazione di sostanze come pericolose per l'ambiente acquatico si concentrano su singole sostanze, ma esistono eccezioni per sostanze complesse, come sostanze multi-componente e UVCB: anche se sono considerate «sostanze» ai sensi del regolamento REACH, l'approccio per la loro classificazione richiede la considerazione dei componenti rilevanti in esse contenute e, quindi, si possono applicare le regole per le «miscele».

Per la classificazione delle miscele, l'identificazione delle informazioni pertinenti può essere basata sulla miscela stessa o su singole sostanze contenute nella miscela in funzione del tipo di informazioni disponibili e della classe/categoria di pericolo da considerare.

La valutazione delle informazioni deve essere basata sui dati della miscela stessa, se esistono informazioni valide, adeguate e attendibili disponibili a proposito di tale miscela. Ciò non si applica, tuttavia, alla valutazione delle proprietà di biodegradazione e bioaccumulo in cui devono essere utilizzati solo i dati per i singoli componenti della miscela, quando possibile, come previsto dall'articolo 6, paragrafo 4 del regolamento CLP.

L'approccio per la classificazione dei pericoli per l'ambiente acquatico è dunque un approccio a più livelli che tiene conto della disponibilità delle informazioni per la miscela stessa e per i suoi componenti.

Tuttavia, secondo l'allegato I, punto 4.1.3.6.1., se non sono disponibili informazioni adeguate per tutti i componenti rilevanti della miscela, *«la miscela è classificata soltanto in base ai componenti noti e, con la dichiarazione aggiuntiva sull'etichetta e nell'SDS che: “la miscela contiene il x % di componenti di cui è ignota la tossicità per l'ambiente acquatico”»*

L'approccio a più livelli per la classificazione delle miscele è presentato nella figura 4.1.2 del punto 4.1.3.2. di cui all'allegato I del regolamento CLP ed è riprodotto nell'appendice 1 del presente documento.

I.3.1.3. Specifiche di sostanze multi-componente e UVCB ai fini della classificazione

Le sostanze multi-componente e UVCB richiedono attenzioni specifiche quando si tratta di affrontare l'adeguatezza dei dati disponibili per queste sostanze. Infatti, dal momento che queste sostanze non possono essere disciolte in soluzioni omogenee, come previsto dalla

¹³ Ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1 del regolamento CLP, *«I limiti di concentrazione specifici e i limiti di concentrazione generici sono limiti assegnati a una sostanza che indicano una soglia alla quale o al di sopra della quale la presenza di tale sostanza in un'altra sostanza o in una miscela come impurezza, additivo o singolo componente identificato determina la classificazione della sostanza o miscela come pericolosa»*. Il concetto di fattori moltiplicatori (fattori M) ai sensi del regolamento CLP è stato introdotto per le sostanze che sono molto tossiche per l'ambiente acquatico, poiché i limiti di concentrazione specifici (SCL) non possono essere applicati a questa classe di pericolo in modo da dare loro un peso aumentato quando si classifica la miscela. I fattori M devono quindi essere applicati alla concentrazione della/e sostanza/e classificata/e come sostanze di categoria 1 di tossicità acuta per l'ambiente acquatico e/o di categoria 1 di tossicità cronica per l'ambiente acquatico nella miscela quando si classifica la miscela utilizzando il metodo della somma.

sezione 4.1.3.2.2. della Guida al regolamento CLP sulle sostanze difficili da testare, l'applicabilità di metodi di prova standard e, dunque, l'interpretazione dei risultati non possono essere garantite.

A titolo di esempio, quando si riferisce alla tossicità per l'ambiente acquatico, la Guida al regolamento CLP prevede che *«per prodotti organici, deve quindi essere preso in considerazione l'utilizzo di dati derivati dalla sperimentazione di frazioni di accomodamento in acqua (Water-Accommodated Fraction, WAF) per la tossicità per l'ambiente acquatico, e l'uso di tali dati nello schema di classificazione.»*

Nella Parte II del presente documento sono forniti ulteriori dettagli su principi e metodologie WAF, come da Monografia OCSE n° 23 (2000), quando si eseguono prove di tossicità per l'ambiente acquatico sull'intera NCS.

Inoltre, sono anche descritte nella Parte II del presente documento specifiche considerazioni quando si affrontano altri «endpoint» come la biodegradazione e il bioaccumulo.

I.3.1.4. Approcci di classificazione per NCS

La classificazione di NCS è, quindi, un processo molto complesso con regole adattate che possono dover essere applicate caso per caso, tuttavia, sulla base di quanto sopra, ne deriva che due approcci saranno rilevanti per la classificazione di NCS:

- classificazione basata su calcoli che utilizzano dati su componenti noti o blocchi di componenti, tra cui l'uso di «read-across» e/o risultati (Q)SAR validati;
- classificazione basata su dati sulla NCS stessa.

Nella Parte II del presente documento sono forniti orientamenti dettagliati su come applicare questi approcci ai fini della classificazione di NCS con esempi pratici che illustrano i possibili approcci.

I.3.2. Valutazione PBT/vPvB

Le sostanze PBT sono sostanze persistenti, bioaccumulabili e tossiche, mentre le sostanze vPvB sono sostanze caratterizzate da una particolare elevata persistenza, in combinazione con una forte tendenza al bioaccumulo.

Quando le sostanze sono fabbricate/importate in volumi di 10 tonnellate o più, è necessaria una CSA che copra una valutazione PBT/vPvB. Questa valutazione sarà quindi non obbligatoria per la maggior parte delle NCS che devono essere registrate entro il 2018, poiché si trovano nell'intervallo di 1-10 tonnellate.

Se necessaria, una valutazione PBT/vPvB richiede come primo passo che i dati disponibili generati nel contesto della CSA vengano utilizzati e confrontati con i criteri PBT/vPvB enunciati al punto 1 dell'allegato XIII. Se la sostanza soddisfa i criteri PBT/vPvB (o è considerata come se fosse una PBT o vPvB nel fascicolo di registrazione), devono essere eseguite una caratterizzazione delle emissioni, così come da allegato I, punto 4 del regolamento REACH, e una caratterizzazione dei rischi, come specificato nell'allegato I, punto 6.5.

I.3.2.1. Criteri per identificare sostanze PBT e vPvB

I criteri per l'identificazione delle sostanze PBT e vPvB sono delineati al punto 1 dell'allegato XIII e sono riprodotti nell'appendice 2 del presente documento. Ulteriori dettagli sono forniti nella sezione II.5. del presente documento.

L'allegato XIII del regolamento REACH prevede che per l'identificazione di sostanze PBT/vPvB, tutte le informazioni rilevanti siano utilizzate in modo integrato, applicando un approccio basato sul peso dell'evidenza e utilizzando il giudizio di esperti quando si confrontano le informazioni con i criteri di cui all'allegato XIII.

Ciò significa che tutte le informazioni disponibili rilevanti ai fini dell'identificazione di una sostanza PBT o vPvB devono essere considerate insieme, compresi i risultati di monitoraggio e modellazione, dati *in vitro* e su animali, informazioni provenienti da raggruppamento e uso di «read-across», risultati (Q)SAR, dati occupazionali, nonché studi epidemiologici e clinici.

L'allegato XIII prevede che *«A prescindere dalle conclusioni individuali che si possono trarre dai singoli risultati, essi sono accorpati in modo da costituire un'unica evidenza per determinare se una sostanza presenta o meno una particolare proprietà».*

In tal caso, deve essere seguito un approccio graduale come indicato al punto 2 dell'allegato XIII.

Le informazioni disponibili rilevanti vengono prima confrontate con i criteri previsti al punto 1 dell'allegato XIII e, se la sostanza soddisfa questi criteri o è considerata come se fosse una PBT/vPvB, allora dovrà essere condotta una caratterizzazione delle emissioni. L'esito della fase di confronto è ulteriormente riassunto di seguito.¹⁴

I.3.2.2. Possibile esito della valutazione PBT

Tre conclusioni possono essere derivate dalla fase di confronto:

- se la sostanza non è identificata come PBT/vPvB, la valutazione PBT/vPvB si interromperà a questo livello;
- quando le informazioni disponibili indicano che la sostanza è una PBT o una vPvB, il passo successivo sarà quello di condurre una caratterizzazione delle emissioni che descriva tutte le fonti di emissioni nei vari comparti ambientali durante tutte le attività svolte dal dichiarante e tutti gli usi identificati. I risultati della caratterizzazione delle emissioni saranno infine utilizzati per determinare misure efficaci per ridurre al minimo le emissioni derivanti dalla fabbricazione o dagli usi identificati per l'intero ciclo di vita;
- se, invece, durante la fase di confronto, i dati disponibili non consentono di arrivare a una conclusione sulle proprietà PBT/vPvB, dovranno essere generate ulteriori informazioni (o dovrà essere presentata una proposta di sperimentazione per le

¹⁴ Si veda anche la figura R.11-2 del capitolo R.11 (valutazione PBT/vPvB) degli Orientamenti IR&CSA dell'ECHA (versione 2.0-Novembre 2014), riprodotta nell'appendice 3 dei presenti orientamenti.

prescrizioni in materia di informazione di cui all'allegato IX e X) fino a che non possa essere raggiunta una conclusione¹⁵inequivocabile.

Per le presentazioni di registrazioni di NCS entro la scadenza del 2018, il fascicolo tecnico conterrà solo le informazioni di cui agli allegati VII e VIII. In tali casi, il dichiarante deve utilizzare le prescrizioni in materia di informazioni sullo screening di cui all'allegato XIII, punto 3.1. (riprodotto nell'appendice 3 dei presenti orientamenti) e ricavare una conclusione sulla base di queste informazioni di screening, così come di altre informazioni disponibili in una determinazione basata sul peso dell'evidenza.

I.3.2.3. Componenti rilevanti ai fini della valutazione PBT

Come accennato nella precedente sezione I.3.2.1., l'allegato XIII del regolamento REACH specifica che: *«L'identificazione tiene inoltre conto delle proprietà PBT/vPvB dei costituenti pertinenti di una sostanza e dei prodotti di trasformazione e/o degradazione pertinenti».*

Il termine «componenti», come descritto negli Orientamenti dell'ECHA sull'identificazione delle sostanze, si riferisce ai componenti e alle impurezze di sostanze ben definite, ai componenti di sostanze UVCB e agli additivi di tutte le sostanze.

Non esiste una definizione dei termini «componenti rilevanti», ma la sezione R.11.4.1. degli Orientamenti IR&CSA dell'ECHA afferma che *componenti, impurezze e additivi sono rilevanti ai fini della valutazione PBT/vPvB, quando sono presenti in concentrazione $\geq 0,1$ % (in p/p). Questo limite dello 0,1 % (in p/p) è stabilito sulla base di una prassi ben consolidata, radicata in un principio riconosciuto nella normativa dell'Unione europea. Concentrazioni singole $<0,1$ % (in p/p) normalmente non richiedono di essere prese in considerazione.*

Gli Orientamenti dell'ECHA prevedono inoltre che indipendentemente dal fatto che l'identificazione della sostanza sia possibile o no, il dichiarante debba effettuare una valutazione PBT/vPvB di tutti i componenti superiori allo 0,1% (in p/p). (Orientamenti dell'ECHA R.11.4.1.). In caso contrario, è necessario fornire una giustificazione nella CSR che spieghi il motivo per cui il dichiarante ha preso in considerazione alcuni componenti, impurezze o additivi presenti in concentrazione $\geq 0,1$ % (in p/p) non rilevanti per la valutazione PBT/vPvB.

Tuttavia, come spiegato negli Orientamenti dell'ECHA, è ammessa una certa flessibilità nel valore di soglia quando per motivi di proporzionalità degli sforzi di valutazione e tenuto conto del livello di rischio, ossia quando il modello di uso e le potenziali emissioni di componenti, impurezze o additivi aventi proprietà PBT/vPvB lo giustificano, questo può essere elevato al di sopra dello 0,1 %, a condizione che la nuova soglia non superi il 10 % (in p/p) della quantità totale di tutti i componenti con proprietà PBT/vPvB e che la quantità totale di questi componenti all'interno della sostanza fabbricata/importata non superi 1 tonnellata/anno.¹⁶

¹⁵ A meno che non possano essere rivendicati gli adattamenti basati sull'esposizione di cui all'allegato XI, punto 3.2, lettera b) o c). In tal caso, la sostanza è considerata «come se fosse una PBT o vPvB» nel fascicolo di registrazione.

¹⁶ La soglia dello 0,1 % può anche essere ridotta in base agli orientamenti, per esempio, per le sostanze molto tossiche, le informazioni sulla tossicità derivata ai fini della classificazione ed etichettatura possono essere utilizzate per la definizione di un tale limite di concentrazione inferiore per la valutazione PBT/vPvB.

I.3.2.4. Eventuale necessità di generare dati aggiuntivi

Come indicato sopra, le prescrizioni in materia di informazione standard per le sostanze fabbricate/importate al di sotto di 100 tonnellate/anno (allegato VII e VIII) possono non essere sufficienti a consentire una valutazione PBT/vPvB e le sostanze complesse possono essere difficili da caratterizzare a un livello che permetta l'identificazione di componenti rilevanti per la valutazione PBT. In tal caso, possono essere prodotti dati aggiuntivi per ogni proprietà intrinseca PBT dei componenti rilevanti per i quali le informazioni sono insufficienti o non disponibili.

Gli Orientamenti dell'ECHA raccomandano che si faccia attenzione, quando si decide quali informazioni sono necessarie per valutare le proprietà PBT, agli studi su animali vertebrati e alla strategia considerata, quando sono necessarie informazioni per diverse proprietà, che la valutazione si concentri sulla potenziale proprietà di persistenza prima di generare informazioni sui dati di bioaccumulo o ecotossicità in quanto l'assenza di proprietà di persistenza permette di concludere che la sostanza non è né una PBT né una vPvB.

Pertanto, se si può dimostrare che una sostanza e i suoi prodotti di degradazione non sono persistenti, non è necessario valutare ulteriormente se essi soddisfino le proprietà «B» (bioaccumulo) o «T» (tossicità). I dati di bioaccumulo o (eco)tossicità possono tuttavia essere necessari per la valutazione dei rischi e far parte delle prescrizioni standard di una fascia di tonnellaggio superiore.

Le strategie per valutare ciascuna delle proprietà «P», «B» o «T» delle UVCB sono da sviluppare caso per caso, come descritto negli Orientamenti IR&CSA dell'ECHA al capitolo R.11.4.2.2.

I.3.2.5. Terminologia

Infine, gli Orientamenti IR&CSA dell'ECHA hanno stabilito una terminologia da applicare nel fascicolo di registrazione per le sostanze soggette a valutazione PBT/vPvB al fine di rispecchiare il loro stato PBT sulla base dei componenti rilevanti e/o dei prodotti di trasformazione e degradazione. Viene fatta una distinzione tra:

- **sostanza PBT o vPvB** – una sostanza avente un costituente con proprietà PBT o vPvB, che è presente in una concentrazione dell'80 % o più;
- **sostanza contenente al massimo il X % (o X % - Y %) di PBT o vPvB** – una sostanza che ha uno o più componenti o impurezze con proprietà PBT o vPvB in singole quantità pari o superiori allo 0,1 % (ma inferiori all'80 %). La percentuale può essere una percentuale massima (X) o un intervallo (X-Y), a seconda dei casi.
- **sostanza che forma PBT o vPvB** – se uno qualsiasi dei componenti, impurezze o additivi di una sostanza si degrada o si trasforma in sostanze che soddisfano i criteri PBT o vPvB e se questi prodotti di trasformazione o degradazione si formano in quantità «rilevanti». Il termine «rilevante» è stato definito per la sostanza del dichiarante nella sezione R.11.4.1. Ai fini del processo di identificazione di sostanze estremamente preoccupanti di cui all'articolo 59 del regolamento REACH, la valutazione dei prodotti di trasformazione/degradazione «rilevanti» può essere eseguita caso per caso. La percentuale di prodotti di degradazione o di trasformazione può essere indicata come

impurezze o componenti con proprietà PBT o vPvB, se del caso (maggiori orientamenti sui prodotti di degradazione/trasformazione sono forniti nella sezione R.11.4.2.2).

I.3.2.6. Specificità per UVCB e NCS nella valutazione PBT/vPvB

A causa della loro natura, la caratterizzazione di UVCB ai fini della valutazione PBT/vPvB ha portato l'industria a sfide enormi e diversi approcci sono stati utilizzati per risolvere i problemi di identificazione di UVCB.

I.3.2.6.1. «Componenti rilevanti» per la valutazione PBT di NCS

Come spiegato in precedenza, il valore di soglia per i «componenti rilevanti» è in linea di principio 0,1 %, ma per motivi di proporzionalità degli sforzi di valutazione e tenuto conto del livello di rischio, questa soglia può essere innalzata.

In termini di sforzo di valutazione, è impossibile per le sostanze naturali complesse identificare componenti al di sotto dello 0,1 % in p/p. Molti componenti, in particolare i sesquiterpeni, sono notoriamente difficili da identificare in modo inequivocabile mediante GC-MS (cioè idealmente si richiede un campione puro di conferma tramite coiniezione) e la quantificazione dei singoli componenti può essere complicata dalla coeluizione. Inoltre, a causa della naturale variazione della composizione chimica dei prodotti botanici, sono necessarie analisi multiple per definire gli intervalli dei componenti. Pertanto, il settore dei profumi applica in genere un valore soglia dell'1 % per l'identificazione inequivocabile (in linea con le prescrizioni per l'identificazione delle sostanze ai sensi del regolamento REACH e del regolamento CLP). A volte, se un componente è noto e presente come riferimento nella libreria degli spettri analitici, sarà segnalato un componente presente a <1 %.

In termini di livello di rischio, per ogni data NCS i componenti generalmente sono correlati come conseguenza della biochimica della pianta (vedere la sezione II.3.2. per ulteriori dettagli). Pertanto, ci si attende che eventuali componenti non identificati presenti a <1 % abbiano proprietà PBT simili ai componenti noti. Così possono essere applicati un approccio per blocchi o uno per sostanza intera al fine di valutare le proprietà PBT di una NCS (vedere la sezione II.5), attenuando la necessità di definire una specifica soglia di componenti per la valutazione.

Tuttavia, se si sa che la NCS contiene componenti specifici che si sospetta abbiano proprietà (v)P, v(B) e T, deve essere applicato l'«approccio al componente noto» (si veda la sezione I.4.) insieme alla soglia dello 0,1 %.

I.3.2.6.2. Identificazione di «componenti rilevanti» in sostanze multi-componente e UVCB

Le sostanze multi-componente e UVCB condividono la particolarità che la loro composizione può non consentire una facile caratterizzazione dei loro componenti a un livello che sia sufficiente a soddisfare le prescrizioni di valutazione PBT/vPvB.

Quando una NCS si caratterizza come una sostanza multi-componente, la valutazione dovrebbe in linea di principio essere meno difficile in quanto la sua composizione è ben definita e tutti i componenti rilevanti, compresi le impurezze e gli additivi, devono essere

identificati con le loro concentrazioni indicative¹⁷. Ogni componente di una sostanza multi-componente presente in concentrazioni rilevanti per la valutazione PBT può quindi essere confrontato con i criteri PBT. Sulla base della coerenza delle proprietà dei componenti di una sostanza multi-componente, può essere possibile impostare blocchi che possono permettere il «read-across» o il raggruppamento e/o l'uso di previsioni con modello (Q)SAR per colmare la mancanza di dati e/o generare nuove informazioni su tali componenti.

Tuttavia, per le UVCB, poiché la loro composizione è variabile, il numero di componenti è relativamente ampio e la frazione dei componenti sconosciuti può essere significativa, negli Orientamenti IR&CSA dell'ECHA sono stati proposti approcci adattati per l'identificazione e la valutazione di UVCB.

Infatti, in base alla sezione 4.3.1.1 degli Orientamenti dell'ECHA sull'identificazione delle sostanze, la caratterizzazione delle UVCB richiede solo che tutti i componenti noti presenti in concentrazioni $\geq 10\%$ siano specificati dal nome IUPAC e, eventualmente, da un numero CAS, e che siano fornite le concentrazioni tipiche e gli intervalli di concentrazione.

I «componenti minori» non sono considerati impurezze per le UVCB e i componenti sconosciuti devono essere identificati, per quanto possibile, da una descrizione generica della loro natura chimica. Tuttavia, i componenti rilevanti per la classificazione e/o per la valutazione PBT/vPvB devono altresì essere identificati quando la loro concentrazione è $\geq 0,1\%$ (in p/p) (ma, come spiegato nella sezione 1.3.2.6.1, a causa di problemi di scarsa praticabilità specifici delle sostanze naturali complesse, l'industria dei profumi applica in genere un valore soglia dell'1% per l'identificazione inequivocabile).

Per superare i problemi di identificazione di componenti rilevanti di sostanze multi-componente e UVCB ai fini della classificazione e/o della valutazione PBT, è quindi stato introdotto il concetto di «approccio per frazioni o blocchi». Questo approccio consente la valutazione dei componenti sconosciuti per quanto riguarda le loro proprietà PBT/vPvB sulla base di gruppi o frazioni di componenti che condividono proprietà strutturali simili (vedere anche la successiva sezione I.4. e la Parte II del presente documento per gli approcci di valutazione di UVCB), quando scientificamente pratica secondo gli Orientamenti.

Questo approccio richiede una valutazione di tutti i dati disponibili, raccolti per caratterizzare la composizione della UVCB al fine di determinare il tipo di strutture chimiche che possono essere presenti nella UVCB.

Il passo successivo è quello di identificare le principali classi strutturali (o blocchi) della frazione del componente sconosciuto e di determinare, quando possibile, all'interno di ogni classe, le concentrazioni indicative della frazione che essi rappresentano nella UVCB.

Frazioni al di sotto della soglia rilevante per la classificazione e/o la valutazione PBT non richiedono di essere caratterizzate sulla base di strutture rappresentative (ossia inferiori all'1% per la maggior parte delle NCS di cui all'allegato VIII come spiegato sopra). Per le UVCB

¹⁷ Si noti che, in linea di principio, i componenti di una sostanza multi-costituente devono essere segnalati se presenti a una concentrazione tra il 10% e l'80%. I componenti presenti in concentrazioni inferiori vanno in genere segnalati come impurezze. Quando le NCS possono essere caratterizzate come sostanze multi-componente, il concetto di impurezza non può essere applicato e i componenti al di sotto del 10% devono essere riportati sotto l'intestazione «Constituents» (Componenti). Occorre aggiungere nel campo «Remarks» (Osservazioni) di ciascun componente di questo tipo una spiegazione per questo scostamento dalla norma relativa alle sostanze multi-componente.

può tuttavia essere difficile dimostrare che la concentrazione della frazione di un qualsiasi rappresentante è sempre inferiore alla soglia poiché la loro composizione chimica è variabile.

I.3.2.6.3. Criteri di identificazione e valutazione PBT

Per la maggior parte delle NCS soggette a registrazione, le prescrizioni in materia di informazione si riferiscono agli «endpoint» di cui all'allegato VIII (<100 tonnellate/anno) e, dunque, i dati disponibili possono non essere sufficienti per decidere in modo inequivocabile se la NCS soddisfa i criteri PBT/vPvB. Infatti, per le registrazioni di cui all'allegato VIII, non vi è alcuna prescrizione standard in merito alla presentazione di dati di bioaccumulo, di studi acquatici a lungo termine o di valori sull'emivita di degradazione. Deve perciò essere presa in considerazione la produzione di dati oltre alle prescrizioni sulla fascia di tonnellaggio mediante approcci non sperimentali o sperimentali fino a che non si giunga a una conclusione. In alternativa (e come indicato sopra nella sezione I.3.2.2.), il dichiarante può decidere di non effettuare la valutazione PBT e considerare la sostanza come se si trattasse di una sostanza PBT/vPvB. Questi aspetti sono ulteriormente specificati nella Parte II di questi orientamenti.

Per superare i problemi legati alla valutazione di UVCB, possono essere contemplati diversi approcci di valutazione, come previsto nella sezione successiva.

I.4. Approcci di valutazione per UVCB

Come descritto in precedenza, al momento di valutare l'adeguatezza dei dati o quando è richiesta una sperimentazione ai fini della classificazione e/o per determinare la persistenza, il bioaccumulo e la tossicità nella valutazione PBT/vPvB, per ogni componente rilevante della sostanza devono in linea di principio essere presi in considerazione l'ecotossicità e i dati sul destino e il comportamento ambientale (vedere sezioni I.3.1.1. e I.3.2.3.).

Ciò può, tuttavia, diventare un compito impegnativo per le NCS in quanto queste possono comprendere un elevato numero di componenti, compresi i componenti sconosciuti. Inoltre, per alcuni «endpoint», sono disponibili solo dati sulla sostanza intera (per esempio, studi su mammiferi). Infine, i componenti della NCS possono presentare diverse proprietà fisico-chimiche e portare a sfide tecniche e a problemi d'interpretazione dei risultati relativi agli «endpoint» di tossicità per l'ambiente acquatico, biodegradazione, bioaccumulo, comportamento di ripartizione e idrosolubilità.

Il gruppo di esperti PBT dell'ECHA ha affrontato la questione specifica delle UVCB in un documento di lavoro (di seguito il «Documento di lavoro PBT ECHA» ancora in fase di revisione¹⁸) e secondo questo documento, in base alla conoscenza della sostanza, delle sue materie prime e del processo di fabbricazione, dei suoi componenti e delle loro proprietà previste, possono essere adottati diversi approcci di valutazione come segue:

- (1) l'«approccio per componenti noti»: questo approccio può essere utilizzato quando di una sostanza è nota la presenza di componenti specifici a concentrazioni rilevanti che sono sospettati di avere proprietà (v)P, (v)B e T;

¹⁸ Bozza documento di lavoro del gruppo di esperti PBT dell'ECHA sugli approcci per la valutazione di UVCB - PBT/vPvB - EG_20150710

- (2) l'«approccio per blocchi» (profilazione in frazioni): la sostanza è divisa in frazioni/blocchi di componenti strutturalmente simili o che seguono un regolare schema prevedibile di strutture;
- (3) l'approccio per «sostanza intera»: la sostanza UVCB è considerata una singola sostanza chimica ai fini della valutazione e della sperimentazione.

Nella Parte II del presente documento sono forniti ulteriori dettagli e illustrazioni su come applicare gli approcci di valutazione alle NCS ai fini della valutazione PBT e della classificazione.

I.5. Derivazione PNEC e caratterizzazione dei rischi

Per sostanze fabbricate o importate in quantità di 10 tonnellate o più, se a seguito della valutazione dei pericoli fisico-chimici o della valutazione PBT la sostanza dimostra di essere pericolosa o di essere una PBT/vPvB, allora devono essere condotte una valutazione dell'esposizione e una caratterizzazione del rischio.

La valutazione dell'esposizione si basa sulla generazione di uno o più scenari d'esposizione e sulle stime dell'esposizione (concentrazione ambientale prevista o PEC).

Lo scenario d'esposizione deve descrivere le condizioni di fabbricazione e d'uso, comprese le condizioni operative (OC) e le misure di gestione dei rischi (RMM) necessarie a dimostrare che i rischi per la salute umana e per l'ambiente sono adeguatamente controllati.

Durante la fase di caratterizzazione dei rischi, le concentrazioni ambientali previste per ogni settore ambientale devono essere confrontate con le PNEC identificate durante la fase di valutazione dei pericoli. La caratterizzazione dei rischi deve essere ripetuta per ciascun scenario d'esposizione trattato nella CSA. L'obiettivo è quello di dimostrare che, quando vengono attuate le condizioni degli scenari d'esposizione, i rischi saranno controllati.

Il rischio è considerato adeguatamente controllato, nell'intero ciclo di vita della sostanza, se i livelli d'esposizione stimati non superano la PNEC.

È importante notare, tuttavia, che la valutazione degli approcci utilizzati per le NCS, come descritto al precedente punto I.4. (cioè uno o più componenti chiave identificati come indicatori principali/sostanze che determinano rischi, approccio per blocchi o sostanza intera), può influenzare la derivazione di PNEC per le NCS.

Quando per alcuni componenti le PNEC non possono essere derivate, deve essere effettuata una valutazione qualitativa a dimostrazione che i potenziali effetti sono evitati durante l'implementazione dello scenario d'esposizione.

Questo è il caso di sostanze PBT/vPvB in cui non è possibile valutare i potenziali rischi a lungo termine di queste sostanze, e quindi nessuna PNEC può essere derivata per ogni comparto ambientale. Invece di stime dell'esposizione, è necessaria una caratterizzazione delle emissioni per essere in grado di dimostrare che le emissioni sono già ridotte al minimo mediante le misure di gestione dei rischi attuate in loco e quelle raccomandate agli utilizzatori a valle.

Un esempio degli approcci per la valutazione dei potenziali rischi derivanti da NCS identificate come pericolose è presentato nella Parte II del presente documento.

PARTE II. APPROCCI DI VALUTAZIONE AMBIENTALE PER NCS

Come indicato nella Parte I. del presente documento, la valutazione dei pericoli ambientali e dei rischi relativi alle NCS è un compito difficile che richiede particolare attenzione, a causa della natura delle NCS e della necessità di affrontare in linea di principio le proprietà fisico-chimiche, il destino e l'ecotossicità di tutti i componenti della sostanza.

Possono essere utilizzate diverse metodologie per caratterizzare e valutare le NCS al fine di rispettare le prescrizioni del regolamento REACH e del regolamento CLP. Le NCS possono essere valutate:

- valutando componenti specifici (l'«approccio per componenti noti»); o,
- sulla base di frazioni/blocchi di componenti (l'«approccio per blocchi»); o,
- sulla base di informazioni sulla NCS stessa («approccio per sostanza intera»).

Le seguenti sezioni dei presenti orientamenti trattano questi approcci di valutazione e forniscono illustrazioni ed esempi su come applicarli durante la valutazione ambientale e la classificazione ed etichettatura di NCS.

II.1. Caratterizzazione di NCS e considerazioni specifiche

Come accennato nella Parte 1, gli Orientamenti dell'ECHA sull'identificazione delle sostanze generalmente ritengono che le NCS rientrino nella sottocategoria di «UVCB sottotipo 3». Tuttavia, esse possono anche essere caratterizzate come sostanze mono-componente o multi-componente in base alla loro composizione.

Le NCS sono generalmente composte da un elevato numero di componenti, di cui alcuni sono noti e possono essere caratterizzati. Tuttavia, esistono situazioni in cui i componenti sono sconosciuti o scarsamente caratterizzati.

Come descritto negli Orientamenti sull'identificazione delle sostanze naturali complesse, le sostanze multi-componente sono trattate come «sostanze ben definite» contenenti alcuni componenti presenti tra il 10 % e l'80 %. Gli Orientamenti dell'ECHA prevedono l'identificazione di altri componenti tra l'1 % e il 10 % come «impurezze». Precedentemente rientranti nella ELINCS, i componenti 1-10 % sono stati notificati solo nella misura in cui contribuiscono in modo significativo alla classificazione complessiva della sostanza. Molte NCS di interesse dell'EFEO/IFRA rientrano nella categoria multi-componente e sono quindi sostanze «ben definite».

I componenti sconosciuti delle UVCB devono essere identificati, se possibile, mediante una descrizione generica della loro natura chimica. Per i componenti UVCB di interesse per l'industria dei profumi, questi descrittori generici sono tipicamente «monoterpene» e «sesquiterpene», modificati dagli appropriati descrittori funzionali «idrocarburo», «alcol», «chetone», ecc.

Le strutture terpenoidi possono essere ulteriormente suddivise in acicliche, monocicliche, bicicliche ecc. Gli schemi di frammentazione degli ioni molecolari con spettrografia di massa

sovente consentono questo livello di descrizione, anche quando una struttura molecolare esatta non può essere dedotta. Con questo metodo, le NCS possono essere caratterizzate come una «miscela» di sostanze note e uno o più blocchi terpenoidi generici.

La natura strutturale dei blocchi limita molti dei loro parametri fisici, quali tensione di vapore, idrosolubilità, coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua, ecc., a una gamma piuttosto ristretta permettendo di trattarli come quasi-sostanze con proprietà sufficientemente simili a sostanze note che servono come surrogati ai fini della valutazione dei rischi.

Per esempio, il destino finale di queste quasi-sostanze può essere previsto per analogia alle sostanze note, di cui i percorsi di biodegradazione sono in genere ben noti [Marmulla, 2014], [Mikami 1988], [Alvarez, 1999].

Da un «punto di vista commerciale» una «NCS ben definita», sia che si tratti di una sostanza multi-componente o di una UVCB, è una NCS che soddisfa le norme analitiche e di composizione previste dalla norma ISO/TC 54 o da altri organismi quasi-ufficiali.

La norma ISO/TC 54 ha pubblicato 100 norme per oli essenziali e altre NCS disponibili sul mercato globale e 10 norme aggiuntive sono in varie fasi di sviluppo. Per ogni NCS, la norma stabilisce intervalli per i seguenti parametri che trovano le loro controparti nel regolamento REACH di cui all'allegato VI, punto 2:

- Aspetto
- Colore
- Odore
- Densità
- Indice di rifrazione
- Indice di acidità
- Gascromatogrammi tipici (supporto polare e non polare)
- Punto di infiammabilità

Le norme generalmente comprendono oltre ai cromatogrammi anche una tabella con gli intervalli di concentrazione dei componenti chiave considerati importanti per l'uniformità sensoriale e fisica.

Le concentrazioni minime di interesse possono arrivare fino a 0,1 %, ma, in genere, la concentrazione media minima di una sostanza profilata è ≥ 1 %. È importante sottolineare che non tutte le sostanze presenti all'1 % o più nel NCS sono incluse nella specifica; la somma dei valori medi per i componenti elencati in genere supera l'80 %.

II.2. Approcci per la valutazione di NCS

II.2.1. Approcci di valutazione e strategie per NCS

Nel valutare le NCS per i loro effetti ambientali ai sensi del regolamento REACH, anche ai fini della classificazione ed etichettatura, la scelta dell'approccio dipenderà da diversi fattori come la conoscenza di componenti e/o frazioni dell'intera sostanza, le differenze tra le loro proprietà e la capacità di caratterizzarle.

Inoltre, le limitazioni tecniche in fase di sperimentazione e la fattibilità nel generare nuovi dati influenzeranno la scelta dell'approccio. In alcuni casi, la strategia richiederà un approccio graduale iniziando con un tipo e migliorando la valutazione utilizzando o combinando altri approcci ai diversi componenti o gruppi di componenti.

Le sezioni da II.2.1.1 a II. 2.1.3 descrivono i vari approcci che possono essere utilizzati per valutare gli effetti ambientali delle NCS e ai fini della loro classificazione ed etichettatura. I tre approcci descritti sono stati proposti dal gruppo di esperti PBT dell'ECHA per affrontare questioni specifiche relative a UVCB nel documento di lavoro PBT ECHA. Tuttavia, potrebbero essere ugualmente applicabili a sostanze multi-componente complesse e per affrontare altre prescrizioni per valutazioni ambientali quali la classificazione ed etichettatura e la valutazione dei rischi. Inoltre, i vantaggi e gli svantaggi relativi all'uso di ciascuno di questi approcci sono riassunti qui di seguito.

II.2.1.1. L'«approccio per componenti noti»

L'«approccio per componenti noti» può applicarsi quando una sostanza è ben caratterizzata e/o si sa che contiene componenti specifici che sono rilevanti per la classificazione e per la valutazione PBT/vPvB quando si sospetta, in base alle informazioni al livello di screening, che rappresentino il caso peggiore delle proprietà (v)P, (v)B e T.

L'approccio può anche essere utilizzato se i componenti specifici possono essere isolati o fabbricati separatamente per la sperimentazione o se sono presenti dati disponibili esistenti per i singoli componenti. Un certo numero di componenti presenti nelle NCS hanno usi simili nel loro diritto e sono o saranno registrati ai sensi del regolamento REACH come sostanze per fragranze (per esempio, i componenti evidenziati in grassetto nell'appendice 4). La valutazione di screening si basa sui singoli componenti noti, utilizzando i dati disponibili su tale componente (o su sostanze «read-across», se giustificato).

Analogamente all'approccio per frazioni/blocchi, non c'è bisogno di sperimentare tutti i componenti identificati. Se, per la valutazione PBT/vPvB, almeno uno dei componenti rilevanti soddisfa la combinazione di proprietà P, B e T o vP e vB, l'intera sostanza multi-componente complessa/sostanza UVCB complessa deve essere considerata contenere componenti PBT/vPvB.

I pro e i contro dell'«approccio per componenti noti» sono riassunti qui di seguito.

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none"> • Vengono eseguite prove effettive su una sostanza più pura, che sono quindi più facili da eseguire e interpretare. • Può essere l'unica opzione scientificamente difendibile per le sostanze con diversi componenti noti. • I componenti specifici possono essere già noti per le loro proprietà e, quindi, lo sforzo 	<ul style="list-style-type: none"> • Richiede una maggiore capacità analitica di caratterizzazione dell'intera sostanza all'inizio della valutazione PBT rispetto all'approccio per sostanza intera. • Può comportare la produzione di materiale specifico per la sperimentazione • Può richiedere più di una prova per ogni «endpoint», il che potrebbe sollevare

Pro	Contro
di valutazione può essere ridotto.	<p>problemi di sperimentazione sui vertebrati (per esempio, per sperimentazioni di bioaccumulo o tossicità per i mammiferi).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Richiede la dimostrazione che ogni componente rappresentativo della frazione scelta per la sperimentazione sia un caso peggiore ragionevole.

II.2.1.2. L'«approccio per blocchi» (o «profilazione in frazioni»)

Nell'approccio per frazioni/blocchi, i componenti che sono strutturalmente simili o che seguono uno schema regolare prevedibile di strutture sono raggruppati in frazioni che sono normalmente considerate come se fossero componenti singoli.

Il documento di lavoro PBT dell'ECHA delinea diversi metodi per attuare l'approccio per frazioni/blocchi nella valutazione PBT per ciascuna delle proprietà «P», «B», «T» ma l'approccio è applicabile anche per la classificazione ed etichettatura e per l'intera valutazione ambientale in generale:

- (1) La sostanza è suddivisa in frazioni contenenti componenti simili basati su descrittori strutturali. La valutazione e/o la sperimentazione sono condotte sulla frazione stessa, non sui singoli componenti (o surrogati). Le proprietà in questa frazione possono essere o molto simili o seguire uno schema regolare correlato alla variazione dei descrittori strutturali.
- (2) La sostanza è suddivisa in frazioni contenenti componenti che si prevede abbiano lo stesso comportamento di degradazione (per esempio, sulla base di dati di biodegradazione immediata).
- (3) Il «metodo per blocchi idrocarburici»: questo metodo è stato sviluppato per sostanze petrolifere e viene applicato quando la sostanza multi-componente complessa/sostanza UVCB complessa può essere suddivisa in frazioni contenenti componenti che sono molto simili per quanto riguarda le proprietà da valutare. Per ciascuna delle frazioni, viene/vengono scelta/e una o più sostanze chimiche rappresentative (componente/i o componente/i surrogato/i), su cui vengono effettuate la sperimentazione e la valutazione.

Nella successiva sezione II.2.2. è descritto un metodo per assemblare frazioni/blocchi rilevanti di componenti per NCS.

Pertanto, può essere adottato un approccio graduale per la valutazione e l'ottimizzazione della strategia di sperimentazione nella valutazione ambientale, anche per scopi di classificazione ed etichettatura, in modo che non vi sia l'esigenza di testare tutte le frazioni.

Deve perciò essere data attenzione alle frazioni «caso peggiore»

I pro e i contro dell'«approccio per blocchi» sono riassunti qui di seguito.

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione più mirata e raffinata rispetto all'approccio per sostanza intera. • La valutazione di frazioni chimiche complesse consente un'efficiente individuazione mirata della sperimentazione. • Può essere l'unica opzione pratica per alcune UVCB molto complesse. • Fornisce una soluzione raffinata se l'approccio per «componenti noti» non è fattibile. 	<ul style="list-style-type: none"> • Richiede una maggiore capacità analitica di caratterizzazione dell'intera sostanza all'inizio della valutazione ambientale rispetto all'approccio per sostanza intera. • Può comportare la produzione di materiale specifico per la sperimentazione. • Può richiedere più di una prova per ogni «endpoint», il che potrebbe sollevare problemi di sperimentazione sui vertebrati (per esempio, per sperimentazioni di bioaccumulo o tossicità per i mammiferi). • Richiede la dimostrazione che ogni componente rappresentativo della frazione scelta per la sperimentazione sia un caso peggiore ragionevole. • Può portare a sovrastimare l'«endpoint».

II.2.1.3. L'approccio per «sostanza intera»

Quando ci si aspetta che tutti i componenti abbiano proprietà molto simili, possono essere applicabili metodi di prova standard (Orientamenti dell'ECHA, capitolo R.7b per la tossicità per l'ambiente acquatico); in questo caso, la NCS può essere considerata come una singola sostanza chimica ai fini della valutazione e della sperimentazione.

Tuttavia, anche quando la NCS è composta da componenti con proprietà differenti, l'utilizzo dell'approccio per sostanza intera può ancora essere applicabile (Monografia OCSE n° 23, 2000; Orientamenti dell'ECHA; capitolo R.7b per la tossicità per l'ambiente acquatico; Documento di lavoro PBT ECHA). In questi casi, l'interpretazione dei risultati deve essere effettuata con cautela.

In ogni caso, quando si utilizza l'approccio per sostanza intera per NCS, deve essere fornita una giustificazione per quanto riguarda la scelta e l'applicabilità dell'approccio.

I pro e i contro dell'«approccio per sostanza intera» sono riassunti qui di seguito.

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none"> • I dati sulla sostanza intera possono essere più ecologicamente rilevanti • L'uso della frazione di accomodamento in acqua (WAF) per la sperimentazione di tossicità per l'ambiente acquatico è ben descritto • Può essere l'unica opzione se un'analisi adeguata della sostanza di prova non è fattibile • Non è necessario fornire dati su ogni componente (alcuni dei quali non sarebbero disponibili in una forma pura o facilmente isolati/preparati) • Prescrizioni ridotte di generazione di dati (inclusa la sperimentazione su vertebrati) 	<ul style="list-style-type: none"> • I risultati delle prove possono non fornire informazioni sul comportamento e sulle proprietà dei singoli componenti • I dati disponibili di prova sull'intera sostanza possono essere di difficile interpretazione (sia a causa di problemi fisico-chimici sia perché la composizione degli elementi di prova può variare) • Alcune sperimentazioni sull'intera sostanza possono non essere fattibili (per esempio, se le proprietà fisico-chimiche dei componenti variano in modo significativo)

Infine, il documento di lavoro PBT ECHA prevede che sia anche possibile una combinazione di uno o più dei tre suddetti approcci e che diversi approcci possano essere applicati nelle diverse fasi di valutazione, per esempio se le informazioni e le conoscenze sulla sostanza aumentano durante la valutazione.

II.2.2. Metodi per l'assemblaggio di blocchi di componenti di NCS

Gli oli essenziali e gli estratti naturali utilizzati nell'industria dei profumi sono in genere composti da monoterpeni e sesquiterpeni. Possono anche essere presenti alcune piccole molecole organiche. Nell'appendice 4 dei presenti orientamenti, è fornito un elenco illustrativo dei componenti presenti nelle NCS per fragranze.

Nelle NCS, i componenti terpenoidi sono spesso correlati tra loro come conseguenza della biochimica della pianta. Ciò offre l'opportunità di raggruppare i componenti correlati e di trattare ciascun «blocco» come una singola sostanza. All'interno di ogni blocco di componenti, possono essere utilizzati i dati su uno o alcuni componenti per rappresentare l'intero blocco, evitando così di dover generare dati per tutti i componenti noti all'interno di una NCS. Per NCS complesse, in cui non è possibile individuare inequivocabilmente tutti i componenti, si possono includere i componenti non identificati all'interno di un blocco di componenti strutturalmente simili. Per esempio, i sesquiterpeni sono notoriamente difficili da identificare in maniera inequivocabile quando sono presenti in una miscela complessa e idealmente richiederebbero un campione puro di conferma mediante coiniezione cromatografica.

Inoltre, l'isolamento sovente non è realizzabile e/o è impraticabile per componenti presenti a livelli bassi. Tuttavia, come conseguenza della biochimica della pianta, i terpenoidi sconosciuti sono tipicamente correlati ai componenti noti in un dato olio essenziale e pertanto possono essere inclusi in un blocco di componenti idoneo per la valutazione.

Ogni blocco di componenti deve essere assemblato sulla base della similitudine con riferimento alle proprietà da valutare. Per la valutazione ambientale, le proprietà chiave sono tossicità per l'ambiente acquatico, potenziale di bioaccumulo e biodegradazione. Queste sono prescrizioni su «endpoint» in materia di informazione ambientale ai sensi del regolamento REACH e influenzano l'esito della classificazione di pericolo, i calcoli PEC/PNEC e la valutazione PBT.

La tossicità per l'ambiente acquatico è guidata dalla modalità di azione tossica, che a sua volta dipende dalla funzionalità chimica presente. Per esempio, le molecole organiche neutre quali alcoli, chetoni, eteri ed idrocarburi agiscono tramite un semplice meccanismo di narcosi non polare mentre una specifica modalità di azione può essere associata a sostanze chimiche più reattive quali aldeidi o composti carbonilici alfa-beta insaturi, che hanno la capacità di legarsi alle proteine. La lipofilia (come definito dal log Kow) è anche nota per essere un fattore determinante nella tossicità per gli organismi acquatici. Una tendenza all'aumento della tossicità per l'ambiente acquatico con incremento del log Kow di solito si osserva all'interno di una determinata classe di modalità di azione fino a un valore soglia del log Kow di circa 5,0-6,4 [EPA, 2012].

Il potenziale di bioaccumulo è normalmente esaminato utilizzando il coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua. Il rapporto tra il log Kow di una sostanza organica e la sua bioconcentrazione, misurata dal fattore di bioconcentrazione (BCF) nei pesci, è ampiamente confermato dalla letteratura scientifica per le sostanze chimiche che si bioaccumulano per diffusione passiva e non sono biotrasformate. La capacità dei pesci di metabolizzare una sostanza ai componenti più polari, porta a valori BCF più bassi. Il potenziale per il metabolismo dipenderà dalla struttura chimica della sostanza.

La biodegradazione è la trasformazione da parte di microrganismi mediante reazioni enzimatiche. Così la capacità di una sostanza a biodegradarsi dipende dalla sua struttura chimica. La presenza di alcuni gruppi funzionali come i gruppi di esteri che possono essere facilmente spaccati, avrà un effetto positivo sulla biodegradabilità della struttura. Lo scheletro carbonioso è particolarmente importante in quanto il grado di ramificazione, la posizione dei gruppi alchilici e il numero di anelli possono evitare che si verifichino meccanismi comuni e percorsi di biodegradazione.

Le suddette principali proprietà strutturali e fisico-chimiche rilevanti per l'ecotossicità e il destino ambientale sono riassunte nella tabella 3.

Tabella 3: principali proprietà strutturali e fisico-chimiche rilevanti per l'ecotossicità e il destino ambientale

Endpoint	Proprietà chimiche		
	Scheletro carbonioso	Gruppo funzionale	Log Kow
Tossicità per l'ambiente acquatico		✓	✓
Bioaccumulo	Possono essere importanti per la biotrasformazione		✓
Biodegradabilità	✓	✓	

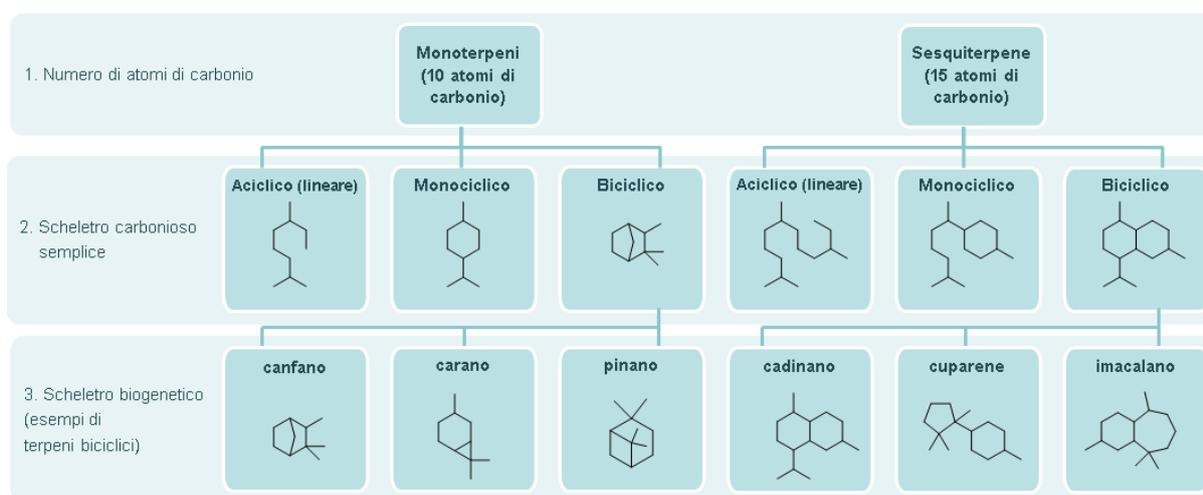
I terpeni sono stati classicamente identificati attraverso il riconoscimento di un modello «isoprenico» nel loro scheletro carbonioso. Il numero di queste significative unità C5 in un composto ha dato luogo a un semplice sistema di classificazione primario (tabella 4).

Tabella 4: sistema di classificazione primaria dei terpeni

Nome	N. di unità isopreniche	N. di atomi di carbonio
Emiterpenoidi	1	5
Monoterpenoidi	2	10
Sesquiterpenoidi	3	15
Diterpenoidi	4	20
Ecc.		

L'organizzazione dello scheletro carbonioso isoprenilico all'interno di ogni classe primaria in seguito dà luogo a varie classi secondarie o sottoclassi (Figura 1). Per esempio, lo scheletro carbonioso può essere classificato semplicemente sulla base dell'essere aciclico, monociclico, biciclico o triciclico. Se è richiesta un'ulteriore sottocategorizzazione allora possono essere utilizzati rapporti o scheletri biogenetici. Nel corso degli anni, con lo sviluppo della conoscenza della chimica dei terpeni, sono stati proposti vari schemi di classificazione o nomenclatura biogenetica. I più conosciuti sono quelli di Devon e Scott (1972), Roberts (1981) e Fraga (2013).

Figura 1: schema di classificazione a più livelli per scheletri terpenici



Uno schema di classificazione dei terpeni come descritto sopra in combinazione con la funzionalità chimica può fornire un approccio adatto all'assemblaggio di blocchi di componenti di NCS ai fini della valutazione ambientale. Le dimensioni della molecola (cioè il numero di unità isopreniche/numero di atomi di carbonio) e la presenza di gruppi funzionali polari determinano la lipofilia (log Kow) di ciascuno dei componenti (tabella 5), che come detto in precedenza è un fattore determinante sia per la tossicità per l'ambiente acquatico sia per il bioaccumulo. La funzionalità chimica è importante per assegnare la modalità di azione della tossicità per l'ambiente acquatico mentre lo scheletro carbonioso è fondamentale per la biodegradazione.

Tabella 5: criteri per il raggruppamento dei terpenoidi

Blocco di componenti	Criteri di assemblaggio		Intervallo log Kow
	Numero di atomi di carbonio	Funzionalità chimica	
1	Monoterpene	Idrocarburo	3,9-5,7
2	Monoterpene	Ossigenato	2,6-4,4
3	Sesquiterpene	Idrocarburo	5,7-7,0
4	Sesquiterpene	Ossigenato	3,4-5,6

Un modo alternativo per raggruppare i terpenoidi, in particolare quando la struttura dei componenti non può essere inequivocabilmente identificata, può avvenire mediante correlazioni tra frammenti di spettri di massa e/o indici di ritenzione cromatografici.

Se una NCS in corso di valutazione contiene anche alcuni componenti non terpenoidi, questi possono essere considerati sia come singoli componenti sia eventualmente raggruppati anche in famiglie strutturalmente correlate, come per esempio aldeidi alifatiche lineari, esteri benzilici o fenoli.

II.3. Classificazione ed etichettatura

Come descritto nella sezione I.3.1.4 di questi orientamenti, la classificazione di NCS può essere basata sui dati della NCS stessa o su calcoli utilizzando dati relativi ai componenti noti o ai blocchi di componenti.

È importante notare che i dati ottenuti dall'utilizzo di metodi non sperimentali possono essere utilizzati anche per derivare la classificazione, come previsto al punto 4.1.1.2.2 dell'allegato I del regolamento CLP a condizione che soddisfino i requisiti specificati al punto 1 dell'allegato XI del regolamento REACH (vedere la sezione II.4.2. successiva).

II.3.1. Classificazione basata su calcoli utilizzando dati su componenti rilevanti o blocco di componenti

II.3.1.1. Principio

Come indicato nella sezione I.3.1.4., la classificazione si basa sulla classificazione e sulla percentuale di ogni componente rilevante o blocco di componenti della NCS.

II.3.1.2. Classificazione dei componenti

La classificazione dei componenti può essere sia basata sulla loro classificazione esistente oppure sui dati disponibili per tali componenti da cui può essere derivata la classificazione:

(a) Utilizzo della classificazione vigente in materia di componenti

La classificazione dei componenti può essere ottenuta direttamente attraverso fonti come il Manuale di etichettatura IFRA/IOFI (vedere l'appendice 5), l'Inventario C&L (disponibile all'indirizzo: <http://echa.europa.eu/it/information-on-chemicals/cl-inventory-database>) o il fascicolo REACH della sostanza disponibile sul sito web di divulgazione dell'ECHA, per esempio.

Nel caso in cui un componente presenti una classificazione armonizzata come previsto all'allegato VI del regolamento CLP, questa classificazione deve essere utilizzata da parte del fabbricante, dell'importatore o dell'utilizzatore a valle. In assenza di una classificazione armonizzata, quando per una stessa sostanza le classificazioni fornite dalle varie fonti sono differenti, l'attendibilità di ogni classificazione disponibile deve essere valutata con attenzione. Occorre dare la preferenza alla classificazione più attendibile e pertinente.

Esempi:

Sostanza: 1,8-cineolo - CAS: 470-82-6	
Fonti	Classificazione dei pericoli ambientali ai sensi del regolamento CLP
Manuale di etichettatura IFRA/IOFI 2014	Non classificato
Inventario C&L	12 voci: - una con 782 notificanti (corrispondente alla classificazione in trasmissioni congiunte per la registrazione REACH) — non classificato; - una con 1 notificante — classificato come categoria 3 di tossicità cronica per l'ambiente acquatico, con un controllo che indica che un'impurezza o un additivo impatta sulla classificazione notificata
Fascicolo REACH (sito web di divulgazione dell'ECHA)	Non classificato

Il cineolo non è classificato come pericoloso per l'ambiente acquatico in base al suo fascicolo di registrazione REACH, 11 voci (corrispondenti a 1.190 notificanti) nell'Inventario C&L e nel manuale di etichettatura IFRA. Solo 1 notificante dell'Inventario C&L ha classificato il cineolo come pericoloso per l'ambiente acquatico, ma non vengono forniti dati di supporto a conferma di tale classificazione. In conclusione, il cineolo può essere considerato non classificato come pericoloso per l'ambiente acquatico.

Sostanza: linalolo - CAS: 78-70-6	
Fonti	Classificazione dei pericoli ambientali ai sensi del regolamento CLP
Manuale di etichettatura IFRA/IOFI 2014	Non classificato
Inventario C&L	25 voci: <ul style="list-style-type: none"> - Una con 1 245 notificanti (corrispondenti alla classificazione in trasmissioni congiunte per la registrazione REACH): non classificato - 1 voce con un notificante: Categoria 2 di tossicità cronica per l'ambiente acquatico - 1 voce con un notificante: Categoria 3 di tossicità cronica per l'ambiente acquatico
Fascicolo REACH (sito web di divulgazione dell'ECHA)	Non classificato

Il linalolo non è classificato come pericoloso per l'ambiente acquatico in base al suo fascicolo di registrazione REACH, 23 voci (corrispondenti a 1 714 notificanti) nell'Inventario C&L e nel manuale di etichettatura IFRA/IOFI. Solo 2 notificanti dell'Inventario C&L hanno classificato il linalolo come pericoloso per l'ambiente acquatico, ma non vengono forniti dati di supporto a conferma di tale classificazione. In conclusione, il linalolo può essere considerato non classificato come pericoloso per l'ambiente acquatico.

(b) Classificazione in base ai dati disponibili su componenti rilevanti

La classificazione può essere ottenuta utilizzando i dati disponibili su componenti rilevanti e applicando i criteri di classificazione per le sostanze, come specificato nell'allegato I 4.1.2 del regolamento CLP.

- Per la classificazione di pericolo acuto (a breve termine):

viene identificata la tossicità acuta per l'ambiente acquatico disponibile per ogni componente rilevante e per ciascun livello trofico (pesci, crostacei, alghe).

Come indicato nel regolamento CLP, sarà utilizzato il più basso dei valori di tossicità disponibili tra i diversi livelli trofici per definire la categoria di pericolo acuto appropriata in base alla tabella 4.1.0.

- Per la classificazione di pericolo a lungo termine:

se sono disponibili dati sulla tossicità cronica per i componenti rilevanti, questi saranno utilizzati in via prioritaria.

In assenza di dati sulla tossicità cronica, i pericoli acquatici a lungo termine saranno valutati prendendo in considerazione anche i dati sul destino ambientale (degradabilità e bioaccumulo).

La classificazione di ciascun componente si baserà sui dati di tossicità acuta, sulla degradabilità e sul coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua (log Kow) o sul fattore di bioconcentrazione (BCF) (vedere sezione 4.1.2 e allegato I: tabella 4.1.0 del regolamento CLP).

**Esempio: «Olio essenziale di timo (contenente timolo), di tipo spagnolo»
(CE: 284-535-7, CAS: 84929-51-1)**

Composizione

(NF ISO 14715 – Novembre 1999)

Componenti	N. CAS	N. CE	% min	% max
timolo	89-83-8	201-944-8	37	55
para-cimene	99-87-6	202-796-7	14	28
γ-terpinene	99-85-4		4	11
linalolo	78-70-6	201-134-4	3	6,5
carvacrolo	499-75-2		0,50	5,50
mircene	123-35-3	204-622-5	1	2,8
α-terpinene	99-86-5		0,9	2,6
α-pinene	80-56-8	201-291-9	0,5	2,5
terpinen-4-olo	562-74-3		0,1	2,5
β-cariofillene	87-44-5		0,50	2,00
carvacrolo metil etere	6379-73-3	228-959-2	0,10	1,50
α-tuiene	3917-48-4		0,2	1,5
trans-sabinene idrato	15537-55-0		tracce	0,5

L'olio di timo (contenente timolo), di tipo spagnolo, è per lo più composto da alcoli monoterpenici e idrocarburi monoterpenici. Generalmente più del 90 % dei componenti dell'olio essenziale della sostanza può essere identificato analiticamente (i componenti in grassetto sono quelli presenti al di sopra dell'1 % minimo nell'olio).

Dati disponibili (tossicità per l'ambiente acquatico, biodegradazione e bioaccumulo)

Non è disponibile alcun dato di prova valido per la sostanza in quanto tale. Di conseguenza, la classificazione è presa in considerazione sulla base di singoli componenti utilizzando il metodo della somma (vedere la tabella seguente).

- Tossicità per l'ambiente acquatico

Sono state ottenute informazioni sulla tossicità per l'ambiente acquatico per tutti i componenti rilevanti. Tuttavia essi non erano facilmente disponibili per tutti i componenti: alcuni dati sono di proprietà di una società privata; altri, in particolare per i componenti minori, come carvacrolo metil etere, α -tuiene, trans-sabinene idrato, sono stati ottenuti attraverso previsioni QSAR non essendo disponibili altre opzioni.

- Biodegradazione

I risultati dei dati del test di biodegradazione immediata erano disponibili per i componenti principali.

Per i componenti minori, è stato eseguito il «read-across», il quale ha consentito l'uso dei dati di biodegradazione disponibili per carvacrolo e sabinene rispettivamente per carvacrolo metil etere e α -tuiene/trans-sabinene idrato. Per una spiegazione dettagliata relativa all'uso del metodo del «read-across», vedere la sezione II.4.2.2.

- Bioaccumulo:

Un valore BCF determinato sperimentalmente era disponibile solo per un componente. I coefficienti di ripartizione ottanolo/acqua sono stati ottenuti per tutti i componenti. Per quei componenti con log Kow vicini al valore soglia di 4, i fattori di bioconcentrazione sono stati anche calcolati utilizzando modelli QSAR. Le previsioni QSAR hanno dato esiti dello stesso ordine di grandezza. Di conseguenza, possiamo considerare senza troppa incertezza che questi valori BCF previsti sono rilevanti per valutare il potenziale di bioaccumulo del relativo componente. Nel caso del carvacrolo metil etere (log Kow 4,08), i valori di BCF previsti sono inferiori al valore soglia di 500.

L'uso di QSAR e le condizioni che devono essere soddisfatte sono trattati nella sezione II.4.2.1.

Dati disponibili

Componenti	LC50 acuta nei pesci (mg/l)	CE50 <i>Daphnia</i> (mg/l)	CE50 Alghe (mg/l)	Fonte	Degradabilità ¹⁹	Fonte	Log Kow	Fonte	BCF (kg/L peso umido)	Fonte
timolo	4,7	3,2	nessun dato	A	intrinsecamente biodegradabile (94,6 % 5 giorni; 302B)	A	3,30	a		
para-cimene	48	6,5	4	b'';b",b*	rapidamente degradabile (> 60 % in 301F ma non ha soddisfatto la finestra di 10 giorni)	C	4,50	c		
γ-terpinene		> limite di solubilità #		b#	non rapidamente degradabile (29 % 28 giorni, 48 % 70 giorni (301F); 61 % 70 giorni (302C))	C	4,75	d		
linalolo	27,8	59	88,3	A	rapidamente degradabile (64,2 %, 28 giorni; 301D)	A	2,84	a		
carvacrolo	10,8760	4,0920	7,9260	d*	rapidamente degradabile	b#	2,50	b#		
mircene	> limite di solubilità ^a	> limite di solubilità ^a	> limite di solubilità ^a	A	rapidamente degradabile (76 % in 28 giorni; 301D)	A	4,17	a	262 621-733	d'' d**
α-terpinene		> limite di solubilità # «read-across» da componente γ-terpinene			non rapidamente degradabile (40 % 28 giorni, 62 % 60 giorni (301F))	C	4,75 5,3	d c		
α-pinene	> limite di solubilità ^a	> limite di solubilità ^a	> limite di solubilità ^a		rapidamente degradabile (>60 % in 301B ma non ha soddisfatto la finestra di 10 giorni)	A	4,48	a	1248	a
terpinen-4-olo		6,3		b*	rapidamente degradabile	B	3,33	d		
β-cariofillene		> limite di solubilità #		B	rapidamente degradabile	b#	6,30	d		
carvacrolo metil etere	1,8390	1,2650	2,0820	d*	rapidamente degradabile («read-across» da componente carvacrolo)	b# d#	4,08	d	228 392-395	d'' d**
α-tuiene	0,6620	0,4730	0,9080	d*	rapidamente degradabile («read-across» da sabinene (CAS: 3387-41-5))	b#	4,48	d#	420 1137-1237	d'' d**
trans-sabinene idrato	10,7370	6,8070	7,9970	d*	rapidamente degradabile («read-across» da sabinene (CAS: 3387-41-5))	b# d#	3,19	d#		

a: sito web di divulgazione dell'ECHA

b: banca dati RIFM, disponibile ai membri, dati in possesso del RIFM * o di una società membro # o pubblicazione~

c: dati di privato

d: QSAR, ECOSAR* o OASIS# o BCFWIN tramite equazione " o modello di Arnot di BCF BCFWIN include le stime del tasso di biotrasformazione, a seconda del livello trofico dei pesci **

¹⁹ I criteri del regolamento CLP per quanto riguarda la biodegradabilità utilizzano il termine «rapidamente degradabile». Vedere il regolamento CLP alla sezione 4.1.2.9.5.

Per ciascun componente, è stato controllato se esiste una classificazione armonizzata per i pericoli di tossicità acuta e cronica di cui all'allegato VI del regolamento CLP. Solo il timolo è stato identificato come avente una classificazione armonizzata per il pericolo di tossicità cronica: Categoria 2 di tossicità cronica per l'ambiente acquatico.

Per gli altri componenti, sulla base delle suddette informazioni raccolte, ciascun componente è stato classificato per i pericoli acuti e a lungo termine per l'ambiente acquatico, come illustrato nella seguente tabella.

Classificazione di componenti per il pericolo di tossicità acuta e cronica

Componenti	% max (utilizzata nel metodo della somma)	LC50 più bassa	Classificazione di tossicità acuta per l'ambiente acquatico	Fattore M per classificazione di tossicità acuta	Classificazione di tossicità cronica per l'ambiente acquatico	Fattore M per classificazione di tossicità cronica	Motivazione della classificazione dei componenti
timolo	55	3,20	Non classificato		Categoria 2 di tossicità cronica		LC50>1mg/l → non classificato per tossicità acuta Classificazione armonizzata come categoria 2 di tossicità cronica
para-cimene	28	4,00	Non classificato		Categoria 2 di tossicità cronica		LC50>1mg/l → non classificato per tossicità acuta CE/LC50 più basso tra 1 e 10 mg/l e log Kow>4 → Categoria 2 di tossicità cronica
γ-terpinene	11	> limite di solubilità #	Non classificato		Categoria 4 di tossicità cronica		LC50>1mg/l → non classificato per tossicità acuta CE/LC50>limite di solubilità, log Kow>4 e non rapidamente degradabile → potenzialmente preoccupante → soddisfa i criteri per la categoria 4 di tossicità cronica come definiti nella tabella 4.10 dell'allegato I del regolamento CLP
linalolo	6,5	27,80	Non classificato		Non classificato		LC50>1mg/l → non classificato per tossicità acuta log Kow<4 e rapidamente degradabile → non classificato per tossicità cronica
carvacrolo	5,50	4,09	Non classificato		Non classificato		LC50>1mg/l → non classificato per tossicità acuta log Kow<4 e rapidamente degradabile → non classificato per tossicità cronica
mircene	2,8	> limite di solubilità a	Non classificato		Non classificato		LC50>1mg/l → non classificato per tossicità acuta log Kow vicino al valore soglia. BCF ottenuto mediante QSAR borderline 262-733 → potenziale borderline di bioaccumulo. Tuttavia, CE/LC50>limite di solubilità e rapidamente biodegradabile → non classificato per tossicità cronica
α-terpinene	2,6	> limite di solubilità # read-across da componente γ-terpinene	Non classificato		Categoria 4 di tossicità cronica		LC50>1mg/l → non classificato per tossicità acuta CE/LC50>limite di solubilità, log Kow>4 e non rapidamente degradabile → potenzialmente preoccupante → soddisfa i criteri per la categoria 4 di tossicità cronica come definiti nella tabella 4.10 dell'allegato I del regolamento CLP
α-pinene	2,5	> limite di solubilità a	Non classificato		Non classificato		LC50>1mg/l → non classificato per tossicità acuta CE50/LC50>limite di solubilità, BCF > 500, log Kow>4 e rapidamente degradabile → non classificato per tossicità cronica
terpinen-4-olo	2,5	6,30	Non classificato		Non classificato		LC50>1mg/l → non classificato per tossicità acuta log Kow<4 e rapidamente degradabile → non classificato per tossicità cronica
β-cariofillene	2,00	> limite di solubilità #	Non classificato		Non classificato		LC50>1mg/l → non classificato per tossicità acuta CE50>limite di solubilità, log Kow>4 e rapidamente degradabile → non classificato per tossicità cronica
carvacrolo metil etere	1,50	1,27	Non classificato		Non classificato		LC50>1mg/l → non classificato per tossicità acuta

Componenti	% max (utilizzata nel metodo della somma)	LC50 più bassa	Classificazione di tossicità acuta per l'ambiente acquatico	Fattore M per classificazione di tossicità acuta	Classificazione di tossicità cronica per l'ambiente acquatico	Fattore M per classificazione di tossicità cronica	Motivazione della classificazione dei componenti
							log Kow ottenuto mediante QSAR vicino al valore soglia. BCF ottenuto mediante QSAR <500 → basso potenziale di bioaccumulo e rapidamente degradabile → Non classificato per tossicità cronica
α-tuiene	1,5	0,47	Categoria 1 di tossicità acuta	1,00	Categoria 1 di tossicità cronica	1,00	LC50<1mg/l → classificato come categoria 1 di tossicità acuta CE/LC50 più basso <1 mg/l e log Kow>4 → categoria 1 di tossicità cronica
trans-sabinene idrato	0,5	6,81	Non classificato		Non classificato		LC50>1mg/l → non classificato per tossicità acuta log Kow < 4 e rapidamente degradabile → non classificato per tossicità cronica

Classificazione per il pericolo di tossicità acuta

Solo un costituente, l' α -tuienene, soddisfa le prescrizioni per il pericolo di tossicità acuta ($CE/LC50 < 1 \text{ mg/l}$).

In base al metodo della somma, classificare per la tossicità acuta se: Σ (Tossicità acuta, categoria 1 \times M) $\geq 25 \%$

Utilizzo della classificazione dei componenti degli oli essenziali: $(1,5 \% \times 1) = 1,5 \%$ (che è $< 25 \%$).

Pertanto, la sostanza non è classificata per il pericolo acuto per l'ambiente acquatico.

Classificazione per il pericolo di tossicità cronica

In base al metodo della somma,

Fase 1: Classificare come tossicità cronica, categoria 1 se: Σ (Tossicità cronica, categoria 1 \times M) $\geq 25 \%$ (in caso contrario, andare alla Fase 2).

Fase 2: Classificare come tossicità cronica, categoria 2 se: Σ ($10 \times$ Tossicità cronica, categoria 1 \times M) + Σ (Tossicità cronica, categoria 2) $\geq 25 \%$ (in caso contrario, andare alla Fase 3).

Fase 3: Classificare come tossicità cronica, categoria 3 se: Σ ($100 \times$ Tossicità cronica, categoria 1 \times M) + Σ ($10 \times$ Tossicità cronica, categoria 2) + Σ (Tossicità cronica, categoria 3) $\geq 25 \%$ (in caso contrario, andare alla Fase 4).

Fase 4: Classificare come tossicità cronica, categoria 4 se: Σ (Tossicità cronica, categoria 1) + Σ (Tossicità cronica, categoria 2) + Σ (Tossicità cronica, categoria 3) + Σ (Tossicità cronica, categoria 4) $\geq 25 \%$.

Utilizzo della classificazione dei componenti degli oli essenziali:

Fase 1: $(1,5 \% \times 1) = 1,5 \%$ (che è $< 25 \%$ \rightarrow Fase 2).

Fase 2: $(10 \times 1,5 \% \times 1) + 28 \% + 55 \% = 98 \%$ (che è $> 25 \%$).

Pertanto, la sostanza soddisfa i criteri per la tossicità cronica, categoria 2.

II.3.2. Classificazione derivata dall'uso di dati sulla NCS stessa

II.3.2.1. Principio

II.3.2.1.1. Per la classificazione di pericolo acuto (a breve termine)

Come indicato in precedenza nella sezione I.3.1., non vi è alcuna prescrizione ai sensi del regolamento CLP in merito alla produzione di nuovi dati ai fini della sola classificazione. La classificazione deve essere basata sulle informazioni disponibili (dati misurati o previsioni).

Tuttavia, può essere richiesta la generazione di dati sulla tossicità acuta che adempiano alle prescrizioni del regolamento REACH, che possono essere ottenuti eseguendo una prova sulla

NCS stessa purché siano soddisfatte le condizioni descritte nella sezione II.4.1.2. Il risultato basato sul livello di carico letale, E(L)C50, viene quindi confrontato con i criteri di tossicità acuta come definiti nella tabella 4.1.0 del regolamento CLP. Quando sono disponibili dati adeguati sulla tossicità di componenti o rappresentanti rilevanti di un blocco di componenti, la tossicità acuta, E(L)C50 della NCS può essere calcolata utilizzando la formula di additività dei componenti (vedere la sezione II.4.1.1.).

L'effetto acuto più basso, C(E)L50 tra i livelli trofici a disposizione viene utilizzato per valutare il pericolo acuto (a breve termine) per l'ambiente acquatico.

II.3.2.1.2. Per la classificazione di pericolo a lungo termine

Se sono disponibili risultati adeguati di prove sulla tossicità cronica per l'ambiente acquatico per le NCS, questi saranno utilizzati in via prioritaria e la classificazione verrà effettuata secondo la tabella 4.1.0 del regolamento CLP. Quando sono disponibili dati adeguati sulla tossicità cronica per componenti o rappresentanti rilevanti di un blocco di componenti, la NOEC della NCS può essere calcolata usando la formula di additività e utilizzata per la classificazione di pericolo a lungo termine.

Per la maggior parte degli oli essenziali e dei loro componenti, è probabile che nessun dato proveniente da prove di tossicità cronica sia disponibile. In questo caso, possono essere presi in considerazione i dati di tossicità acuta per l'intera sostanza in combinazione con i dati di biodegradabilità e bioaccumulo per i singoli componenti. Per esempio, se tutti i componenti sono rapidamente degradabili e i log Kow sono inferiori a 4, la NCS non verrà classificata per i pericoli a lungo termine.

Testare la NCS come sostanza intera in una prova di biodegradabilità è applicabile solo in casi molto specifici (ossia nel caso di componenti strutturalmente simili con catene di lunghezza simile, grado e/o sito di ramificazione simili o stereoisomeri simili), dal momento che le prove di biodegradazione sono studiate per testare sostanze pure. Se la NCS testata, composta da componenti strutturalmente simili, raggiunge un livello di biodegradazione superiore al 60 % in un test di screening sulla biodegradabilità immediata, essa viene interpretata come immediatamente (bio)degradabile e, conseguentemente, rapidamente degradabile nell'ambiente.

Se viene eseguita una prova su tale sostanza complessa e si prevede che avverrà una biodegradazione sequenziale dei singoli componenti, allora la finestra di 10 giorni non deve essere applicata per interpretare i risultati della prova. Tuttavia, deve aver luogo una valutazione caso per caso se un test di biodegradabilità su tale sostanza dia informazioni importanti per quanto riguarda la sua biodegradabilità in quanto tale, vale a dire per quanto riguarda la biodegradabilità di tutti i componenti, o se invece sia necessaria un'indagine della degradabilità di singoli componenti della sostanza complessa attentamente selezionati (OCSE, 2006).

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

Inoltre, in caso di degradazione borderline, in cui alcuni dei componenti sono rapidamente degradabili mentre altri non lo sono, è necessaria una valutazione più dettagliata della degradabilità dei singoli componenti della sostanza complessa. Per esempio, nei casi in cui la

NCS contiene solo uno o pochi componenti rilevanti che non sono rapidamente biodegradabili e/o hanno un $\log K_{ow} > 4$, le proprietà di biodegradazione e bioaccumulo richiedono di essere ulteriormente approfondite per arrivare a una classificazione basata sui dati sulla NCS stessa (vedere le sezioni II.4.1.2.2 e II.4.1.2.3. per una descrizione dettagliata sulla valutazione delle proprietà relative al destino ambientale).

II.4. Generazione di dati per la valutazione ambientale

II.4.1. Prescrizioni in materia di informazione ai sensi dell'allegato VII e VIII del regolamento REACH

Come descritto nella sezione I.2.3.2. dei presenti orientamenti, l'insieme delle prescrizioni in materia di informazione standard sul destino (eco)tossicologico e ambientale per le sostanze di cui all'allegato VII e VIII include dati sulla tossicità a breve termine per l'ambiente acquatico (*Daphnia*, alghe, pesci e uno studio dell'inibizione respiratoria su fanghi attivi), nonché studi di degradazione (biotica ed abiotica) e uno studio di screening di adsorbimento/desorbimento. Inoltre, i dati sulle proprietà fisico-chimiche (tensione di vapore, solubilità in acqua e coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua) sono necessari al fine di condurre la valutazione dei pericoli ambientali.

Tuttavia, quando ci si riferisce a sperimentazioni su animali vertebrati, vale a dire studi di tossicità per l'ambiente acquatico su pesci, devono innanzitutto essere prese in considerazione alternative alla sperimentazione e devono essere utilizzati tutti i dati disponibili, compresi gli «approcci non sperimentali», per colmare le lacune nei dati. Il ricorso alla sperimentazione su animali vertebrati deve essere preso in considerazione solo come misura di ultima ratio.

II.4.1.1. L'approccio per componenti/«blocchi di componenti»

II.4.1.1.1. Tossicità per l'ambiente acquatico

Principio

Quando sono disponibili dati adattati sulla tossicità di componenti o rappresentanti rilevanti di un blocco di componenti, la tossicità della NCS per l'ambiente acquatico può essere calcolata utilizzando la formula di additività dei componenti che è comunemente applicata a miscele di sostanze.

Sono necessari calcoli separati di additività per ciascun «endpoint» acuto:

- tossicità su *Daphnia*;
- inibizione della crescita delle alghe;
- tossicità sui pesci (se il tonnellaggio del materiale fabbricato e importato supera le 10 tonnellate/anno).

I metodi che prevedono la tossicità delle miscele, tenuto conto del relativo comportamento di ripartizione dei componenti, stanno diventando disponibili, il che può essere utile per valutare la tossicità acuta delle miscele di NCS.

Formula di additività dei componenti per la tossicità acuta:

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

- C_i = concentrazione del componente i (peso-%)
 $C(E)L_{50i}$ = (mg/l) LC_{50} o CE_{50} per il componente i
 n = numero di componenti, e i va da 1 a n;
 $C(E)L_{50m}$ = $C(E)L_{50}$ della frazione di miscela costituita da componenti per i quali esistono dati sperimentali

Va notato che la formula di additività dei componenti presuppone che tutti i componenti saranno completamente disciolti e contribuiranno alla tossicità complessiva della miscela.

Dati sui componenti

Si preferiscono dati misurati attendibili sui componenti, quando disponibili.

a) Tuttavia, possono essere utilizzati anche dati provenienti da (Q)SAR o da «read-across», come descritto nella sezione II.4.2.

Pro e contro dell'approccio

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none">• Fa uso di dati esistenti sui componenti o sui rappresentanti dei componenti dei blocchi.• È coerente con l'approccio per componenti ai fini della valutazione PBT/vPvB.• Più flessibile nell'applicazione di ipotesi sul caso peggiore quando la composizione della sostanza è incerta e/o variabile.• Evita di testare la sostanza.	<ul style="list-style-type: none">• Spesso conduce a una sovrastima della tossicità della NCS per l'ambiente acquatico.• Disponibilità di dati per alcuni componenti.• Incertezza del risultato quando si utilizzano dati sui componenti basati sulla QSAR.• Vengono ignorati gli effetti sinergici o antagonisti e altri effetti della miscela.• Richiede capacità analitiche per identificare i principali componenti.• Problemi di condivisione dei dati / approccio costoso se si prendono in considerazione numerosi componenti.• Segnalazione ed elaborazione dei dati.• L'effetto dei componenti sconosciuti non viene preso in considerazione.

Quando usare questo approccio:

- composizione della NCS ben definita;
- numero ragionevole di componenti;
- i dati sono disponibili per la maggior parte dei componenti;
- da utilizzare in una prima fase;
- limitazione all'utilizzo per la tossicità cronica per l'ambiente acquatico;

Esempio: «Olio essenziale di timo (contenente timolo), di tipo spagnolo»

CE: 284-535-7, CAS: 84929-51-1

Componenti	LC50 acuta nei pesci (mg/l)	CE50 <i>Daphnia</i> (mg/l)	CE50 Algae (mg/l)	% min	% max
timolo	4,7	3,2	nessun dato	37	55
para-cimene	48	6,5	4	14	28
γ-terpinene		> limite di solubilità #		4	11
linalolo	27,8	59	88,3	3	6,5
carvacrolo	10,8760	4,0920	7,9260	0,50	5,50
mircene	> limite di solubilità ^a	> limite di solubilità ^a	> limite di solubilità ^a	1	2,8
α-terpinene		> limite di solubilità # «read-across» da componente γ-terpinene		0,9	2,6
α-pinene	> limite di solubilità ^a	> limite di solubilità ^a	> limite di solubilità ^a	0,5	2,5
terpinen-4-olo		6,3		0,1	2,5
β-cariofillene		> limite di solubilità #		0,5	2
carvacrolo metil etere	1,839	1,265	2,082	0,1	1,5
α-tuiene	0,662	0,473	0,908	0,2	1,5
trans-sabinene idrato	10,737	6,807	7,997	tracce	0,5

La formula di additività è applicata a ciascun livello trofico utilizzando il limite superiore dell'intervallo fornito come percentuale per ogni componente. Quando non sono disponibili dati per un componente, la percentuale di questo componente non è presa in considerazione nella formula di additività.

LC50 acuta su pesci =

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

CE50 su *Daphnia* =

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

CE50 su alghe =

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

II.4.1.1.2. Biodegradazione

L'ipotesi è che se i componenti rilevanti della NCS sono immediatamente biodegradabili, la NCS stessa può essere considerata immediatamente biodegradabile e quindi rapidamente degradabile ai fini della classificazione.

II.4.1.2. L'approccio per sostanza intera (sperimentazione sulla NCS stessa)

Quando le informazioni devono essere generate mediante sperimentazione sulla NCS stessa, è importante selezionare un elemento di prova che sia rappresentativo delle qualità della NCS considerate dal fascicolo di registrazione REACH (per maggiori dettagli sulle qualità della NCS in un fascicolo di registrazione, vedere gli Orientamenti sull'identificazione delle sostanze naturali complesse).

Inoltre, è importante notare che selezionando l'approccio per sostanza intera per testare sostanze NCS/sostanze multi-componente sarà necessaria una giustificazione a dimostrazione che l'approccio è applicabile e appropriato per produrre dati adeguati ai fini della valutazione ambientale.

II.4.1.2.1. Tossicità per l'ambiente acquatico

Le prove di tossicità per l'ambiente acquatico sulla NCS stessa (approccio per sostanza intera) possono costituire l'opzione preferita o l'unica opzione quando la composizione della NCS non è completamente nota e/o quando i dati sui componenti non sono sufficientemente disponibili per valutare la NCS in quanto tale. Le prove di tossicità per l'ambiente acquatico su sostanze multi-componente dipendono dalle proprietà fisico-chimiche (in particolare la solubilità in acqua) dei componenti. Sono possibili diverse situazioni:

- tutti i componenti sono completamente solubili: metodi di prova descritti per sostanze solubili in acqua;
- tutti i componenti sono altamente insolubili in acqua oppure i componenti difficilmente attraversano le membrane biologiche (ossia quando $PM > 700$, $\log P > 6$, diametro $> 17\text{Å}$, per esempio in Dimitrov *et al.*, 2003);
- poiché le NCS contengono più spesso componenti di diversa solubilità, potrebbe essere presa in considerazione la sperimentazione sulla NCS stessa preparando frazioni di accomodamento in acqua (WAF) in base ai principi delineati nella Monografia OCSE n° 23 (2000).

Nei casi in cui i componenti hanno specifiche proprietà individuali (per esempio, degradabilità, volatilità, ecc.) devono essere adottate misure supplementari per controllare eventuali perdite.

II.4.1.2.1.1. Principio e metodologia WAF

Una frazione di accomodamento in acqua (WAF) è definita come una frazione acquosa contenente la frazione disciolta e/o in sospensione stabile e/o emulsionata della NCS. Il metodo utilizzato per preparare la WAF deve essere ampiamente descritto nella relazione di prova (Monografia OCSE n° 23 (2000) e CONCAWE, 1992), fornendo prove del raggiungimento dell'equilibrio e della stabilità della sua composizione (o globale) nel tempo.

Preparazione di mezzi di prova rappresentativi - Nella preparazione dei mezzi di prova, diversi fattori possono influenzare la composizione della fase acquosa:

- (a) la velocità di mescolamento/agitazione, che determina se l'equilibrio viene raggiunto. Un mescolamento troppo vigoroso può portare alla formazione di un'emulsione, in cui le

micelle causano effetti fisici su alghe e *Daphnia*, che non rispecchiano la tossicità intrinseca dei componenti disciolti;

(b) il tempo di miscelazione: l'aumento nella durata del tempo di miscelazione aumenta la probabilità di raggiungere l'equilibrio, ma aumenta anche le perdite di componenti volatili o inclini all'ossidazione. Si consiglia quindi di miscelare per un tempo sufficiente a raggiungere l'equilibrio.

Al fine di garantire che gli organismi di prova siano esposti al mezzo di prova pulito, possono essere applicate tecniche di separazione, quali centrifugazione o filtrazione (meno consigliata), per rimuovere la sostanza di prova non disciolta dal mezzo di prova.

Come indicato in Betton (1997) e nella Monografia OCSE n° 23 (2000), quando si testa una miscela complessa di componenti scarsamente solubili, non devono essere applicate diluizioni seriali di una soluzione madre (come viene comunemente fatto per singole sostanze chimiche idrosolubili), ma le WAF devono essere preparate individualmente. Ciò perché la composizione della fase acquosa varia a seconda del tasso di carico. Questo fatto è riportato nella tabella 6 sottostante, la quale mostra che la concentrazione del componente meno solubile non cambia quando il tasso di carico della NCS aumenta.

Tabella 6: composizione della fase acquosa secondo il carico della NCS per componenti solubili o scarsamente solubili

Tasso di carico NCS (mg/l)	Concentrazione del componente A presente al 10 % nella NCS (con solubilità di 1 mg/l)	Concentrazione del componente B presente al 10 % nella NCS (con solubilità di 1.000 mg/l)
10	1,0	1,0
100	1,0	10
1000	1,0	100

Adattato da Betton (1997).

I dati di prova ottenuti con le WAF si applicano alla NCS come entità e l'esposizione è generalmente espressa come «tasso di carico» in contrapposizione alle concentrazioni misurate. L'effetto acuto o livello di carico letale (tipicamente espresso come E(L)L50) è paragonabile ai valori C(E)L50 determinati per le sostanze pure testate all'interno del loro intervallo di solubilità. Pertanto, esso può essere utilizzato direttamente per la classificazione. Tuttavia, è lecito chiedersi se usarlo per derivare una PNEC per la valutazione dei rischi ambientali, dal momento che la ripartizione nell'ambiente si confronterà con un'insignificante PEC.

Deve essere condotta una determinazione analitica per confermare le concentrazioni di esposizione. Poiché le NCS sono generalmente composte da vari componenti, è evidente che non tutti i componenti rilevanti possono essere analizzati. Inoltre, è probabile che la composizione evolva con il tempo e sia dipendente dal tasso di carico e dalla solubilità di ciascun componente.

Per far fronte a questa situazione, possono essere utilizzati due metodi come segue:

- (a) analizzare il contenuto di carbonio organico totale (TOC) disciolto nella fase acquosa. Ciò fornisce un dato integrato della concentrazione di esposizione e viene utilizzato come tracciante. I risultati ecotossicologici sono espressi come LR o EL50;

- (b) quantificare almeno un componente rilevante rappresentativo della NCS come tracciante. I valori ecotossicologici sono inoltre espressi come LR o E(L)50, non basati sulla concentrazione misurata del componente tracciante.

Secondo la Guida all'applicazione dei criteri del regolamento CLP (versione 4.1., giugno 2015), la validità dei risultati WAF dipende dalla dimostrazione che «*gli organismi testati sono stati esposti ai componenti tossici della miscela in proporzione alla composizione della miscela*» e che solo in quei casi i risultati WAF saranno utilizzati ai fini della classificazione. Tuttavia, si deve ricordare che una WAF per definizione rispecchia le concentrazioni di equilibrio disciolte dei componenti della miscela a un dato tasso di carico e per miscele complesse scarsamente solubili in acqua, i rapporti prodotto/acqua possono superare le solubilità in acqua di alcuni componenti ove la concentrazione dei componenti meno solubili vari con il tempo. Pertanto, è difficile mantenere la proporzione dei componenti tra la preparazione di WAF e l'originale NCS. Di conseguenza, una prova WAF eseguita secondo la Monografia OCSE n° 23 (2000) e per la quale è stata mantenuta l'esposizione durante la durata della prova è considerata valida ai fini della classificazione.

Quando usare preparati WAF:

- quando la NCS è composta da componenti con differenti proprietà fisico-chimiche, in particolare componenti scarsamente solubili;
- quando la NCS è composta da un numero significativo di componenti sconosciuti (vedere sopra);
- quando la NCS è composta da molti componenti senza dati o con dati inattendibili;
- come ultima risorsa per generare dati significativi ai fini della classificazione;
- per supportare/perfezionare l'esito di altri approcci.

Pro e contro del test WAF

Pro	Contro
<ul style="list-style-type: none"> • Tiene conto di possibili effetti della miscela. • Il tasso di carico per il test WAF può essere utilizzato direttamente per scopi di classificazione ed etichettatura. • Approccio ecologicamente più rilevante, riflette il comportamento dei vari componenti nell'ambiente acquatico (tiene conto della tossicità dei componenti solubili). 	<ul style="list-style-type: none"> • I metodi di preparazione della soluzione di prova possono essere ardui per alcune NCS. • I risultati possono essere difficili da usare ai fini della ERA²⁰.

II.4.1.2.2. Biodegradazione

I test di biodegradazione immediata sono stati sviluppati per sostanze singole e misurano la biodegradazione ultima in funzione sia della CO₂ sviluppata sia dell'O₂ consumato. Questi test standard se applicati a una NCS non forniscono informazioni sulla biodegradabilità dei singoli componenti.

²⁰ Valutazione dei rischi ambientali.

Anche se questi test sono destinati a sostanze chimiche pure, a volte è pertinente esaminare la biodegradabilità immediata di miscele di sostanze chimiche strutturalmente simili come oli e sostanze tensioattive (OCSE, 2006). Le linee guida dell'OCSE affermano che se una sostanza è costituita da componenti con catene di lunghezze diverse, di grado e/o sito di ramificazione diversi o stereoisomeri differenti, anche nelle loro forme commerciali più purificate e si prevede che una biodegradazione sequenziale delle singole strutture abbia luogo, allora la finestra di 10 giorni non deve essere applicata per interpretare i risultati della prova. Alcune NCS possono anche essere considerate come composte da componenti strutturalmente simili che si prevede abbiano un potenziale di degradazione simile. In tali casi, la NCS stessa può essere testata mediante un idoneo test di biodegradazione immediata standard. Quando la composizione della NCS non è completamente nota e quindi i dati sui componenti non sono sufficientemente disponibili, allora la prova sulla NCS stessa può essere l'unica opzione.

I test di screening di biodegradabilità immediata più adatti per una NCS per fragranze sono quelli progettati per sostanze scarsamente solubili e volatili, per esempio OCSE 301C, 301D, 301F, 310. La percentuale di carbonio od ossigeno nelle NCS deve essere determinata (per esempio, mediante analisi elementare) per il calcolo, rispettivamente, della produzione massima teorica di CO₂ (ThCO₂, necessaria per la prova OCSE310) o della richiesta teorica di ossigeno (ThOD, necessaria per OCSE 301C, 301D e 301F). Si può derogare alla finestra di 10 giorni per una sostanza multi-componente complessa con componenti strutturalmente simili e si applica soltanto la soglia del 60 % a 28 giorni per una classificazione sulla biodegradabilità immediata (OCSE, 2006).

Se la NCS soddisfa il rigoroso criterio finale del test di biodegradazione immediata (NB: la finestra di 10 giorni non ha bisogno di essere soddisfatta per le sostanze con componenti strutturalmente simili), la sostanza può essere considerata rapidamente degradabile ai fini della classificazione ed etichettatura e si può concludere che i componenti di base che compongono la NCS non dovrebbero essere persistenti per la valutazione PBT. Ai fini della valutazione dei rischi ambientali, possono essere necessari dati su componente/i principale/i o strutture rappresentative.

II.4.1.2.3. Bioaccumulo

Per questo «endpoint», i criteri di classificazione si basano sul fattore di bioconcentrazione (BCF) o sul coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua (log Kow) se non sono disponibili dati BCF.

Tuttavia, la Guida al regolamento CLP prevede che «Sostanze complesse contengono una varietà di sostanze singole che possono avere una grande variazione nelle loro proprietà fisico-chimiche e tossicologiche. In genere, si consiglia di non stimare un valore BCF medio o ponderato. È preferibile identificare uno o più componenti rappresentativi per un'ulteriore disamina.»

Sulla base di quanto sopra, il coefficiente di partizione derivato per l'intera sostanza sarà privo di significato per la maggior parte delle NCS a causa della varietà di sostanze singole che può essere presente e non è generalmente consigliato stimare un valore log Kow medio o ponderato.

Invece deve essere dato un intervallo dai valori calcolati o misurati dei componenti o da una tecnica di misurazione del log Kow multi-componente, come per esempio HPLC (OCSE 117). La valutazione del bioaccumulo utilizzando il valore log Kow è chiaramente una procedura di

screening rapido per determinare se una sostanza è lipofila, dove l'ottanolo è considerato un surrogato per i lipidi.

Quando è necessaria una valutazione più precisa del potenziale di bioaccumulo, i pesci, in quanto organismi viventi in cui si verificano processi complessi, devono essere considerati come un secondo livello.

Tuttavia, a causa di difficoltà tecniche nel testare miscele complesse con un test di bioconcentrazione sui pesci (OCSE 305), sovente i dati BCF sperimentali possono non essere disponibili ed è consentito l'utilizzo di modelli informatici accettati in grado di affrontare importanti processi tossicocinetici come i processi ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione) (per esempio, Nichols et al., 2009). Per quanto riguarda il log Kow, i valori BCF raffinati devono essere forniti sotto forma di intervallo.

II.4.1.3. Generazione di dati per altri «endpoint» rilevanti

II.4.1.3.1. *Inibizione respiratoria su fanghi attivi*

I dati provenienti da questa prova sono utilizzati per derivare la PNEC_{stp} per l'uso in una valutazione dei rischi ambientali (cioè richiesti per le sostanze di cui all'allegato VIII che sono classificate come pericolose). La prova può essere omessa se:

- una sostanza è immediatamente biodegradabile e le concentrazioni ambientali previste (PEC) sono al di sotto della concentrazione di prova applicata;
- esistono fattori attenuanti come una solubilità molto bassa che limita l'esposizione.

In teoria, la prova è tecnicamente fattibile per miscele complesse e scarsamente idrosolubili. Tuttavia, a seconda dell'approccio utilizzato per la valutazione dei rischi di una NCS, saranno necessari dati per uno o più componenti principali selezionati o per il blocco di componenti correlati.

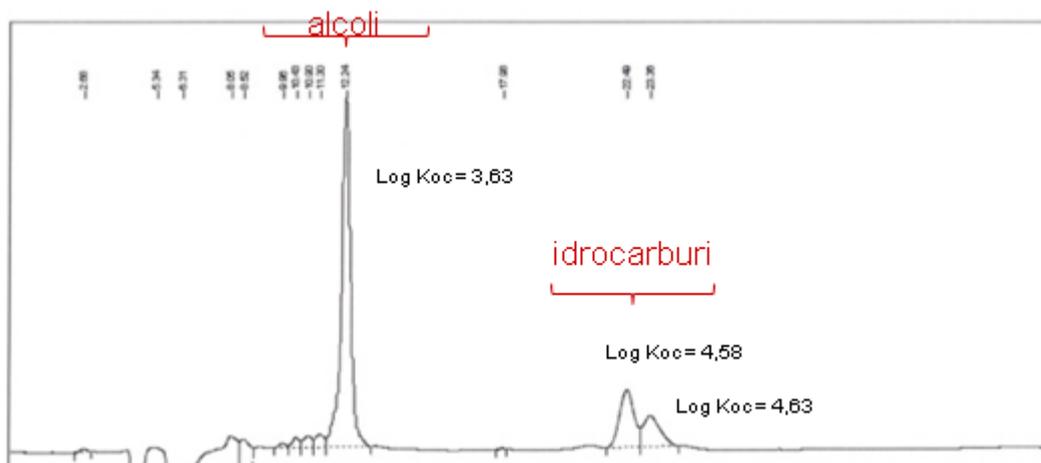
II.4.1.3.2. *Degradazione abiotica (idrolisi)*

È necessaria per sostanze superiori a 10 tonnellate che non sono rapidamente degradabili. Inoltre, va notato che la maggior parte degli oli essenziali usati in profumeria sono ottenuti per distillazione a vapore e, come tale, i loro componenti possono essere considerati idroliticamente stabili. Questa prova non è adatta per miscele complesse, a causa di problemi di monitoraggio analitico. Pertanto, si preferisce un approccio per componenti.

II.4.1.3.3. *Screening di adsorbimento/desorbimento*

Questa informazione è necessaria ai fini della valutazione dei rischi ambientali (sostanze di cui all'allegato VIII che sono classificate come pericolose). Il metodo di stima HPLC (OCSE 121) può essere applicato a miscele ed essere utilizzato per ottenere dati per blocchi di componenti correlati (Figura 2). In alternativa, i dati su uno o più componenti appropriati, selezionati per la valutazione dei rischi ambientali delle NCS, possono essere stimati utilizzando modelli QSAR consolidati.

Figura 2: cromatogramma HPLC per la determinazione Koc di olio essenziale composto da idrocarburi sesquiterpenici e alcoli sesquiterpenici



II.4.2. Generazione di dati attraverso metodi non sperimentali ((Q)SAR, read-across)

Se, a seguito dell'analisi delle informazioni disponibili, mancano dati per adempiere alle prescrizioni del regolamento REACH (vale a dire, non sono disponibili risultati attendibili di prove sulla NCS di interesse o su singoli/gruppi di componenti), in questi casi specifici deve essere utilizzato il giudizio di esperti, tra cui strumenti di previsione basati su modelli in silico e/o utilizzo di dati provenienti da materiali strettamente correlati dal punto di vista strutturale.

In genere, i dati non sperimentali possono essere forniti da:

- relazioni quantitative struttura-attività (QSAR); e
- «read-across» utilizzando un approccio per analoghi o per categorie

Orientamenti generali sull'uso degli approcci di cui sopra sono forniti negli Orientamenti dell'ECHA, sezioni R.6.1 (QSAR) e R.6.2. (sviluppo di categorie chimiche e read-across da sostanze analoghe). Lo sviluppo e l'applicazione di tutti i tipi di metodi non sperimentali si basa sul *principio di somiglianza*, vale a dire l'ipotesi che composti simili abbiano attività biologiche simili.

Questi metodi possono essere utilizzati per la valutazione della tossicità per l'ambiente acquatico, la biodegradazione e il bioaccumulo, se forniscono dati pertinenti e affidabili sulla chimica di interesse. Sono forniti degli orientamenti specifici sull'uso di metodi non sperimentali per questi «endpoint» nelle specifiche sezioni su singoli «endpoint» dei documenti appartenenti agli Orientamenti dell'ECHA: capitolo R.7b sulla tossicità per l'ambiente acquatico e sulla biodegradazione, capitolo R.7c sul bioaccumulo per l'ambiente acquatico.

Nelle sezioni seguenti, viene presentata una breve panoramica sull'uso dei metodi di cui sopra, con dettagli su come applicarli alla valutazione di NCS e dei loro componenti. Ad esempio, possono non essere disponibili dati sperimentali per molti componenti o gruppi di componenti di NCS. Tali lacune nei dati mancanti possono essere colmate dall'uso di QSAR, ove applicabile, e/o di «read-across» da un componente strutturalmente correlato per il quale esistono dati sperimentali affidabili. Analogamente, può essere opportuno utilizzare il «read-across» nell'«approccio per sostanza intera» se la NCS in fase di valutazione è molto simile in

termini di composizione chimica a una NCS per la quale esistono dati pertinenti affidabili. QSAR e approcci di raggruppamento possono anche essere utilizzati per identificare blocchi di componenti con proprietà previste simili, consentendo il successivo utilizzo di un approccio per blocchi nella valutazione della NCS se i dati sperimentali sono disponibili per uno o alcuni componenti nel blocco.

II.4.2.1. (Q)SAR

SAR e QSAR, cui si fa riferimento congiuntamente con la sigla (Q)SAR, sono modelli teorici che possono essere utilizzati per prevedere in maniera qualitativa o quantitativa le proprietà fisico-chimiche, biologiche (per esempio tossicologiche) e di destino ambientale dei composti, a partire dalla conoscenza della loro struttura chimica.

Uso di (Q)SAR

Sia il regolamento REACH sia il regolamento CLP si riferiscono a (Q)SAR come a metodologie da prendere in considerazione impiegando il peso dell'evidenza e il giudizio di esperti per trarre conclusioni sulle proprietà pericolose, quando non sono disponibili dati validi ottenuti mediante sperimentazione. Gli Orientamenti dell'ECHA, R.6.1 (2008) trattano l'uso regolamentare di QSAR in base all'esperienza e l'utilizzo per la valutazione dei rischi (R.6.1.4.1), la classificazione ed etichettatura (R.6.1.4.2) e la valutazione PBT (vPvB) (R.6.1.4.3). L'uso di QSAR nella classificazione dell'Unione europea è illustrato mediante l'utilizzo di valori log Kow previsti nella classificazione di pericolo a lungo termine per l'ambiente acquatico (bioaccumulo). ECHA R.6.1.4.2 afferma anche che *«quando non sono disponibili dati di prova validi sul predittore preferito di bioaccumulo (BCF sui pesci), il valore BCF può essere calcolato utilizzando una QSAR o utilizzando una regola decisionale basata sul valore log Kow (sperimentale o calcolato), a condizione che la QSAR sia considerata valida per la sostanza chimica in questione»*.

Inoltre, i dati ottenuti dall'utilizzo di metodi non sperimentali possono essere usati direttamente per derivare la classificazione, come previsto al punto 4.1.1.2.2 dell'allegato I del regolamento CLP, e ciò era già possibile nella precedente normativa di cui al punto 1.6.1 dell'allegato VI della direttiva 67/548/CEE, che prevede che i dati necessari per la classificazione ed etichettatura siano ottenuti da varie fonti, tra cui i risultati di relazioni struttura-attività convalidate.

Ciò è stato illustrato in OCSE (2007) appositamente per la classificazione di pericolo a lungo termine per l'ambiente acquatico (bioaccumulo), per cui in assenza di log Kow misurato e di BCF sperimentale sui pesci, le previsioni QSAR per log Kow possono essere calcolate con QSAR valida (vedere la sezione II.4.2.1 su QSAR).

L'uso di BCF sperimentale in genere innesca una classificazione meno conservativa rispetto a quando si utilizza solo il log P per valutare il bioaccumulo (OCSE, 2007). Ciò non sorprende, perché molti composti organici sono biotrasformati all'interno dei pesci e questo si riflette in modelli Q(S)AR quali la versione più recente del modello Arnot-Gobas e il modello BCF OASIS che spiega anche i processi ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione) che si svolgono all'interno di organismi viventi, nonché altri fattori mitiganti correlati (dimensioni molecolari, idrosolubilità, ionizzazione, ecc.).

Per quanto riguarda l'uso di (Q)SAR, l'allegato XI del regolamento REACH contiene la seguente dicitura:

I risultati ottenuti per mezzo di validi modelli di relazione qualitativa o quantitativa struttura-attività (Q)SAR possono indicare la presenza o l'assenza di una certa proprietà pericolosa. I risultati possono essere utilizzati in luogo della sperimentazione quando sono soddisfatte le seguenti condizioni:

- *i risultati sono derivati da un modello (Q)SAR di cui è stata stabilita la validità scientifica,*
- *la sostanza rientra nel campo di applicabilità del modello (Q)SAR,*
- *i risultati sono idonei ai fini della classificazione e dell'etichettatura e/o della valutazione dei rischi e,*
- *è fornita una documentazione adeguata e attendibile del metodo applicato.*

Questa formulazione sottolinea il principio secondo il quale le informazioni generate da (Q)SAR possono essere utilizzate al posto dei dati sperimentali, a condizione che una serie di condizioni siano soddisfatte. Al fine di stabilire la validità scientifica, il modello QSAR deve soddisfare le prescrizioni dei principi dell'OCSE:

- «end point» definito;
- algoritmo inequivocabile;
- dominio di applicabilità definito;
- misure appropriate per valutare robustezza e predittività;
- interpretazione meccanicistica, se possibile.

Per garantire la trasparenza, l'«endpoint» deve essere chiaramente definito, poiché per un determinato «endpoint» ci possono essere diversi protocolli sperimentali disponibili per costruire il modello. Specifici aspetti di tossicità per l'ambiente acquatico dei criteri di validità dell'OCSE sono forniti negli Orientamenti dell'ECHA, Tabella R.7.8-1. A titolo di esempio, qui si considera un «endpoint» chiaramente definito se il modello QSAR è basato su dati sperimentali con a) un singolo «endpoint» biologico misurato (per esempio, mortalità di una specifica specie ittica), b) condizioni di esposizione comparabili (per esempio, durata di esposizione, stessa età degli organismi di prova) e c) un singolo «endpoint» statisticamente derivato (per esempio, LC50).

Il campo di applicabilità della (Q)SAR deve essere definito in modo da verificare se la previsione per la sostanza chimica in questione sarà sufficientemente attendibile.

In sintesi, la valutazione dell'attendibilità di un risultato non sperimentale comprende due fasi:

1. valutazione della validità del modello o sistema di un esperto;
2. valutazione dell'attendibilità dell'esito di una previsione.

Entrambe le valutazioni devono essere riportate dettagliatamente. I modelli, i cosiddetti formati di comunicazione del modello QSAR (QMRF) e i formati di comunicazione delle previsioni QSAR (QPRF), sono forniti rispettivamente nella sezione R6.1.9 e nella sezione R.6.1.10 degli Orientamenti dell'ECHA.

Secondo il capitolo R.6.1 degli Orientamenti dell'ECHA, *in una situazione ideale, i risultati (Q)SAR possono essere utilizzati da soli per finalità di regolamentazione, se sono considerati pertinenti, attendibili e idonei allo scopo, e se sono documentati in modo adeguato. In pratica,*

ci può essere incertezza su uno o più di questi aspetti, ma ciò non esclude l'uso della stima (Q)SAR nel contesto di un approccio basato sul peso dell'evidenza.

L'uso di un approccio per categorie/analoghi e di QSAR può avvenire in modo congiunto per lo stesso «endpoint», in cui la QSAR può consentire l'identificazione della struttura e della modalità di azione (MoA), e l'identificazione di una sostanza analoga completerà l'approccio.

Per l'utilizzo di QSAR nella valutazione di componenti di UVCB e di sostanze multi-componente, si applicano gli stessi principi per quanto riguarda l'uso di QSAR nella valutazione delle sostanze mono-componente.

È stata sviluppata una vasta gamma di strumenti di calcolo a disposizione del pubblico e commerciali, i quali sono adatti per lo sviluppo e l'applicazione di (Q)SAR. Di seguito viene proposto un elenco indicativo di quelli più rilevanti per le valutazioni ambientali:

Esempi di strumenti

Disponibili al pubblico (gratuiti):

- il Toolbox dell'OCSE può essere utilizzato per sostenere la previsione di parametri fisico-chimici o (eco)tossicologici o per creare un raggruppamento in vista del «read-across». Diversi documenti di orientamento sono disponibili su <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/guidancedocumentsandreportsrelatedtoqsars.htm> e includono un documento specifico su «Strategies for grouping chemicals to fill data gaps to assess acute aquatic toxicity endpoints» (Strategie per il raggruppamento di sostanze chimiche per colmare le lacune di dati al fine di valutare gli «endpoint» di tossicità acuta per l'ambiente acquatico) (OCSE, 2013);
- Toxicity Estimation Software Tool (TEST) (ecotossicità acuta, BCF) – disponibile all'indirizzo <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>;
- VEGA/Caesar (ecotossicità, BCF) – disponibile all'indirizzo <http://www.vega-qsar.eu/>;
- EPIsuite (tossicità per l'ambiente acquatico con ECOSAR, BCF con BCFBAF, biodegradazione con BIOWIN, proprietà fisico-chimiche) disponibile all'indirizzo <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/epi-suitetm-estimation-program-interface>.

Strumenti disponibili in commercio (da acquistare) ²¹:

- CATALOGIC (biodegradazione, BCF, tossicità per l'ambiente acquatico) – disponibile su OASIS –LMC (<http://oasis-lmc.org/products/models/environmental-fate-and-ecotoxicity.aspx>);
- iSafeRat (proprietà fisico-chimiche, tossicità per l'ambiente acquatico) – disponibile su Kreatis (<http://www.kreatis.eu/en/qsars-products-services.php?endpoint=0>).

²¹ Ciò che segue si basa sulle informazioni disponibili in possesso degli autori di questi orientamenti al momento della stesura. È possibile che altri strumenti siano disponibili in commercio

È da notare che sia CATALOGIC sia iSafeRat hanno un sottomodulo che consente di ricavare, rispettivamente, la biodegradazione di una miscela e la tossicità di una miscela per l'ambiente acquatico.

Esempi di modelli QSAR e una panoramica dei programmi per la predizione della tossicità per l'ambiente acquatico sono riportati nel capitolo R.10 degli Orientamenti dell'ECHA. Esistono diversi modelli per la tossicità acuta per l'ambiente acquatico. Tuttavia, i modelli QSAR attualmente attendibili per la tossicità cronica sono rari, perciò sono raramente disponibili risultati QSAR attendibili (ECHA R.7.8.5.3, nota a piè di pagina 9). I modelli sviluppati per prevedere la biodegradazione sono riportati nella sezione R.7.9.3.1 degli Orientamenti dell'ECHA. I risultati combinati dei tre modelli di stima disponibili gratuitamente, BIOWIN 2, 6 e 3 nella suite EPI, fanno parte dei criteri di screening PBT per identificare in via preliminare sostanze con un potenziale di persistenza (vedere anche la tabella 9, sezione II.5.1). I modelli QSAR BCF sono discussi nella sezione R.7.10.3.2 degli Orientamenti dell'ECHA.

Ulteriori informazioni sui modelli QSAR disponibili possono essere reperite anche nel rapporto ECETOC "(Q)SARs: Evaluation of the commercially available software for human health and environmental endpoints with respect to chemical management applications. [(Q)SAR: valutazione del software disponibile in commercio per gli «endpoint» per la salute umana e per l'ambiente rispetto alle applicazioni di gestione chimica.] Rapporto tecnico n. 89. p. 164 (2003).

Un elemento chiave per determinare l'attendibilità di una previsione QSAR è se la sostanza chimica rientra nel dominio di applicabilità (spazio predittivo) del modello o no. L'importanza di questo elemento è illustrata in un recente studio sulla valutazione della persistenza di sesquiterpeni ciclici (Jenner et al., 2011). La biodegradazione di 11 sesquiterpeni era stata prevista utilizzando BIOWIN, BioHCwin e CATALOGIC e confrontata con i risultati sperimentali.

A titolo di esempio, i risultati per il modello BIOWIN 2 e il modello CATALOGIC BOD Kinetic 301F sono riassunti nella tabella 7 successiva. Il confronto delle previsioni di biodegradazione mediante BIOWIN 2 e i risultati misurati rivelano che BIOWIN 2 è un predittore scarso della biodegradabilità dei sesquiterpeni. Al contrario, CATALOGIC 301F è in grado di prevedere correttamente gli esiti su 10 delle 11 sostanze. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che l'insieme di addestramento (training set) di CATALOGIC 301F contiene un maggior numero di sostanze con strutture simili.

Tabella 7: esempi di ambiti di applicabilità

Sesquiterpene	BIOWIN v4.10 BIOWIN 2 Previsioni di modelli non lineari#	CATALOGIC v5.10.8 Modello BOD kinetic 301F			Risultato sperimentale e di OCSE 301F % BOD (28 giorni)	Convergenza di previsione OASIS e biodegradazione misurata
		Dominio strutturale	Dominio metabolico	Previsto % BOD (28 giorni)		
α -Bisabololo	0,13 (non RB)	DENTRO	DENTRO	70 (RB)	73 (RB)	Sì
α -Cedrene	0,03 (non RB)	DENTRO	DENTRO	66 (RB)	78 (RB)	Sì
Cedrolo	0,01 (non RB)	DENTRO	DENTRO	72 (RB)	88 (RB)	Sì
α -Umulene	0,17 (non RB)	FUORI	DENTRO	60 (RB)	64 (RB)	Sì
(-)-Tuiopsene	0,01 (non RB)	FUORI	DENTRO	57 (non RB)	36 (non RB)	Sì
α -Cadinene	0,53 (non RB)	FUORI	FUORI	16 (non RB)	50 (non RB)	Sì*
α -Guriunene	0,17 (non RB)	FUORI	FUORI	0 (non RB)	43 (non RB)	Sì*
Longifolene	0,03 (non RB)	FUORI	FUORI	0 (non RB)	50 (non RB)	Sì*
Imacaleni	0,17 (non RB)	FUORI	FUORI	8 (non RB)	38 (non RB)	Sì*
Germacrene D	0,53 (non RB)	FUORI	FUORI	43 (non RB)	19 (non RB)	Sì*
β -Cariofillene	0,17 (non RB)	FUORI	FUORI	42 (non RB)	70 (RB)	NO

da Jenner et al., 2011

RB: immediatamente biodegradabile (Readily Biodegradable) secondo i criteri OCSE 301.

*Questa analisi illustra anche il fatto che il modello, anche se le strutture sono all'esterno degli ambiti di applicabilità strutturali e/metabolici, le previsioni di «non RB» sembrano essere supportate dai risultati misurati. Ma chiaramente ci sono casi (per esempio β -Cariofillene) in cui i risultati sperimentali confutano le previsioni.

Per i modelli BIOWIN, il dominio strutturale può essere accertato manualmente verificando se la sostanza chimica contiene sottostrutture sconosciute al modello. BIOWIN 2 contiene solo un frammento utilizzato nella previsione dei sesquiterpeni studiati, il che significa che per alcuni sesquiterpeni è stato usato nella previsione soltanto il peso molecolare e che per altri un massimo di tre su 15 degli atomi di carbonio del sesquiterpene è stato incluso nelle stime di biodegradabilità. In sintesi, il dominio di BIOWIN 2 è inadeguato per i sesquiterpeni.

α -Bisabololo, α -cedrene e cedrolo appartengono a tutti i componenti del dominio di applicabilità del modello CATALOGIC 301F e per queste tre sostanze la percentuale di biodegradazione prevista è in stretto accordo con i valori osservati (nota: i criteri di validità al test di biodegradabilità immediata OCSE301 per la differenza tra i replicati è <20 %). Come previsto, le differenze più grandi emergono per i sesquiterpeni che erano fuori dal dominio del modello. Ciò dimostra chiaramente che la sostanza chimica in questione deve essere all'interno del dominio di applicabilità di un modello QSAR perché l'esito della previsione sia attendibile.

II.4.2.2. Read-across

L'allegato XI del regolamento REACH offre la possibilità di valutare le sostanze chimiche raggruppandole in categorie, invece di valutare ogni sostanza chimica su base singola. Le tecniche utilizzate per raggruppare le sostanze chimiche sono indicate come approccio per categorie o per analoghi, mentre il «read-across» è la tecnica per colmare le lacune nei dati nell'ambito del regolamento REACH. Un approccio per analoghi viene utilizzato per un numero limitato di sostanze chimiche dove le tendenze delle proprietà non sono evidenti mentre l'approccio per categorie si riferisce a quando il «read-across» è impiegato tra più sostanze

che presentano somiglianze strutturali. Le somiglianze possono essere basate sui seguenti elementi: gruppo funzionale comune (per esempio, aldeide, epossido, estere, ione metallico specifico); componenti comuni o classi chimiche, numeri simili di atomi di carbonio (che è spesso il caso delle UVCB); un cambiamento incrementale e costante in tutta la categoria (per esempio, una categoria per lunghezza della catena), spesso osservato in proprietà fisico-chimiche, per esempio intervallo del punto di ebollizione; la probabilità di precursori comuni e/o prodotti di decomposizione, tramite processi fisici o biologici, che danno luogo a sostanze chimiche strutturalmente simili (per esempio, l'approccio delle vie metaboliche che esamina sostanze chimiche legate tra loro quali acido/estere/sale).

La somiglianza strutturale tra le sostanze di base e bersaglio è un prerequisito, ma non è sufficiente. Deve essere fornita un'ipotesi di «read-across», nonché una giustificazione scientifica dettagliata e una documentazione accurata per l'utilizzo del metodo «read-across». Le informazioni devono essere fornite in modo strutturato, riconoscendo i punti di forza del «read-across» e anche identificando eventuali carenze. Del resto, dal momento che il «read-across» e il raggruppamento costituiscono approcci alternativi molto comuni per colmare la mancanza di dati ai sensi del regolamento REACH, l'ECHA ha sviluppato uno strumento interno per l'esame sistematico delle previsioni basate su «read-across», il Quadro di valutazione del «read-across» (Read Across Assessment Framework, RAAF), che è stato pubblicato nel 2015. Il RAAF è un quadro di riferimento per una valutazione coerente e strutturata degli approcci di raggruppamento e «read-across» ai sensi del regolamento REACH per sostanze mono-componente, mentre le specifiche per le sostanze multi-componente e le UVCB sono ancora in fase di sviluppo. Il capitolo R.6 dell'ECHA (2008) fornisce orientamenti per il raggruppamento di sostanze chimiche, mentre nel 2012 l'ECHA ha pubblicato una Guida pratica 6 sulla presentazione di «read-across» e categorie (ECHA, 2012).

Il «read-across» prevede l'utilizzo di informazioni pertinenti da sostanze analoghe (informazioni «di base») per prevedere le proprietà della/e sostanza/e «bersaglio» in esame.

Dal momento che le NCS sono una miscela di componenti, il «read-across» per le NSC può essere potenzialmente applicato a livello di componenti all'interno di una NCS o alla NCS stessa. Ciò è realizzabile per le sostanze ben definite (quelle mono-componente o multi-componente). Per le sostanze di tipo UVCB, tuttavia, poiché le sostanze di base e bersaglio devono essere identificate senza ambiguità, l'applicabilità del «read-across» per le NCS è meno semplice.

II.4.2.2.1. Approccio per componenti

Il RAAF per mono-componenti (2015) descrive i principi su cui si basa il «read-across», pertanto si prevede che seguendo tali indicazioni aumenti l'accettabilità. La valutazione segue le seguenti fasi:

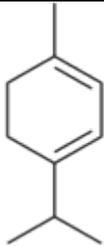
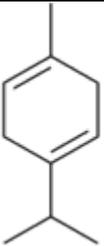
- (i) valutazione preparatoria: le pre-condizioni da soddisfare riguardano (a) l'identità della sostanza relativa alla sostanza registrata (o componente), la quale deve essere inequivocabile sia per la sostanza bersaglio sia per la sostanza di base e (b) la documentazione del «read-across», che deve contenere una giustificazione completa, sufficiente a consentire una valutazione scientifica;
- (ii) descrizione e selezione degli scenari, per cui deve essere distinto l'approccio per analoghi o per categorie. Successivamente, viene identificata la base dell'ipotesi di «read-across» per determinare lo scenario corretto. L'ipotesi si basa sulla

premessa che le sostanze di base e bersaglio sono sottoposte alla (bio)-trasformazione in composti comuni o che (b) composti diversi hanno lo stesso tipo di effetti;

- (iii) durante la valutazione scientifica, l'adeguatezza e la robustezza scientifica delle informazioni fornite nel fascicolo vengono valutate. Sono possibili diverse opzioni di valutazione: accettabilità dell'approccio in base alla sicurezza alta/media/appena sufficiente; non accettabile nel formato corrente o non accettabile.

Esempio: «read across» relativo alla tossicità per l'ambiente acquatico, in cui l'α-terpinene è la sostanza bersaglio e il γ-terpinene la sostanza di base

- (i) Valutazione preliminare: identità della sostanza e documentazione

IDENTITÀ DELLA SOSTANZA	SOSTANZA BERSAGLIO	SOSTANZA DI BASE
	α-terpinene	γ-terpinene
	1-isopropil-4-metil-1,3-cicloesadiene	4-metil-1-(1-metiletil)-1,4-cicloesadiene
	CAS <u>99-86-5</u>	CAS <u>99-86-4</u>
		
PM	136,24 C10H16	136,24 C10H16
SMILES	CC1=CC=C(C(C)C)CC1	CC1=CCC(C(C)C)=CC1
	<u>Previsioni simili</u>	
VP (mmHg, 25 °C)	1,66	
Log P	4,75 KOWIN v1.67 4,25 (corrispondenza banca dati speriment. Rif.: Griffin,S et al. (1999))	
Solubilità in acqua (mg/l)	5,915 WSKOW v1.41	
Tossicità misurata per l'ambiente acquatico	nessun effetto al limite di solubilità	nessun effetto al limite di solubilità nella prova di tossicità acuta su <i>Daphnia</i> (banca dati RIFM, Symrise 2000)

- (ii) Descrizione dello scenario

Il «read-across» della tossicità a breve termine su invertebrati acquatici è supportato dall'approccio per analoghi, in cui una singola sostanza di base, il **γ-terpinene**, è utilizzata per fornire informazioni su una singola sostanza bersaglio, l'**α-terpinene**.

Il «read-across» tra α-terpinene e γ-terpinene si basa sull'ipotesi che la sostanza chimica bersaglio (α-terpinene) abbia un profilo ecotossicologico simile al γ-terpinene (la sostanza chimica bersaglio). Ciò si verifica a causa della loro struttura simile: stessa catena idrocarburica, stessi gruppi nella stessa posizione, stesso ciclo C6, con lo stesso numero di doppi legami. L'unica differenza è che un doppio

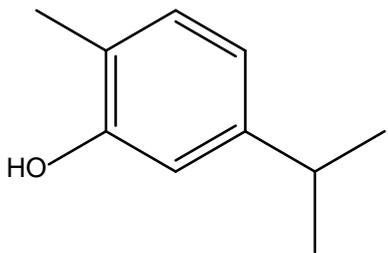
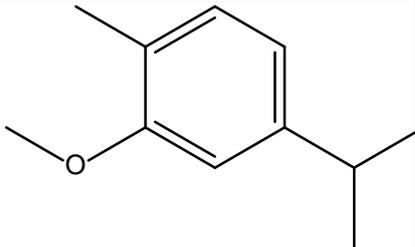
legame si trova in posizione diversa. Non si ritiene che ciò incida sulla tossicità per l'ambiente acquatico.

I dati disponibili sull'ecotossicità misurati per la sostanza di base (γ -terpinene) rivelano che non vi è alcun effetto a livello di solubilità. Poiché si prevede che le proprietà fisico-chimiche di entrambe le sostanze di base e bersaglio siano simili, è molto probabile che la mancanza di effetti a livello di solubilità dell' α -terpinene sia un'ipotesi ragionevole.

La mancanza di dati sulla tossicità a breve termine su invertebrati acquatici per l' α -terpinene può essere colmata poiché non esiste alcun effetto al limite di solubilità.

Esempio: «read-across» per la biodegradabilità, in cui il carvacrolo è la sostanza bersaglio e il carvacrolo metil etere la sostanza di base.

(i) Valutazione preliminare: identità della sostanza e documentazione

	SOSTANZA DI BASE	SOSTANZA BERSAGLIO
IDENTITÀ DELLA SOSTANZA	carvacrolo 5-isopropil-2-metilfenolo	carvacrolo metil etere 5-isopropil-2-metilfenolo - metossimetano (1:1)
	N. CAS 499-75-2	N. CAS 6379-73-3
	 carvacrol	 carvacrol methyl ether
SMILES	<chem>Cc1ccc(cc1O)C(C)C</chem>	<chem>CC(C1=CC=C(C)C(OC)=C1)C</chem>
PM	150,218	164,244
VP	0,0232 MPBPWIN v1.42	0,00476 MPBPWIN v1.42
Idrosolub. (mg/l)	301,1 WSKOW v1.41 920,37 da frammenti 1250 (corrispondenza banca dati sperim. Rif.: YALKOWSKY e DANNENFELSER (1992))	84,26 WSKOW v1.41 301,17 da frammenti
log P	3,52 KOWIN v1.67 3,49 (corrispondenza banca dati sperim. Rif.: Griffin,S et al. (1999))	4,06 KOWIN v1.67
Biodegradabilità OASIS CAatologic v5.11.17 Kinetic 301F v.13.v.16	82 % previsto (l'84 % dei frammenti centrati sull'atomo è correttamente previsto)	84 % previsto (l'86 % dei frammenti centrati sull'atomo è correttamente previsto)
BIOWIN v4.10	BIOWIN 1 : 0,9012 BIOWIN 2 : 0,9497	BIOWIN 1 : 0,9492 BIOWIN 2 : 0,9650
Biodegradabilità misurata	87 % dopo 28 giorni (301F, finestra di 10 giorni soddisfatta) (Givaudan 2010)	I dati di biodegradabilità misurati sulla sostanza analoga supportano le previsioni che il carvacrolo metil etere sia immediatamente biodegradabile

(ii) Descrizione dello scenario

Il «read-across» dell'«endpoint» di biodegradazione è supportato da un approccio per analoghi, in cui una singola sostanza di base, il **carvacrolo**, è utilizzata per fornire informazioni su una singola sostanza bersaglio, il **carvacrolo metil etere**.

La sostanza chimica bersaglio (carvacrolo metil etere) e la sostanza chimica bersaglio (carvacrolo) condividono somiglianze strutturali comuni. Entrambe hanno una catena idrocarburica simile, lo stesso ciclo C6, i medesimi gruppi (metilico e isopropilico) nella stessa posizione, con lo stesso numero e la stessa posizione dei doppi legami. L'unica differenza sta nel fatto che una delle funzioni (nella stessa posizione) è un alcol nella sostanza di base e un gruppo metossi nella sostanza chimica bersaglio (carvacrolo metil etere).

Le proprietà fisico-chimiche dei parametri rilevanti differiscono lievemente e sono dovute alla presenza di metile addizionale, che aumenta il log P di un'unità 0,5 log e diminuisce la solubilità in acqua. Questa diminuzione nella solubilità è tale da non influenzare la biodisponibilità ai batteri. Il «read-across» tra carvacrolo e carvacrolo metil etere si basa sull'ipotesi che la sostanza chimica bersaglio (carvacrolo metil etere) abbia un profilo di biodegradazione simile al carvacrolo (la sostanza chimica bersaglio). L'appendice 6 descrive i percorsi di biodegradazione così come previsti mediante il modello CATALOGIC 301F.

I risultati di un test di biodegradabilità immediata (OCSE 301 F) sulla sostanza di base (carvacrolo), in cui si era osservata una biodegradazione dell'87 % dopo 28 giorni e in cui i criteri della finestra di 10 giorni sono stati soddisfatti. Si può quindi concludere che la sostanza bersaglio (carvacrolo metil etere) è anche immediatamente biodegradabile. Questa conclusione è ulteriormente supportata dall'esito di due diversi modelli di biodegradazione (BioWIN e CATALOGIC), che convergono nel prevedere che entrambe le sostanze si degradino a > 60 % dopo 28 giorni (vedere la soprastante tabella 7).

II.4.2.2.2. Approccio per sostanza intera

L'uso di «read-across» per la NCS stessa, ancor più per la UVCB di tipo 3, è molto rilevante poiché la fonte botanica, il processo di fabbricazione, ecc. sono fattori che influenzano la loro composizione chimica ed è chiaramente poco pratico testare ogni singolo lotto prodotto. Il «read-across» deve essere applicabile a NCS con composizioni chimiche simili. Tuttavia, la base di applicazione del «read-across» (identificazione delle sostanze di base e bersaglio senza ambiguità) è in contraddizione con la natura delle NCS stesse con composizione variabile.

Come sottolineato, gli Orientamenti sull'identificazione delle sostanze e sull'uguaglianza delle sostanze naturali complesse (NCS) ai sensi dei regolamenti REACH e CLP (2015) redatti da EFEO/IFRA riconoscono che non esiste una definizione di composizione chimica simile e propongono di utilizzare la definizione di «miscela simile» dell'Agenzia statunitense per le sostanze tossiche e il registro delle malattie (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR): «miscela aventi le stesse sostanze chimiche, ma in proporzioni lievemente diverse, oppure aventi in comune la maggior parte delle sostanze chimiche, ma non tutte, e in proporzioni molto simili». In questi casi, può essere giustificato il «read-across» dei risultati delle prove e della classificazione.

L'ipotetico esempio seguente mostra che in linea di principio deve essere possibile il «read-across» dell'esito generico su una NCS a condizione che i componenti principali siano gli stessi

e che la loro presenza nella NCS sia all'interno di un intervallo accettabile (per esempio, 20-30 %). È chiaro che l'accettazione della variabilità entro un intervallo non è semplice e che non può essere applicata una semplice regola, ma piuttosto che la composizione complessiva e la natura dei componenti principali deve essere valutata caso per caso.

Tabella 8: esempio di read-across

		NCS DI BASE	NCS BERSAGLIO
		Olio essenziale di timo (timolo) di tipo spagnolo <i>Thymus spp</i>	Altro tipo di olio di timo, <i>Thymus</i>
Componenti	N. CAS	% min - % max	intervalli accettabili
timolo	<u>89-83-8</u>	37-55	20-70
para-cimene	99-87-6	14-28	10-30
γ-terpinene	99-85-4	4-11	Tracce-20
linalolo	78-70-6	3-6,5	Nessuno
carvacrolo	<u>499-75-2</u>	0,50-5,5	Tracce-10
mircene	123-35-3	1-2,8	Tracce-5
α-terpinene	99-86-5	0,9-2,6	Tracce-5
α-pinene	80-56-8	0,5-2,5	Tracce-5
terpinen-4-olo	562-74-3	0,1-2,5	Tracce-5
β-cariofillene	87-44-5	0,50-2,00	Tracce-5
carvacrolo metil etere	6379-73-3	0,10-1,50	Tracce-5
α-tuiene	<u>2867-05-2</u>	0,2-1,50	Tracce-5
trans-sabinene idrato	15537-55-0	Tracce-0,5	Tracce-5

Esempi di strumenti ai fini del «read-across»:

- la Banca dati RIFM – disponibile su <http://www.rifm.org/rifm-science-database.php>;
- il Toolbox OCSE – disponibile all'indirizzo <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/guidancedocumentsandreportsrelatedtoqsars.htm>;
- il sistema chemioinformatico LRI AMBIT – disponibile all'indirizzo <http://ambit.sourceforge.net/>.

Ulteriori letture utili su come applicare il read-across possono essere reperite anche nel rapporto tecnico ECETOC «Category approaches, read-across, (Q)SAR» (Approcci per categorie, read-across, (Q)SAR). Rapporto tecnico n. 116 (2012).

Osservazioni conclusive

Il «read-across» è una potente tecnica per colmare le lacune nei dati sulle NCS, ed è particolarmente applicabile a livello di singoli componenti. È meno semplice quando si applica tra varie NCS in cui, per definizione, la composizione chimica e gli intervalli di ciascun componente sono variabili. Pertanto, è necessaria cautela e sono richieste argomentazione scientifica e documentazione sufficiente per aumentare la sua accettabilità.

II.5. Valutazione di persistenza, bioaccumulo e tossicità (PBT)

II.5.1. Requisiti generali

Come menzionato nella sezione I.3.2 di cui sopra, esistono tre linee di evidenza che sono usate per identificare PBT, cioè persistenza (P), bioaccumulo (B) e tossicità (T). I criteri di screening e di valutazione per le proprietà PBT di cui all'allegato XIII del regolamento REACH sono riprodotti nell'appendice 3 di questi orientamenti e riassunti di nuovo nella successiva tabella 9. La revisione dell'allegato XIII del regolamento 253/2011 consente l'utilizzo di ulteriori informazioni a condizione che possano ragionevolmente essere dimostrate l'adeguatezza e l'attendibilità. Ciò include l'uso di (Q)SAR valide, di dati in vitro, di informazioni provenienti da studi su mammiferi, ecc.

Tabella 9: criteri per la categorizzazione di composti come P, B, T ai sensi del regolamento REACH

	Persistenza (P)				Bioaccumulo (B)	Tossicità (T)	
Criteri di screening	Modello BOWIN	2	3	6	Risultato: BOWIN 2 e 3 O BOWIN 2 e 6	log Kow >4,5	LC50 acuta, CE50, o CrE50 ≤ 0,1 mg/l.
	Potenziale	<0,5	<2,2	<0,5			
	Borderline	<0,5	<2,7	<0,5			
Criteri definitivi (Emivita della persistenza in giorni)	Acqua dolce: t½ >40 (vP >60) Acqua di mare: t½ >60 Sedimenti marini: t½ >180 Sedimenti d'acqua dolce: t½ >120 (vP >180) Suolo: t½ >120 (vP >180)				BCF >2.000 in specie acquatiche (vB >5.000)	Ambientale: NOEC cronica <0,01 mg/l Salute umana: Cancerogeno Cat.1A/B, Mutageno Cat. 1A/B, Tossico per la riproduzione Cat. 1A, 1B o 2, o altra evidenza di tossicità.	

II.5.2. Prima fase: screening

Le informazioni di screening prevedono l'utilizzo di dati immediatamente disponibili, in genere informazioni sugli «endpoint» di cui agli allegati VII e VIII, e possono essere utilizzate per indicare se la sostanza può avere proprietà PBT o vPvB e se sono necessarie ulteriori informazioni per determinare con certezza se i criteri PBT/vPvB sono soddisfatti o non lo sono.

Per le NCS e i loro componenti, è probabile che siano disponibili soltanto i dati di screening. In genere, si tratta di informazioni su biodegradabilità immediata (P), log Kow (B) e tossicità acuta per l'ambiente acquatico (T). Va notato che sovente la produzione di dati che corrispondano numericamente ai criteri dell'allegato XIII, vale a dire i valori di emivita di degradazione o i valori BCF, non è fattibile per una NCS in sé perché la sua natura complessa non consente di effettuare le rispettive prove.

Inoltre, a questo livello di screening, costituisce un'opzione la produzione di nuove informazioni mediante metodi non sperimentali (previsioni (Q)SAR valide, «read-across» per uno o più componenti rilevanti o strutture rappresentative di quei blocchi che destano preoccupazione) (vedere la sezione II.4.2 per maggiori dettagli).

II.5.2.1. Persistenza

Sebbene la valutazione PBT di miscele debba prendere in considerazione le informazioni su singoli componenti o blocchi di componenti, può essere opportuno utilizzare i dati di prova per una NCS stessa. Il primo passo nelle strategie proposte per la valutazione P di sostanze UVCB (R.11.4.2.2, ECHA 2014b e del JRC 2014) è che se la UVCB è costituita da strutture omologhe ed è dimostrato che soddisfa il rigoroso criterio finale del test di biodegradazione immediata (>60 % in 28 giorni), si può concludere che i componenti sottostanti, comprendenti le sostanze complesse, non dovrebbero essere persistenti. Test di biodegradazione immediata potenziata (per esempio, prolungati fino a 60 giorni) e prove previste sulla biodegradabilità intrinseca possono anche essere utilizzati per arrivare alla conclusione che una sostanza non è persistente (R.7.9.4.1 ECHA 2014a; Tabella R.11-4 ECHA 2014b). Se, dunque, una NCS passa un test di biodegradazione immediata o di biodegradazione immediata potenziata ed è costituita da componenti che si prevede abbiano potenziale di biodegradazione simile, si può concludere che tutti i componenti di base (e quindi la NCS stessa) non siano P o vP. A sua volta, ciò significa che la sostanza non soddisfa i criteri PBT o vPvB.

Per strutture non omologhe, il giudizio deve essere dato caso per caso a seconda della composizione relativa e della degradabilità attesa dei singoli componenti.

La sezione II.4.2. fornisce esempi di come la combinazione di metodi non sperimentali e di dati può essere utilizzata per valutare la persistenza di NCS.

II.5.2.2. Bioaccumulo

La valutazione di primo livello sul bioaccumulo può includere una tecnica di misurazione del log Kow multi-componente, come ad esempio HPLC (OCSE 117). Se tutti i picchi del cromatogramma HPLC hanno un log Kow <4,5, si può concludere che i componenti sottostanti della NCS non sono B o vB e che tali componenti (e quindi la NCS stessa) non soddisfano i criteri PBT o vPvB. In alternativa, può essere utilizzato il log Kow per singoli componenti noti (misurato o stimato utilizzando le QSAR). Inoltre, a questo livello la produzione di nuove informazioni mediante previsioni (Q)SAR valide per uno o più componenti rilevanti o strutture rappresentative di quei blocchi che destano preoccupazione è un'opzione. Per la valutazione del bioaccumulo modelli specifici disponibili includono BCFBAF all'interno dell'insieme di modelli EPISuite e i modelli BCF Baseline in CATALOGIC.

II.5.2.3. Tossicità

Esistono dati sulla tossicità a breve termine per l'ambiente acquatico su un numero significativo di componenti che si trovano nelle NCS, dal momento che molti sono utilizzati di diritto come sostanze aromatiche. Non esistono esempi in cui E(L)C50 è < 0,01 mg/l (criterio T di screening del regolamento REACH per una sostanza da considerarsi definitivamente T) e ce ne sono pochi con un valore < 0,1 mg/l (criterio di screening per T potenziale). Pertanto, ci si aspetta che in generale i componenti all'interno delle NCS non soddisfino i criteri T di tossicità per l'ambiente acquatico. Tuttavia, per componenti o blocchi di componenti che sono

stati sottoposti a screening come potenzialmente P e B, possono essere necessarie ulteriori informazioni sulla tossicità per completare la valutazione PBT.

In assenza di dati sui componenti, dati relativi alla tossicità per l'ambiente acquatico generati utilizzando la procedura WAF (vedere sezione II.4.1.2.1.) possono anche essere adatti per affrontare T nell'ambito di una valutazione PBT.

La sezione II.4.2. fornisce esempi di come la combinazione di metodi e dati non sperimentali può essere utilizzata per valutare la tossicità di NCS.

II.5.3. Metodologia di secondo livello

Quando una sostanza è considerata potenzialmente PBT/vPvB in base a criteri di screening, ne consegue che è necessaria una valutazione di secondo livello. La valutazione di secondo livello procede con la produzione di nuove informazioni per uno o più componenti rilevanti, per strutture rappresentative di quei blocchi che destano preoccupazione o per l'intera sostanza.

II.5.3.1. Persistenza

Rilevante per le NCS è un recente studio sulla valutazione della persistenza di sesquiterpeni ciclici (Jenner *et al.*, 2011). La maggior parte dei sesquiterpeni ha un log Kow > 4,5 ed è identificata come potenzialmente bioaccumulante secondo i criteri di screening del regolamento REACH. Pertanto, le informazioni sulla loro biodegradabilità sono importanti per la valutazione PBT/vPvB degli oli essenziali. Undici sesquiterpeni ciclici che si trovano comunemente negli oli essenziali sono stati selezionati da 10 diverse famiglie caratterizzate dal loro scheletro carbonioso. I modelli (Q)SAR esistenti sono risultati essere di uso limitato perché la maggior parte dei sesquiterpeni erano fuori del dominio strutturale dei modelli. Inoltre, gli scheletri carboniosi dei sesquiterpeni contengono frammenti strutturali, come atomi di carbonio quaternario e sistemi ciclici condensati o a ponte, che sono generalmente associati a scarsa biodegradabilità. Tuttavia, i risultati sperimentali riportati in questo articolo hanno dimostrato che una serie di sesquiterpeni strutturalmente diversi vengono biodegradati, suggerendo che esista in natura una grande comunità microbica responsabile della degradazione dei terpeni.

II.5.3.2. Bioaccumulo

Per la valutazione del bioaccumulo, la revisione dell'allegato XIII prevede un approccio basato sul peso dell'evidenza che può includere sperimentazioni non sugli animali. Oltre allo screening basato sul log Kow e alla disponibilità di «read-across» per singoli componenti o blocchi, queste possono includere l'uso di modelli (Q)SAR, dati *in vitro* sul bioaccumulo per l'ambiente acquatico, metodi *in vitro* come test dell'S9 prelevata dal fegato di pesce e test di epatociti primari e processi biomimetici di estrazione (ad esempio, SPME, SPMD).

In ultima analisi, se è obbligatorio trarre una conclusione definitiva su componenti specifici, può essere necessario prendere in considerazione una prova OCSE 305.

II.5.3.3. Tossicità

Sono disponibili meno dati sulla tossicità cronica ma, ancora una volta, al meglio delle nostre conoscenze, nessuna sostanza aromatica nota ha soddisfatto il criterio definitivo di tossicità per l'ambiente acquatico di una NOEC a lungo termine o CE10 < 0,01mg/l. Pertanto, ci si

aspetta che la stragrande maggioranza dei componenti di NCS non soddisfi i criteri di tossicità per l'ambiente acquatico nell'ambito di una valutazione PBT. Inoltre, altre prove di tossicità cronica (ossia STOT RE1 o STOT RE2 secondo il regolamento CLP) e prove di tossicità CMR devono essere riviste (vedere ulteriori dettagli sul processo di valutazione PBT/vPvB nell'appendice 3).

Anche in questo caso, quando le conclusioni sulla base di risultati desunti dall'approccio per sostanza intera sono «non PBT», la valutazione deve includere una giustificazione solida, che spieghi il motivo per cui tutti i componenti sono sufficientemente simili, a sostegno di tale conclusione.

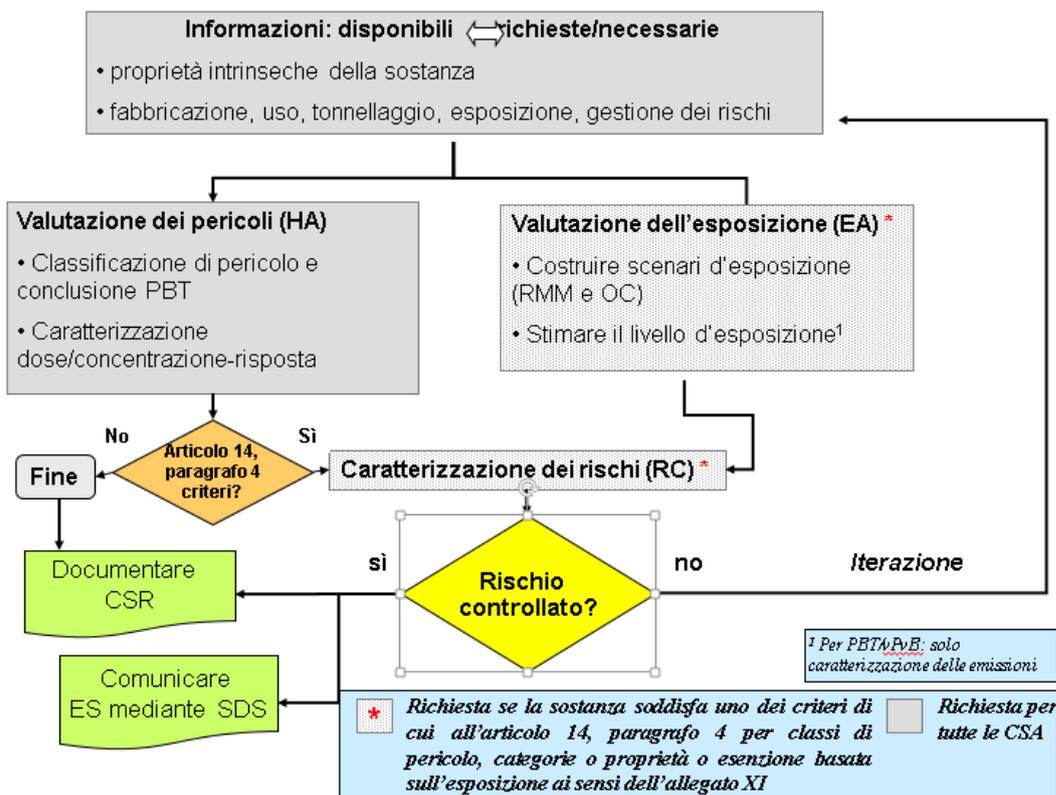
II.5.4. Sviluppi in corso

Infine, vale la pena notare che il Documento di lavoro PBT ECHA che è stato sviluppato nel quadro delle attività del gruppo di esperti PBT dell'ECHA probabilmente porterà nel prossimo futuro alla revisione dei documenti degli Orientamenti dell'ECHA.

II.6. Valutazione dei rischi

È necessaria una valutazione dei rischi ambientali, come parte della CSA, ai sensi del regolamento REACH per sostanze ≥ 10 tpa se la sostanza è classificata secondo una qualsiasi delle classi di pericolo o categorie di cui all'articolo 14, paragrafo 4 o se la sostanza è considerata una PBT o vPvB. Il processo di valutazione dei rischi ambientali comprende tre fasi: valutazione dei pericoli, valutazione dell'esposizione e caratterizzazione del rischio. Se la caratterizzazione del rischio indica che il rischio non è controllato, è necessaria un'iterazione della CSA. Ciò può essere fatto generando informazioni sull'esposizione e/o sul pericolo più raffinate o introducendo nuove RMM.

Figura 3: panoramica del processo di CSA (tratto dagli Orientamenti dell'ECHA Parte A)



L'ECHA fornisce orientamenti su come effettuare l'esposizione ambientale nel contesto del regolamento REACH (capitolo R.16, 2016) e su come derivare PNEC (concentrazioni prevedibili prive di effetti) per i vari comparti ambientali (capitolo R.10, 2008). Gli orientamenti si applicano alle singole sostanze e non coprono le opzioni per approcci che potrebbero essere applicati a una miscela complessa, come ad esempio una NCS, in cui la distribuzione e il destino ambientali possono essere differenti per i diversi componenti/gruppi di componenti della NCS.

L'informazione sviluppata come parte del presente documento di orientamento alle NCS per dichiaranti ha individuato alcuni punti chiave per quanto riguarda la composizione chimica della sostanza che sono importanti nel considerare gli approcci sia all'esposizione sia alla caratterizzazione degli effetti.

II.6.1. Approcci di valutazione del rischio per NCS

Per NCS ben caratterizzate, con dati disponibili sui componenti (o analoghi di componenti) e/o blocchi, un approccio componente per componente o un approccio di valutazione del blocco può essere appropriato (o una qualche combinazione).

Per NCS meno caratterizzate, un approccio ibrido (per componente, blocco, o sostanza intera) può caratterizzare meglio il rischio ambientale di una sostanza. Certamente, ogni materiale può presentare circostanze uniche, dando luogo a un approccio «caso per caso».

Ogni NCS deve essere valutata utilizzando le informazioni disponibili e gli strumenti che sono appropriati per la comprensione da parte dei dichiaranti della composizione del materiale e la disponibilità dei dati pertinenti.

Vale la pena notare che l'uso dell'approccio additivo nel contesto della valutazione dell'ecotossicità non richiede di prendere in considerazione gli effetti sinergici o antagonisti poiché ciò può essere considerato in molti casi come un approccio al caso peggiore. Come notato altrove e con rare eccezioni, le NCS sono composte in gran parte da idrocarburi, alcoli ed esteri terpenici e sesquiterpenici che presentano modalità di azione di narcosi.

II.6.1.1. Approccio per componenti

Per esempio, in un «approccio per componenti» ogni componente è valutato individualmente valutando il pericolo del componente x, l'esposizione del componente x e il rischio del componente x. Il rischio per la sostanza è poi valutato sia ipotizzando un'additività del rischio sia basandosi sul caso peggiore.

Sono stati proposti degli approcci per identificare le sostanze in una miscela che contribuiscono maggiormente al pericolo potenziale e al rischio della miscela. Questi sono stati sviluppati per comunicare informazioni sull'uso sicuro di miscele agli utilizzatori a valle. Le miscele in questo contesto sono «formulazioni/preparati», come definite ai sensi del regolamento REACH. Gli approcci sviluppati per identificare le sostanze a rischio possono essere appropriati per identificare componenti all'interno di una NCS su cui può essere basata un'adeguata valutazione del rischio ambientale.

Nella metodologia DPD+, basata sulla direttiva sui preparati pericolosi (DPD) e sviluppata dal CEFIC, la sostanza principale era basata su frasi di rischio (CEFIC 2009 e 2010). Essa è stata aggiornata dalla metodologia di Identificazione dei componenti principali (LCID) (CEFIC, 2016)

che viene utilizzata per derivare le condizioni operative applicabili e le RMM per determinare le informazioni sull'uso sicuro della miscela e può essere utilizzata per la ERA di NCS. La metodologia dei componenti principali considera solo le sostanze presenti in miscele classificate come pericolose in concentrazioni superiori ai limiti di concentrazione fissati all'articolo 14, paragrafo 2.

L'ECHA sta sviluppando l'approccio per componenti critici (Critical Component Approach, CCA) per la valutazione di componenti critici basati su PNEC. Il metodo CCA determinerà una o più sostanze che determinano rischi (Risk Determining Substance, RDS) per una miscela, elaborando tutte le sostanze pericolose con un valore PNEC e presenti nella miscela in una concentrazione superiore al limite soglia più rigoroso, basato sull'etichetta CLP della sostanza.

II.6.1.2. L'approccio per blocchi

L'approccio di valutazione per blocchi è utilizzato per gruppi di componenti con destino ambientale e proprietà di tossicità simili. Per esempio, un olio essenziale composto di alcoli sesquiterpenici e idrocarburi sesquiterpenici può essere considerato come due blocchi di componenti in base alla loro solubilità in acqua e alle proprietà di adsorbimento (vedere anche figura 2, sezione II.4.1.3.3). Un componente (o una struttura correlata) può essere scelto per rappresentare ogni blocco e i dati necessari per completare la valutazione dei rischi vengono raccolti (per esempio, PNEC, biodegradabilità, proprietà di adsorbimento come logKow, LogKoc). I volumi considerati nella valutazione dei rischi possono essere basati sulla tipica % in p/p di ogni blocco di componenti presente nella NCS.

II.6.1.3. L'approccio per sostanza intera

Per una NCS composta da componenti che ci si attende abbiano destino ambientale e proprietà di ecotossicità simili, l'approccio per sostanza intera può essere appropriato.

Inoltre, per NCS complesse che sono o non ben caratterizzate o i cui componenti coprono una vasta gamma di proprietà fisico-chimiche, l'approccio per sostanza intera può essere una scelta idonea o può fornire informazioni complementari agli altri approcci.

II.6.2. Valutazione dell'esposizione (determinazione PEC)

Componenti diversi hanno proprietà diverse, quindi comportamenti diversi nell'ambiente. È quindi preferibile valutare l'esposizione di ciascun componente (o del blocco di componenti omogenei) singolarmente. Per esempio, il tasso di eliminazione nell'impianto di trattamento delle acque reflue (STP) è derivato per ogni componente/blocco di componenti omogenei in base alle informazioni di biodegradazione per ciascun componente/blocco di componenti. Il tasso di eliminazione nell'STP è necessario per calcolare la concentrazione ambientale prevista per ciascun componente/blocco di componenti. Quando si calcola la PEC singola, deve essere presa in considerazione la frazione del componente/blocco di componenti nella sostanza: per esempio, se vengono rilasciate 10 tonnellate di una sostanza contenente il 50 % di un componente, solo 5 tonnellate di tale componente vengono rilasciate. Inoltre, altri parametri specifici per ogni componente/blocco di componenti sono necessari per il calcolo della distribuzione di ciascun componente/blocco di componenti nell'ambiente: per esempio, solubilità in acqua, log Kow, tensione di vapore. Ogni PEC è associata a una PNEC, e i rapporti di caratterizzazione del rischio (RCR) possono essere calcolati per ogni componente/blocco di componenti. L'RCR della sostanza può essere calcolato come la somma dell'RCR di ciascun componente/blocco di componenti.

Componente 1 (50 %): Immediatamente biodegradabile	Tasso di <u>eliminaz.</u> in STP: 1 h ⁻¹ → Frazione di <u>comp 1</u> : 0,5	→ PEC 1	→ RCR 1	} $R_{CR_{sostanza}} =$ RCR 1 + RCR 2 + RCR 3 + RCR 4 + RCR 5
Componente 2 (30%): Intrinsecamente biodegradabile	Tasso di <u>eliminaz.</u> in STP: 0,1 h ⁻¹ → Frazione di <u>comp 2</u> : 0,3	→ PEC 2	→ RCR 2	
Componente 3 (10%): Immediatamente biodegradabile	Tasso di <u>eliminaz.</u> in STP: 1 h ⁻¹ → Frazione di <u>comp 3</u> : 0,1	→ PEC 3	→ RCR 3	
Componente 4 (5%): Immediatamente biodegradabile	Tasso di <u>eliminaz.</u> in STP: 1 h ⁻¹ → Frazione di <u>comp 4</u> : 0,05	→ PEC 4	→ RCR 4	
Componente 5 (5%): Non facilmente biodegradabile	Tasso di <u>eliminaz.</u> in STP: 0 h ⁻¹ → Frazione di <u>comp 5</u> : 0,05	→ PEC 5	→ RCR 5	

II.6.3. Valutazione dei pericoli (determinazione PNEC)

II.6.3.1. Approccio per blocchi

Per blocchi di componenti di sostanze dalla struttura e dalle proprietà fisico-chimiche simili, possono essere applicate le QSAR utilizzando lo scenario del caso peggiore (cioè, il log Kow più elevato) oppure, se sono disponibili dati sui membri del blocco, può essere utilizzato il valore più basso per un «endpoint» di tossicità per l'ambiente acquatico (NOEC, CE50, LC50) e vengono applicati fattori di valutazione appropriati per determinare la PNEC. Questi sono poi confrontati con le rispettive PEC, come specificato sopra, per determinare l'RCR complessivo.

II.6.3.2. Approccio per componenti

Le PNEC vengono determinate per singolo componente nello stesso modo dei composti discreti. Vengono utilizzati la QSAR o dati misurati per i componenti e vengono applicati i fattori di valutazione appropriati per determinare la PNEC. Questi sono poi confrontati con le rispettive PEC, come specificato sopra, per determinare l'RCR complessivo.

II.6.3.3. Approccio per sostanza intera

A causa della complessità nel valutare le NCS e considerata la natura «caso per caso» di questa valutazione, può anche essere appropriato un approccio per sostanza intera alla valutazione PNEC. Ciò potrebbe fornire dati di conferma o complementari sia al metodo per componenti sia a quello per blocchi (o a entrambi). Inoltre, una PEC derivata da un WAF può presentare una PNEC più realistica a livello ambientale; tuttavia, ciò può dipendere dalla complessità della NCS e da quanto è ben caratterizzata la sostanza.

II.6.4. Osservazioni conclusive

Non è stata qui presentata alcuna metodologia definitiva per una valutazione dei rischi relativa a NCS. È stato osservato sia dalla comunità di regolamentazione sia dall'industria che, a causa della complessità e della caratterizzazione di queste sostanze, la valutazione dei rischi può essere condotta «caso per caso». I tre diversi approcci qui presentati (e varie combinazioni di tali approcci) possono determinare PEC e PNEC differenti. Il dichiarante deve fornire una giustificazione relativa all'adeguatezza delle proprie decisioni sulla derivazione delle PEC e PNEC segnalate, e sul perché sono sufficientemente conservative.

II.7. Considerazioni economiche

Oltre alle tariffe di registrazione, la preparazione del fascicolo, compresi i dati richiesti dal regolamento REACH, ha un impatto finanziario che, in alcuni casi, in particolare per le PMI e le microimprese, può non essere sostenibile.

Al fine di aiutare tutti i potenziali dichiaranti che soddisfano le prescrizioni del regolamento REACH, sono state adottate diverse iniziative a livello europeo e se ne sono aggiunte anche alcune a livello nazionale o regionale.

II.7.1. Iniziative dell'UE

Publicato sulla Gazzetta ufficiale il 6 gennaio 2016, la Commissione europea ha adottato un nuovo regolamento di esecuzione ai sensi del REACH per chiarire le disposizioni in materia di trasmissione comune dei dati e di condivisione dei dati, nel periodo che precede la scadenza di registrazione del 2018.

Le nuove norme, applicabili dal 26 gennaio 2016, specificano cosa si intende per «equa, trasparente e non discriminatoria» a proposito della **condivisione dei costi dei dati** nel regolamento REACH. Il regolamento stabilisce norme per garantire che ai potenziali dichiaranti riuniti in un Forum per lo scambio di informazioni sulle sostanze (SIEF) venga concesso il diritto di richiedere una ripartizione dei costi amministrativi e di studio che compongono il prezzo della registrazione collettiva. I dichiaranti sono tenuti unicamente a condividere i costi dei dati che devono presentare all'Agenzia. Non necessitano di pagare per dati che vanno oltre le prescrizioni della loro fascia di tonnellaggio. Sono disponibili consigli pratici sul sito web dell'ECHA.

Il requisito della trasmissione comune dei dati da parte di tutti i dichiaranti della stessa sostanza (**una sostanza, una registrazione**) è stato anche potenziato al fine di evitare la duplicazione delle prove e per garantire che i costi di registrazione siano condivisi in modo appropriato. L'ECHA avrà un ruolo più incisivo nell'ottenere dalle aziende la presentazione di una registrazione collettiva quando esistono più dichiaranti per la stessa sostanza. Dal 26 gennaio, REACH-IT non consente più registrazioni al di fuori delle trasmissioni congiunte. I relativi documenti di orientamento e altro materiale di supporto saranno aggiornati in modo da rispecchiare le modifiche.

II.7.2. Iniziative nazionali e regionali

In conformità con il regolamento REACH, gli Stati membri hanno costituito dei **Servizi nazionali di assistenza tecnica** che offrono servizi nelle lingue locali e hanno una buona padronanza delle condizioni nazionali.

È anche possibile ottenere supporto tramite le autorità competenti. Questo è in realtà il caso della Francia, dove è stato costituito un comitato interministeriale. Questo comitato è stato creato per facilitare l'interpretazione e l'applicazione del regolamento europeo per le sostanze naturali complesse (in questo caso: oli essenziali).

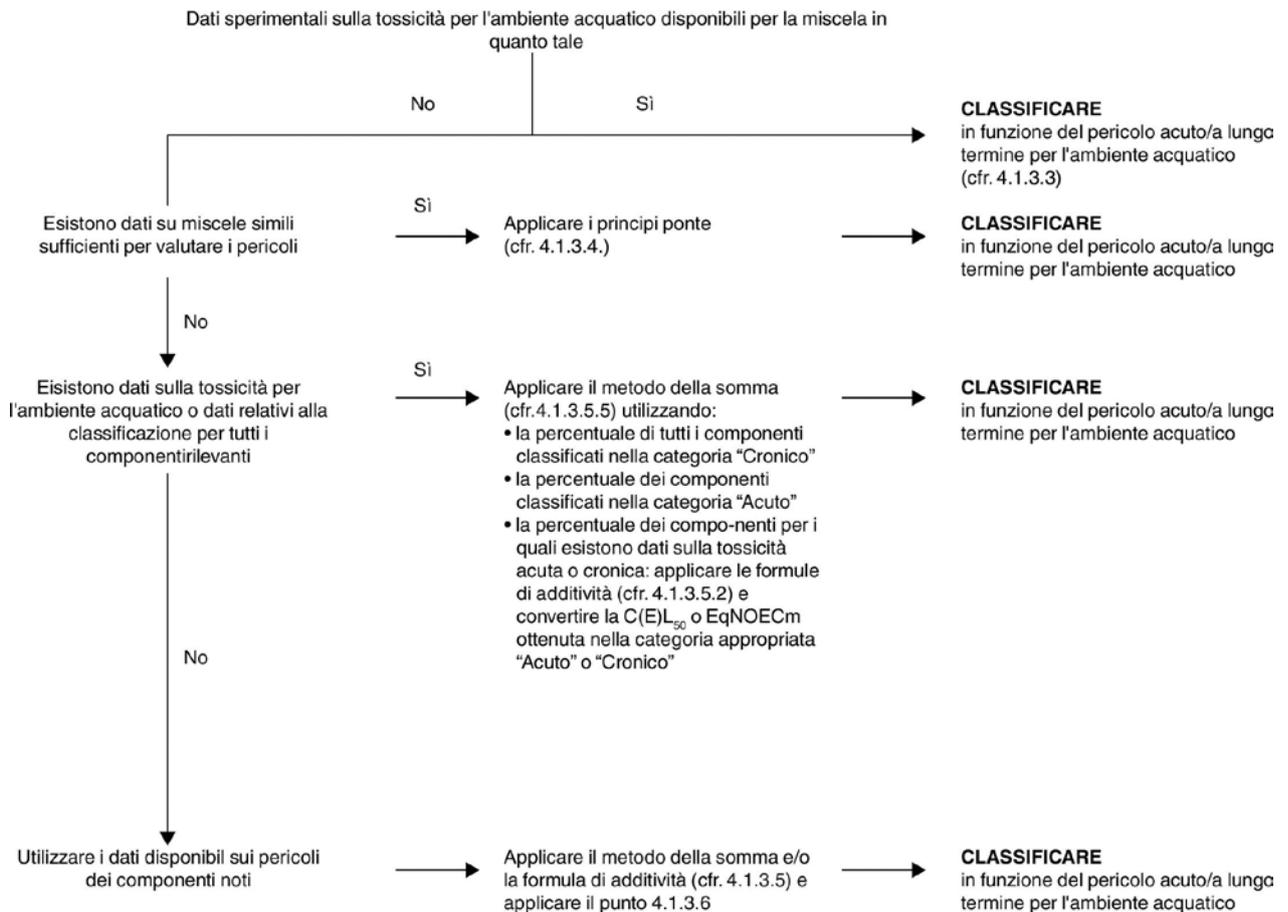
A condizione che siano conformi alle norme europee sulla concorrenza, possono essere prese in considerazione certe forme di sostegno finanziario a livello nazionale o regionale. Le autorità nazionali o regionali hanno la possibilità di sostenere finanziariamente una società

fino a € 200.000 per un periodo di tre anni, se sono rispettate le condizioni del regolamento della Commissione sugli *aiuti de minimis*²².

²² Regolamento (UE) n. 1407/2013 della Commissione del 18 dicembre 2013, relativo all'applicazione degli articoli 107 e 108 del Trattato sul funzionamento dell'Unione europea agli aiuti de minimis. GU L 352 p.1, 24.12.2013.

Appendici

Appendice 1 - Approccio a più livelli per la classificazione di sostanze e miscele



Appendice 2 - Criteri per identificare sostanze PBT e vPvB

Tabella R.11—1: criteri PBT e vPvB di cui al punto 1 dell'allegato XIII del regolamento REACH.

Proprietà	Criteri PBT	Criteri vPvB
Persistenza	<p>Una sostanza è persistente (P) quando si verifica una delle seguenti situazioni:</p> <p>(a) l'emivita di degradazione nell'acqua di mare è superiore a 60 giorni;</p> <p>(b) l'emivita di degradazione in acqua dolce o di estuario è superiore a 40 giorni;</p> <p>(c) l'emivita di degradazione nei sedimenti marini è superiore a 180 giorni;</p> <p>(d) l'emivita di degradazione nei sedimenti di acqua dolce o di estuario è superiore a 120 giorni;</p> <p>(e) l'emivita di degradazione nel suolo è superiore a 120 giorni.</p>	<p>Una sostanza è molto persistente (vP) quando si verifica una delle seguenti situazioni:</p> <p>(a) l'emivita di degradazione in acqua marina, acqua dolce o di estuario è superiore a 60 giorni;</p> <p>(b) l'emivita di degradazione in sedimenti di acqua marina, acqua dolce o di estuario è superiore a 180 giorni;</p> <p>(c) l'emivita di degradazione nel suolo è superiore a 180 giorni.</p>
Bioaccumulo	<p>Una sostanza è bioaccumulabile (B) se il suo fattore di bioconcentrazione (FBC) nelle specie acquatiche è superiore a 2000.</p>	<p>Una sostanza è molto bioaccumulabile (vB) se il suo fattore di bioconcentrazione nelle specie acquatiche è superiore a 5000.</p>
Tossicità*	<p>Una sostanza è tossica (T) quando si verifica una delle seguenti situazioni:</p> <p>(a) la sua concentrazione senza effetti osservati (NOEC) a lungo termine o EC10 negli organismi marini o d'acqua dolce è inferiore a 0,01 mg/l;</p> <p>(b) la sostanza è classificabile come cancerogena (categoria 1A o 1B), mutagena di cellule germinali (categoria 1A o 1B) o tossica per la riproduzione (categoria 1A, 1B o 2) in base al regolamento (CE) n. 1272/2008;</p> <p>(c) esistono altre prove di tossicità cronica, date dalla classificabilità della sostanza come sostanza con tossicità specifica per organi bersaglio dopo esposizione ripetuta (STOT RE categoria 1 o 2), in base al regolamento (CE) n. 1272/2008.</p>	-

Appendice 3 - Panoramica sul processo di valutazione PBT/vPvB

Informazioni relative allo screening e alla valutazione delle proprietà PBT/vPvB

Allegato XIII.Punto 3.1 - Informazioni sullo screening

Le informazioni seguenti sono da prendere in considerazione per lo screening delle proprietà P, vP, B, vB e T nei casi di cui al secondo comma del punto 2.1 e possono essere prese in considerazione per lo screening delle proprietà P, vP, B, vB e T nei casi di cui al punto 2.2.

3.1.1. Indicazione delle proprietà P e vP

- (a) risultati dei saggi sulla biodegradazione veloce in conformità dell'allegato VII, punto 9.2.1.1;*
- (b) risultati di altri saggi di screening (ad esempio test della biodegradabilità immediata potenziata, test della biodegradabilità intrinseca);*
- (c) risultati ottenuti dai modelli di biodegradazione (Q)SAR in conformità dell'allegato XI, punto 1.3;*
- (d) altri dati di cui si possa ragionevolmente dimostrare l'adeguatezza e l'affidabilità.*

3.1.2. Indicazione delle proprietà B e vB

- (a) coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua determinato per via sperimentale in conformità dell'allegato VII, punto 7.8, o stimato mediante modelli (Q)SAR in conformità del punto 1.3 dell'allegato XI;*
- (b) altri dati di cui si possa ragionevolmente dimostrare l'adeguatezza e l'affidabilità.*

3.1.3. Indicazione delle proprietà T

- (a) tossicità acquatica a breve termine in conformità dell'allegato VII, punto 9.1, e dell'allegato VIII, punto 9.1.3;*
- (b) altri dati di cui si possa ragionevolmente dimostrare l'adeguatezza e l'affidabilità.*

Allegato I.3.2. Informazioni sulla valutazione

Per la valutazione delle proprietà P, vP, B, vB e T si deve tenere conto delle seguenti informazioni, utilizzando un metodo basato sulla forza probante dei dati.

3.2.1. Valutazione delle proprietà P o vP

- (a) risultati dei saggi di simulazione sulla degradazione nelle acque superficiali;*
- (b) risultati dei saggi di simulazione sulla degradazione nel suolo;*
- (c) risultati dei saggi di simulazione sulla degradazione nei sedimenti;*
- (d) altre informazioni, quali dati ricavati da studi di monitoraggio o sul campo, purché se ne possa ragionevolmente dimostrare l'adeguatezza e la fondatezza.*

3.2.2. Valutazione delle proprietà B o vB

- (a) risultati di uno studio di bioconcentrazione o di bioaccumulo nelle specie acquatiche;*
- (b) altri dati sul potenziale di bioaccumulo di cui si possa ragionevolmente dimostrare l'adeguatezza e l'affidabilità, come ad esempio:*

- risultati di uno studio di bioaccumulo nelle specie terrestri,
- dati ricavati dall'analisi scientifica di fluidi o tessuti umani, quali sangue, latte o grasso,
- rilevamento di livelli elevati nel biota, in particolare in specie in via d'estinzione o in popolazioni vulnerabili, rispetto ai livelli dell'ambiente circostante,
- risultati derivanti da uno studio di tossicità cronica su animali,
- valutazione del comportamento tossicocinetico della sostanza;

(c) informazioni sulla capacità della sostanza di bioamplificarsi nella catena alimentare, se possibile espressa mediante fattori di bioamplificazione o di amplificazione nelle reti trofiche.

3.2.3. Valutazione delle proprietà T

(a) risultati ottenuti da saggi di tossicità a lungo termine su invertebrati, come indicato nell'allegato IX, punto 9.1.5;

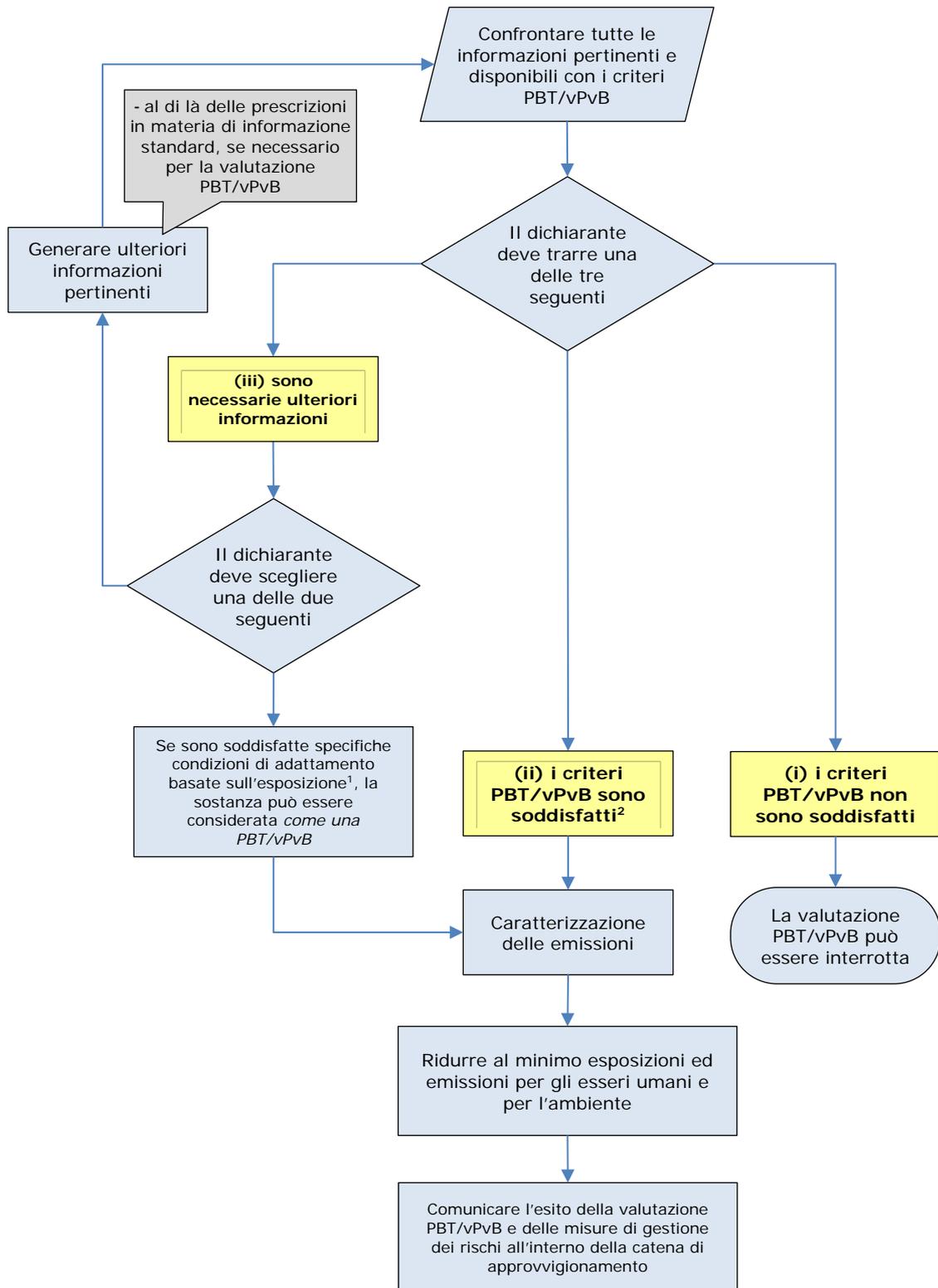
(b) risultati ottenuti da saggi di tossicità a lungo termine su pesci, come indicato nell'allegato IX, punto 9.1.6;

(c) risultati ottenuti da studi sull'inibizione della crescita nelle piante acquatiche, come indicato nell'allegato VII, punto 9.1.2;

(d) La sostanza è classificabile come cancerogena di categoria 1A o 1B (con frase di rischio: H350 o H350i), mutagena delle cellule germinali di categoria 1A o 1B (con frase di rischio: H340), tossica per la riproduzione di categoria 1A, 1B e/o 2 (con frasi di rischio: H360, H360F, H360D, H360FD, H360Fd, H360fD, H361, H361f, H361d o H361fd), avente, a dose ripetuta, effetti tossici specifici per organi bersaglio di categoria 1 o 2 (con frase di rischio: H372 o H373), a norma del regolamento (CE) n. 1272/2008;

(e) risultati ottenuti da saggi di tossicità a lungo termine o tossicità per la riproduzione degli uccelli, come indicato nell'allegato X, punto 9.6.1;

(f) altri dati di cui si possa ragionevolmente dimostrare l'adeguatezza e l'affidabilità.



¹ Fare riferimento alle condizioni specificate al punto 3.2 lettera (b) o (c) dell'allegato XI del regolamento REACH.

² Di norma non è applicabile se sono disponibili esclusivamente informazioni sullo screening.

Appendice 4 - Elenco illustrativo di componenti presenti nelle NCS per fragranze

Adattato dall'appendice 2 del Protocollo NCS, 2009. I componenti elencati sono presenti in quantitativi pari o > 1 % nelle NCS che sono state identificate da EFEO/IFRA nel 2008 come necessitanti di registrazione REACH

I componenti in grassetto sono disponibili anche come singoli ingredienti aromatici e saranno registrati ai sensi del regolamento REACH

CAS	Numero CE	Nome
98-86-2	202-708-7	Acetofenone
		Acifillene
1195-32-0		α -p-dimetil-stirene
4180-23-8	224-052-0	Trans-anetolo
		Aromadendrene
65-85-0	200-618-2	Acido benzoico
140-11-4	205-399-7	Acetato di benzile
120-51-4	204-402-9	Benzoato di benzile
118-58-1	204-262-9	Benzilsalicilato
17699-05-7	241-702-9	α -bergamotene
495-61-4		β -bisabolene
507-70-0	208-080-0	Levoborneolo
5655-61-8	227-101-4	Acetato di (-)-bornile
		β -bourbonene
		Bulnesene
22451-73-6		Bulnesolo
483-76-1		Δ -cadinene
		α -calacorene
79-92-5	201-234-8	Camfene
76-22-2	200-945-0	Canfora
13466-78-9	236-719-3	Δ^3-carene
6485-40-1	229-352-5	l-carvone
87-44-5	201-746-1	β-cariofillene
1139-30-6	214-519-7	Cariofillene epossido
469-61-4	207-418-4	α-cedrene
546-28-1	208-898-8	β -cedrene
77-53-2	201-035-6	Cedrolo
470-82-6	207-431-5	1,8-cineolo
5392-40-5	226-394-6	Citrale (Nerale +geraniale)
103-54-8	203-121-9	Acetato di cinnamile

CAS	Numero CE	Nome
106-23-0	203-376-6	Citronellale
7540-51-4	231-415-7	L-citronello
105-85-1	203-338-9	Formiato di citronellile
		Etere etilico trans di coniferile
		α -copaene
122-03-2	204-516-9	Aldeide cuminica
16982-00-6	241-061-5	Cuparene
5989-27-5	227-813-5	D-limonene
5524-05-0	226-872-4	Diidrocarvone
33880-83-0	251-713-0	β -elemene
		Elemicina
639-99-6	211-360-5	Elemolo
1209-71-8		Epi-gamma-eudesmolo
140-67-0	205-427-8	Estragolo (Metil-cavicolo)
97-53-0	202-589-1	Eugenolo
93-28-7	202-235-6	Acetato di eugenile
502-61-4	207-948-6	α -farnesene tutto trans
4602-84-0	225-004-1	(E)-(E) Farnesolo
29548-30-9	249-689-1	(E)-(E) Acetato di farnesile
		Trans-feniculina
106-24-1	203-377-1	Geraniolo
105-87-3	203-341-5	Acetato di geranile
106-29-6	203-381-3	Butirrato di geranile
105-86-2	203-339-4	Formiato di geranile
7785-33-3	232-078-9	Tiglato di geranile
		Germacrene D
		6,9-guaiadiene
		α -guaiene
6753-98-6	229-816-7	α -umulene
489-86-1	207-702-8	Guaiolo
491-07-6	207-727-4	Isomentone
89-79-2	201-940-6	Isopulegolo
		Isovalencenolo
		Cusimolo
58461-27-1	261-264-2	Lavandulolo
25905-14-0	247-327-7	Acetato di lavandulile

CAS	Numero CE	Nome
21747-46-6	244-565-3	Ledene (Viridiflorene)
		Ledolo
78-70-6	201-134-4	Linalolo
115-95-7	204-116-4	Acetato di linalile
494-90-6	207-795-5	Mentofurano
2216-51-5	218-690-9	Levomentolo
10458-14-7	233-944-9	Mentone
2623-23-6	220-076-0	Acetato di mentile
93-58-3	202-259-7	Benzoato di metile
409-02-9	206-990-2	Metileptenone
93-16-3	202-224-6	Metil-isoeugenolo
		T-muurolo
123-35-3	204-622-5	β-mircene
607-91-0	210-149-6	Miricistina
515-00-4	208-193-5	Mirtenolo
20747-49-3		Neomentolo
13877-91-3	237-641-2	(Cis + Trans) β-ocimene
589-98-0	209-667-4	3-ottanolo
106-68-3	203-423-0	3-ottanone
104-93-8	203-253-7	Etere metilico del p-cresolo
99-87-6	202-796-7	Para-cimene
		1,3,7-paramentadienale
		1,4,7-paramentadienale
		α -patchoulene
514-51-2	208-182-5	β -patchoulene
		γ -patchoulene
5986-55-0	227-807-2	Alcol di patchouli
23963-70-4		Fellandrale
55719-85-2	259-774-5	Tiglato di feniletile
80-56-8	201-291-9	α-pinene
127-91-3	204-872-5	β-pinene
547-61-5	208-927-4	Trans-pinocarveolo
89-81-6	201-942-7	Piperitone
		Pogostolo
		Pogostone
1191-16-8	214-730-4	Acetato di prenilo

CAS	Numero CE	Nome
15932-80-6	240-070-1	Pulegone
3033-23-6 16409-43-1	221-217-9 240-457-5	Ossidi di rosa
3387-41-5	222-212-4	Sabinene
17699-16-0 15537-55-0	241-703-4 239-584-9	(Cis e Trans)-sabinene idrato
94-59-7	202-345-4	Safrolo
		Santene
		Seychellene
99-86-5	202-795-1	α-terpinene
99-85-4	202-794-6	γ-terpinene
562-74-3	209-235-5	Terpinen-4-olo
98-55-5	202-680-6	α-terpineolo
586-62-9	209-578-0	Terpinolene
2867-05-2	220-686-7	α -tuiene
470-40-6	207-426-8	Tuiopsene (Widdrene)
508-32-7	208-083-7	Triciclene
2408-37-9	219-309-9	2,2,6-trimetil-cicloesanone
121-33-5	204-465-2	Vanillina
		Metilchetone di vanillile
473-67-6	207-470-8	Verbenolo
		β -vetivenene
15764-04-2	239-855-1	α -vetivone
18444-79-6		β -vetivone
552-02-3	209-003-3	Viridiflorolo
		Widdrolo
16203-25-1	240-332-5	Acido zizanoico

Appendice 5 - Manuale di etichettatura IFRA

Il cosiddetto Manuale di etichettatura IFRA-IOFI (Labelling Manual, LM) è un documento redatto congiuntamente da IFRA e IOFI²³ contenente informazioni su classificazione ed etichettatura di sostanze utilizzate dall'industria dei profumi e degli aromi (F&F).

Le informazioni fornite in questo LM hanno lo scopo di fornire orientamenti alle aziende che vogliono ottenere una classificazione ed etichettatura di pericolo coerente per le sostanze F&F.

Inoltre, il LM serve come mezzo per assicurare un approccio identico all'interno del settore F&F durante il processo di classificazione ed essere un riferimento di ulteriore accordo e di interpretazione di esperti di sostanze specifiche. Il vantaggio di questa attività è quello di fornire un'unica classificazione globale di tutti i materiali di F&F in modo da evitare differenze regionali poiché le norme GHS sono presentate a livello globale nel corso del tempo.

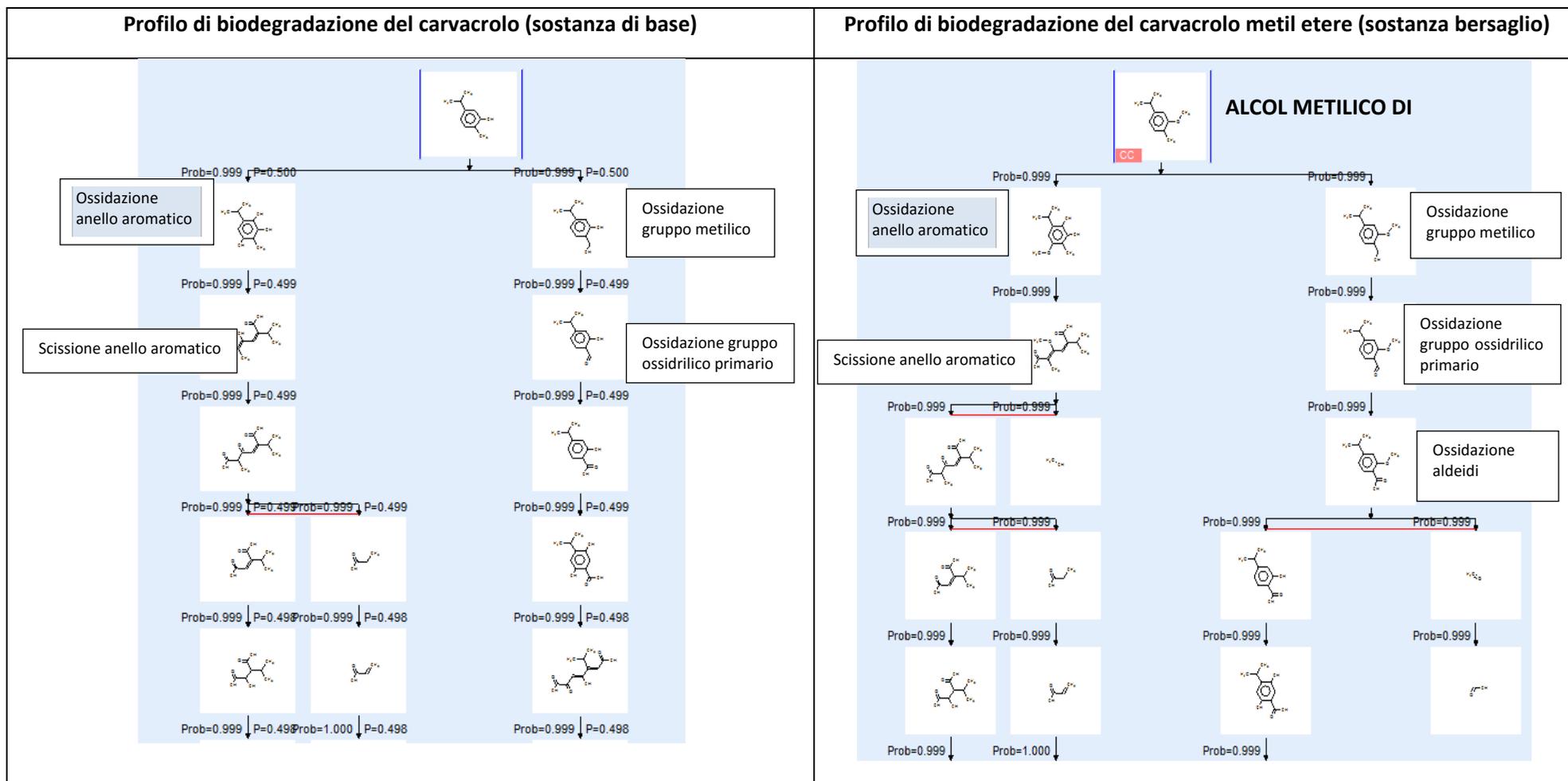
Il LM è preparato dal gruppo di lavoro GHS di IFRA-IOFI con la rappresentanza globale che include Brasile, Europa, Stati Uniti e Giappone. Il gruppo di lavoro valuta le informazioni note sui pericoli relativi alle sostanze utilizzate da F&F, suggerisce le classificazioni di pericolo e fornisce ogni anno il LM.

Il gruppo di lavoro è costituito da operatori del settore che, in qualità di gruppo è responsabile della presentazione delle classificazioni basate sulla loro esperienza professionale. Sono incluse nel LM le sostanze che devono essere classificate come pericolose, così come quelle che non sono classificabili in base alle conoscenze attuali.

²³ Organizzazione internazionale dell'industria degli aromi

Appendice 6 - Tabelle di trasformazione proposte da OASIS Catalog v5.11.17 Kinetic 301F v.13.v.16 per sostanza di base (carvacrolo) e sostanza bersaglio (carvacrolo metil etere)

Le vie metaboliche mostrano che le 2 sostanze condividono le stesse reazioni cataboliche, per cui ogni reazione ha una probabilità di 0,99 di verificarsi. Di seguito è presentato un esempio illustrativo della via di biodegradazione predittiva utilizzando il simulatore di metabolismo CATALOGIC, che è stato sviluppato sulla base di reazioni di biotrasformazione note e pubblicate. Tutte le reazioni sono referenziate con il modello e altre reazioni di biodegradazione sono disponibili all'indirizzo <http://eawag-bbd.ethz.ch/>.



Riferimenti

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. European Commission Directorate-General Joint Research Centre Institute 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: Exposure scenarios for preparations. Methodology for the identification of substances that represent the dominant risks to human health and/or the environment and the drivers for risk management measures

 6. CEFIC (2010). REACH Practical Guide on Exposure Assessment and Communication in the Supply Chains Part III: Mixtures under REACH http://www.cefic.org/Documents/IndustrySupport/REACH_Practical_Guide_Part_III_Mixtures_FINAL_CEFIC.pdf

 7. CEFIC (2016). REACH Practical Guide on Safe Use Information for Mixtures under 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). Guida all'applicazione dei criteri del regolamento CLP Versione 4 (pagina 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). Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.6: QSARs and grouping of chemicals (QSAR e raggruppamento di sostanze chimiche)
-

-
12. ECHA (2008) Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment (Caratterizzazione della dose (concentrazione)-risposta per l'ambiente)
-
13. ECHA (2012). Guida pratica 6 – Presentazione di read-across e categorie
-
14. ECHA (2014) Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.7b: Endpoint specific guidance (Orientamenti specifici per gli «endpoint»)
-
15. ECHA (2014) Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, capitolo R.7c: Endpoint specific guidance (Orientamenti specifici per gli «endpoint»)
-
16. ECHA (2015). Read-Across Assessment Framework (RAAF), May 2015
-
17. ECHA (2016). Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica, R.16: Environmental exposure assessment version 3.0 (Valutazione dell'esposizione ambientale versione 3.0)
-
18. ECHA (2016). Guida alle prescrizioni in materia di informazione e alla valutazione della sicurezza chimica – capitolo R7b: specific endpoints («endpoint» specifici), R7.8. Tossicità per l'ambiente acquatico
-
19. EFEO/IFRA (2009). Protocollo per la registrazione REACH delle sostanze naturali complesse (revisione 2, 7 gennaio 2009).
-
20. EPA (2012). Ecological Structure-Activity Relationship Program (ECOSAR). *Methodology Document v a.a.*, disponibile alla pagina <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. Modus operandi del gruppo di lavoro IFRA/IOFI 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. OCSE (2000). Guidance Document on Aquatic Toxicity Testing of Difficult Substances and Mixtures. OCSE Series on Testing and Assessment, n. 23. ENV/JM/MOMO(200)6. pp.53.
-
28. OCSE (2006). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Revised Introduction To The OECD Guidelines For Testing Of Chemicals [Linee guida dell'OCSE per le prove sulle sostanze chimiche, Introduzione emendata alle Linee guida dell'OCSE per le prove sulle sostanze chimiche], sezione 3 Parte I: Principles And Strategies Related To The Testing Of Degradation Of Organic Chemicals
-
29. OCSE (2007). Report on the Regulatory Uses and Applications in OECD Member Countries of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models in the Assessment of New and Existing Chemicals. ENV/JM/MONO(2006)25
-
30. OCSE (2012). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Bioaccumulation in Fish: Aqueous and Dietary Exposure.
-
31. OCSE (2013). QSAR Toolbox, User manual, Strategies for grouping chemicals to fill data gaps to assess acute aquatic toxicity endpoints, Version 1.1
-
32. OCSE (2015). Fundamental And Guiding Principles For (Q)SAR Analysis Of Chemical Carcinogens with Mechanistic Considerations. 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

Federazione europea degli oli essenziali (European
Federation of Essential Oils) - EFEO
Sonninstraße 28, 20097 Amburgo/Germania
Tel.: +49 -40 23 60 16 34
Fax: +49-40 23 60 16 10/11
E-mail: efeo@wga-hh.de
www.efeo-org.org



Associazione internazionale dei produttori di
profumi (International Fragrance Association)
Rue du Marché 9, 1204 Ginevra, Svizzera
Tel.: +41 22 780 91 11
Fax: +41 22 431 88 06
www.ifraorg.org