

Gazzetta ufficiale

delle Comunità europee

Edizione
in lingua italiana

Legislazione

Sommario

I Atti per i quali la pubblicazione è una condizione di applicabilità

- ★ **Direttiva 2001/59/CE della Commissione, del 6 agosto 2001, recante ventottesimo adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose ⁽¹⁾** 1

Prezzo: 59,50 EUR

⁽¹⁾ Testo rilevante ai fini del SEE

IT

Gli atti i cui titoli sono stampati in caratteri chiari appartengono alla gestione corrente. Essi sono adottati nel quadro della politica agricola ed hanno generalmente una durata di validità limitata.

I titoli degli altri atti sono stampati in grassetto e preceduti da un asterisco.

Spedizione in abbonamento postale, articolo 2, comma 20/C, legge 662/96 — Milano.

I

(Atti per i quali la pubblicazione è una condizione di applicabilità)

DIRETTIVA 2001/59/CE DELLA COMMISSIONE**del 6 agosto 2001**

recante ventottesimo adeguamento al progresso tecnico della direttiva 67/548/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose

(Testo rilevante ai fini del SEE)

LA COMMISSIONE DELLE COMUNITÀ EUROPEE,

visto il trattato che istituisce la Comunità europea,

vista la direttiva 67/548/CEE del Consiglio, del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose ⁽¹⁾, modificata da ultimo dalla direttiva 2000/33/CE della Commissione ⁽²⁾, in particolare l'articolo 28,

considerando quanto segue:

- (1) L'allegato I della direttiva 67/548/CEE contiene un elenco di sostanze pericolose e informazioni dettagliate sulla classificazione e l'etichettatura di ciascuna sostanza. In base alle attuali conoscenze scientifiche e tecniche risulta necessario adeguare al progresso tecnico l'elenco delle sostanze pericolose che figurano in tale allegato. In particolare, occorre includere le denominazioni in lingua finlandese e svedese nelle tabelle A e B della prefazione all'allegato I. Determinate sezioni della prefazione dell'allegato I necessitano di correzioni tecniche in alcune versioni linguistiche. È opportuno pubblicare un testo aggiornato e rifiuto della prefazione all'allegato I. Inoltre, anche l'elenco dovrebbe essere aggiornato in modo da inserirvi le sostanze nuove che sono state notificate e ulteriori sostanze esistenti; l'identità, la denominazione, la classificazione, l'etichettatura e/o i limiti di concentrazione per talune sostanze dovrebbero essere rivisti in modo da riflettere l'evoluzione delle conoscenze tecniche; le voci riferite a tre sostanze dovrebbero essere rimosse dall'elenco, perché sono già comprese in altre voci.
- (2) L'allegato II della direttiva 67/548/CEE contiene un elenco di simboli e indicazioni di pericolo per le sostanze e i preparati pericolosi. L'allegato III della direttiva 67/548/CEE contiene un elenco di frasi che indicano la natura dei rischi specifici, attribuite alle sostanze

e ai preparati pericolosi. L'allegato IV della direttiva 67/548/CEE contiene un elenco di frasi che esprimono consigli di prudenza in relazione alle sostanze e ai preparati pericolosi. Le corrispondenti espressioni nelle lingue finlandese e svedese devono essere incluse negli allegati II, III e IV. Alcune sezioni degli allegati II, III e IV necessitano di correzioni tecniche in talune versioni linguistiche. È opportuno pubblicare un testo aggiornato e rifiuto degli allegati II, III e IV.

- (3) L'articolo 1 della direttiva 1999/33/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽³⁾ consentiva alla Svezia di imporre, dal 1° gennaio 1999 fino al 31 dicembre 2000, l'uso della frase R340 supplementare, non elencata nell'allegato III, per le sostanze classificate come cancerogene della categoria 3, in sostituzione della frase R40. Gli esperti degli Stati membri hanno deciso di rivedere il testo della frase R40 per fare riferimento alle sostanze cancerogene della categoria 3. È opportuno aggiungere all'allegato III la nuova frase R68 recante il testo originale della frase R40 per la classificazione e l'etichettatura delle sostanze mutagene della categoria 3 e nocive elencate nell'allegato I. Per tali sostanze nocive e mutagene della categoria 3 occorre dunque rivedere la classificazione e l'etichettatura e i limiti di concentrazione che contengono la frase R 40, enunciati nell'allegato I.
- (4) L'allegato V della direttiva 67/548/CEE stabilisce i metodi per la determinazione delle proprietà fisicochimiche, tossiche ed ecotossiche delle sostanze e dei preparati. È necessario adeguare tale allegato al progresso tecnico. È opportuno ridurre al minimo il numero di animali utilizzati a fini sperimentali, conformemente alla direttiva 86/609/CEE del Consiglio ⁽⁴⁾. Pertanto occorre sopprimere il capitolo B.1, essendo ora disponibili metodi alternativi che ricorrono ad un numero più limitato di animali. È opportuno prendere in debita considerazione i metodi riconosciuti e raccomandati dalle organizzazioni internazionali competenti. I metodi per la tossicità orale subcronica di cui ai capitoli B.26 e B.27 dovrebbero essere rivisti di conseguenza, mentre sarebbe opportuno aggiungere nell'allegato V i capitoli C.14 e

⁽¹⁾ GU 196 del 16.8.1967, pag. 1.

⁽²⁾ GU L 136 dell'8.6.2000, pag. 90.

⁽³⁾ GU L 199 del 30.7.1999, pag. 57.

⁽⁴⁾ GU L 358 del 18.12.1986, pag. 1.

C.20 sulla tossicità ambientale. Determinate sezioni dell'allegato V necessitano di correzioni tecniche in talune versioni linguistiche.

- (5) L'allegato VI della direttiva 67/548/CEE contiene i requisiti generali per la classificazione e l'etichettatura di sostanze e preparati pericolosi. Occorre adeguare tale allegato al progresso tecnico. Determinate sezioni di tale allegato necessitano di correzioni tecniche in talune versioni linguistiche. Alcune sezioni devono essere pubblicate in lingua finlandese e svedese. È opportuno pubblicare un testo aggiornato e rifiuto dell'allegato VI, in cui sia incluso in particolare un riferimento alla direttiva 1999/45/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 maggio 1999, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura dei preparati pericolosi ⁽¹⁾.
- (6) Conformemente alle disposizioni della direttiva 67/548/CEE qualunque nuova sostanza immessa in commercio deve essere notificata alle autorità competenti dello Stato membro mediante una notifica che contenga determinate informazioni, tra cui anche un fascicolo tecnico. Per le sostanze nuove fornite e consumate in una reazione chimica, che sono rigorosamente controllate (intermedi ad esposizione limitata), è tecnicamente giustificato e opportuno predisporre un fascicolo tecnico recante un insieme di prove ridotto (IPR). Alla luce dell'attuale progresso tecnico è possibile limitare al minimo l'esposizione di soggetti umani e dell'ambiente contenendo in modo rigoroso il processo chimico.
- (7) È opportuno che il fascicolo tecnico contenga un insieme di prove riferito agli intermedi ad esposizione limitata, nel quale figurino le informazioni necessarie per la valutazione dei loro probabili rischi per la salute umana e l'ambiente. L'allegato VII dovrebbe specificare il contenuto del fascicolo tecnico e l'allegato VIII descrivere test e studi supplementari che potrebbero essere richiesti per gli intermedi ad esposizione limitata venduti in quantità più elevate.
- (8) Potrebbe risultare necessario rivedere i criteri di notifica degli intermedi ad esposizione limitata alla luce del progresso tecnico e delle esperienze acquisite con le notifiche presentate conformemente ai nuovi requisiti specifici stabiliti nella presente direttiva.
- (9) Le disposizioni stabilite nella presente direttiva sono conformi al parere del comitato per l'adeguamento al progresso tecnico della legislazione intesa ad eliminare gli ostacoli tecnici agli scambi nel campo delle sostanze e dei preparati pericolosi,

HA ADOTTATO LA PRESENTE DIRETTIVA:

Articolo 1

La direttiva 67/548/CEE è modificata come segue:

- 1) L'allegato I è modificato nel modo seguente:
- nelle tabelle A e B della prefazione all'allegato I sono inserite anche le denominazioni in lingua finlandese e svedese. In alcune versioni linguistiche della direttiva sono apportate correzioni tecniche a determinate sezioni della prefazione e delle tabelle A e B. La prefazione contenente le tabelle A e B è sostituita dall'allegato 1A della presente direttiva.
 - Le voci di cui all'allegato 1B della presente direttiva sostituiscono le corrispondenti voci.
 - Sono inserite le voci di cui all'allegato 1C della presente direttiva.
 - Sono soppresse le voci di cui all'allegato 1D della presente direttiva.
 - Le voci di cui all'allegato 1E della presente direttiva sono modificate per sostituzione dei riferimenti di classificazione «Muta. Cat. 3; R40» con «Muta. Cat. 3; R68» e per sostituzione del riferimento alla frase R40 con un riferimento alla frase R68.
 - Le voci di cui all'allegato 1F della presente direttiva sono modificate per sostituzione dei riferimenti di classificazione «Xn; R40» con «Xn; R68» e per sostituzione del riferimento alla frase R40 con un riferimento alla frase R68.
 - La voce di cui all'allegato 1G della presente direttiva è modificata per sostituzione dei riferimenti ai limiti di concentrazione «Xn; R40/20/21/22» con «Xn; R68/20/21/22».
 - La voce di cui all'allegato 1H della presente direttiva è modificata per sostituzione dei riferimenti ai limiti di concentrazione «Xn; R20/21/22-40/20/21/22» con «Xn; R20/21/22-68/20/21/22».
 - Le voci di cui all'allegato 1I della presente direttiva sono modificate per sostituzione dei riferimenti di classificazione «Muta. Cat. 3; R40» con «Muta. Cat. 3; R68».
 - Le voci di cui all'allegato 1J della presente direttiva sono modificate per sostituzione dei riferimenti di classificazione «Muta. Cat. 3; R40» con «Muta. Cat. 3; R68» e per aggiunta della frase R68 all'etichetta.
- 2) Nell'allegato II sono inserite le versioni in lingua svedese e finlandese e alcune correzioni tecniche per talune versioni linguistiche. Tale allegato è dunque sostituito dall'allegato 2 della presente direttiva.
- 3) Nell'allegato III sono inserite le versioni in lingua svedese e finlandese e alcune correzioni tecniche per talune versioni linguistiche. Tale allegato è dunque sostituito dall'allegato 3 della presente direttiva.
- 4) Nell'allegato IV sono inserite le versioni in lingua svedese e finlandese e alcune correzioni tecniche per talune versioni linguistiche. Tale allegato è dunque sostituito dall'allegato 4 della presente direttiva.

⁽¹⁾ GU L 200 del 30.7.1999, pag. 1.

5) L'allegato V è modificato nel modo seguente:

Articolo 2

- a) è soppresso il capitolo B.1.
 - b) Nella versione inglese il titolo del capitolo B13/14 è sostituito dal testo di cui all'allegato 5A.
 - c) Nella versione francese l'ultima frase del paragrafo 1.4.2.2 del capitolo B.39 è sostituita dal testo di cui all'allegato 5B.
 - d) Nella versione inglese l'equazione che figura nell'ultima frase del paragrafo 1.7.1.6 del capitolo B.41 è sostituita con il testo di cui all'allegato 5C.
 - e) Il metodo di prova per la tossicità orale subcronica nei roditori è modificato conformemente all'allegato 5D della presente direttiva, il quale sostituisce il capitolo B.26.
 - f) Il metodo di prova per la tossicità orale subcronica negli animali diversi dai roditori è modificato conformemente all'allegato 5E della presente direttiva, il quale sostituisce il capitolo B.27.
 - g) I nuovi sette metodi di prova per la tossicità ambientale di cui all'allegato 5F della presente direttiva sono aggiunti alla parte C.
- 6) Nell'allegato VI sono inserite le versioni in lingua svedese e finlandese, alcune correzioni tecniche per talune versioni linguistiche e ulteriori aggiornamenti tecnici dettagliati. Tale allegato è dunque sostituito dall'allegato 6 della presente direttiva.
- 7) Nell'allegato VII.A figura un fascicolo tecnico contenente una batteria di test per gli intermedi ad esposizione limitata con le necessarie informazioni per valutarne i probabili rischi per la salute umana e per l'ambiente. L'allegato VII.A è dunque modificato nel modo seguente:
- a) prima della sezione 0 dell'allegato VII.A è inserito il testo di cui all'allegato 7A della presente direttiva;
 - b) alla fine dell'allegato VII.A è inserito il testo di cui all'allegato 7B della presente direttiva.
- 8) Nell'allegato VIII figurano ulteriori test e studi che potrebbero essere richiesti per gli intermedi ad esposizione limitata venduti in quantità più elevate. L'allegato VIII è dunque modificato nel modo seguente:
- a) Il testo di cui all'allegato 8A della presente direttiva è inserito tra «livello 1 » e «studi fisicochimici» dell'allegato 8;
 - b) Il testo di cui all'allegato 8B della presente direttiva è inserito tra «livello 2» e «studi tossicologici» dell'allegato 8.

1. Entro il 30 luglio 2002 gli Stati membri adottano e pubblicano le disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative necessarie per conformarsi alla presente direttiva. Essi ne informano immediatamente la Commissione.

2. Gli Stati membri applicano le disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative di cui al paragrafo 1:

- a) a decorrere dal 30 luglio 2002 o prima di tale data per le sostanze pericolose;
- b) a decorrere dal 30 luglio 2002 per i preparati che esulano dal campo d'applicazione della direttiva 91/414/CEE del Consiglio ⁽¹⁾ o della direttiva 98/8/CE del Parlamento europeo e del Consiglio ⁽²⁾;
- c) a decorrere dal 30 luglio 2004 per i preparati disciplinati dalla direttiva 91/414/CEE o dalla direttiva 98/8/CE.

Essi ne informano immediatamente la Commissione.

Quando gli Stati membri adottano tali disposizioni, queste contengono un riferimento alla presente direttiva o sono corredate di un siffatto riferimento all'atto della pubblicazione ufficiale. Le modalità del riferimento sono decise dagli Stati membri.

3. Gli Stati membri informano la Commissione delle principali disposizioni nazionali che essi adottano nel settore disciplinato dalla presente direttiva e trasmettono una tabella che indichi le correlazioni tra la presente direttiva e tali disposizioni.

Articolo 3

La presente direttiva entra in vigore il terzo giorno successivo alla pubblicazione nella *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee*.

Articolo 4

Gli Stati membri sono destinatari della presente direttiva.

Fatto a Bruxelles, il 6 agosto 2001.

Per la Commissione

Margot WALLSTRÖM

Membro della Commissione

⁽¹⁾ GU L 230 del 19.8.1991, pag. 1.

⁽²⁾ GU L 123 del 24.4.1998, pag. 1.

ALLEGATO 1A

PREFAZIONE ALL'ALLEGATO I

Introduzione

L'allegato I è un elenco di sostanze pericolose per le quali, a livello comunitario, sono state concordate una classificazione e un'etichettatura armonizzate conformemente alla procedura di cui all'articolo 4, paragrafo 3, della presente direttiva.

Elenco delle sostanze

Nell'allegato I le sostanze sono elencate in funzione del numero atomico dell'elemento più caratteristico delle loro proprietà. La tabella A contiene un elenco degli elementi chimici disposti secondo il loro numero atomico. Data la loro varietà, le sostanze organiche sono state inserite nelle categorie convenzionali indicate nella tabella B.

Il numero di ogni sostanza è rappresentato da una sequenza numerica del tipo ABC-RST-VW-Y, dove:

- ABC rappresenta il numero atomico dell'elemento chimico più caratteristico (preceduto da uno o due zeri per completare la sequenza), o il numero della categoria convenzionale relativa alle sostanze organiche;
- RST rappresenta il numero progressivo delle sostanze considerate nella sequenza ABC;
- VW indica la forma di cui la sostanza viene prodotta o immessa in commercio;
- Y rappresenta la cifra di controllo (check-digit) calcolata secondo il metodo ISBN (International Standard Book Number).

Ad esempio, il numero del clorato di sodio è: 017-005-00-9.

Per le sostanze pericolose incluse nell'inventario europeo delle sostanze chimiche esistenti a carattere commerciale (Einecs) (GU C 146 A del 15.6.1990) viene indicato anche il numero Einecs, rappresentato da una sequenza di sette cifre del tipo XXX-XXX-X che inizia da 200-001-8.

Per le sostanze pericolose notificate ai sensi della presente direttiva viene indicato il numero della sostanza dell'elenco europeo delle sostanze chimiche notificate (Elincs). Detto numero è rappresentato da una sequenza di sette cifre del tipo XXX-XXX-X che inizia da 400-010-9.

Per le sostanze pericolose incluse nell'elenco degli «ex-polimeri» (Documento, Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle Comunità europee, 1997. ISBN 92-827-8995-0) viene indicato il numero dell'ex-polimero, rappresentato da una sequenza di sette cifre del tipo XXX-XXX-X che inizia da 500-001-9.

Viene anche indicato il numero CAS (Chemical Abstracts Service) per facilitare l'identificazione della sostanza. Va sottolineato che il numero Einecs comprende sia le forme anidre che idrate di una sostanza, mentre spesso vi sono numerazioni CAS diverse per le due forme. In ogni caso il numero CAS indicato si riferisce soltanto alla forma anidra e pertanto non descrive sempre le sostanze in modo altrettanto preciso rispetto al numero Einecs.

In genere non sono indicati i numeri Einecs, Elincs, «ex-polimeri» o CAS per i preparati composti da oltre quattro sostanze diverse.

Nomenclatura

Le sostanze pericolose sono contrassegnate ovunque possibile dalle denominazioni Einecs, Elincs o ex-polimeri. Le altre sostanze non incluse negli elenchi Einecs, Elincs o degli ex-polimeri sono designate con una denominazione chimica riconosciuta a livello internazionale (ad esempio ISO, IUPAC); in alcuni casi viene specificato anche il nome comune.

Le impurezze, gli additivi e altri componenti minori non vengono solitamente indicati, sempreché non contribuiscano in modo rilevante alla classificazione della sostanza.

Alcune sostanze sono descritte come «miscela di A e B» e si riferiscono ad una miscela specifica. In alcuni casi, quando risulta necessario definire la sostanza immessa in commercio, sono indicate le proporzioni delle sostanze principali presenti nella miscela.

La denominazione di alcune sostanze comprende l'indicazione della purezza espressa in percentuale. Le sostanze che presentano un tenore più elevato di sostanza attiva (ad esempio un perossido organico) non figurano nell'allegato I e possono presentare altre proprietà pericolose (ad esempio esplosive). Quando vengono indicati i limiti di concentrazione specifici, essi si riferiscono alla sostanza o alle sostanze figuranti nell'elenco. In particolare, nel caso di miscele o di sostanze descritte con l'indicazione della purezza specifica in percentuale, i limiti si applicano alla sostanza nella forma in cui questa viene descritta nell'allegato I, e non alla sostanza pura.

L'articolo 23, paragrafo 2, lettera a), prevede che, per le sostanze elencate nell'allegato I, il nome della sostanza che deve figurare sull'etichetta corrisponda ad uno di quelli indicati nell'allegato. Per facilitare l'identificazione di alcune sostanze sono state aggiunte in parentesi quadra informazioni supplementari che comunque non devono necessariamente figurare sull'etichetta.

Alcune voci contengono indicazioni circa le impurità; per esempio il n. 607-190-00-X: acrilammidometossiacetato di metile (contenente $\geq 0,1$ % di acrilammide). In questi casi il riferimento tra parentesi fa parte del nome e deve figurare sull'etichetta.

Alcune voci si riferiscono a gruppi di sostanze; per esempio il n. 006-007-00-5: «acido cianidrico (sali di ...) ad eccezione dei cianuri complessi, come ferrocianuri, ferricianuri e ossicianuro di mercurio». Per le singole sostanze incluse in queste voci deve essere indicata la designazione Einesc o un'altra designazione riconosciuta a livello internazionale.

Presentazione

Per ogni sostanza figurante nell'allegato I vengono fornite le seguenti informazioni:

a) *Classificazione:*

- i) Il processo di classificazione consiste nell'inserire una sostanza in una o più categorie di pericolo di cui all'articolo 2, paragrafo 2, della direttiva 93/32/CEE del Consiglio (GU L 154 del 5.6.1992, pag. 1), attribuendole la o le corrispondenti frasi di rischio. La classificazione ha implicazioni dirette non solo per l'etichettatura, ma anche per altre disposizioni legislative e regolatorie relative alle sostanze pericolose;
- ii) La classificazione per singola categoria di pericolo è generalmente indicata da un'abbreviazione che rimanda alla categoria di pericolo e alla o alle corrispondenti frasi di rischio. Tuttavia, in alcuni casi (ad esempio per le sostanze classificate come infiammabili o sensibilizzanti e per alcune sostanze classificate come pericolose per l'ambiente) compaiono solo le frasi di rischio;
- iii) In appresso figurano le abbreviazioni di ciascuna categoria di pericolo:
 - Esplosivo: E
 - Comburente: O
 - Estremamente infiammabile: F+
 - Facilmente infiammabile: F
 - Infiammabile: R 10
 - Altamente tossico: T+
 - Tossico: T
 - Nocivo: Xn
 - Corrosivo: C
 - Irritante: Xi
 - Sensibilizzante: R 42 e/o R 43
 - Cancerogeno: Carc. Cat. ⁽¹⁾
 - Mutageno: Muta. Cat. ⁽¹⁾
 - Tossico per la riproduzione: Repr. Cat. ⁽¹⁾
 - Pericoloso per l'ambiente: N e/o R 52, R 53, R 59;
- iv) Sono indicate frasi di rischio supplementari che descrivono altre proprietà (cfr. punti 2.2.6 e 3.2.8 della guida all'etichettatura), sebbene non facciano formalmente parte della classificazione.

⁽¹⁾ Se del caso viene indicata la categoria della sostanza cancerogena, mutagena o tossica per il ciclo riproduttivo ad esempio 1, 2 o 3.

- b) *Etichetta*, sulla quale figurano:
- i) la lettera attribuita alla sostanza conformemente all'allegato II [cfr. articolo 23, paragrafo 2, lettera c)], che funge da abbreviazione per il simbolo e per l'indicazione di pericolo (se questi sono assegnati);
 - ii) le frasi di rischio, rappresentate da una serie di cifre precedute dalla lettera R che indica la natura dei rischi particolari di cui all'allegato III [cfr. articolo 23, paragrafo 2, lettera d)]. Le cifre sono separate da:
 - un trattino orizzontale (-) per indicare enunciazioni separate dei rischi particolari (R), o
 - una barra inclinata (/) per indicare l'enunciazione combinata, in una sola frase, dei rischi particolari di cui all'allegato III;
 - iii) i consigli di prudenza, rappresentati da una serie di cifre precedute dalla lettera S che indica le precauzioni di sicurezza raccomandate ai sensi dell'allegato IV [cfr. articolo 23, paragrafo 2, lettera e)]. Anche in questo caso le cifre sono separate da un trattino orizzontale o da una barra inclinata e il significato delle precauzioni di sicurezza raccomandate è spiegato nell'allegato IV. I consigli di prudenza si riferiscono solo alle sostanze; per i preparati i consigli sono scelti in base alle regole abituali.

Si osserva che per talune sostanze e preparati pericolosi venduti al pubblico alcune frasi S sono obbligatorie.

Le frasi S 1, S 2 ed S 45 sono obbligatorie per tutte le sostanze e i preparati altamente tossici, tossici e corrosivi venduti al pubblico.

Le frasi S 2 e S 46 sono obbligatorie per tutte le altre sostanze e preparati pericolosi venduti al pubblico ad eccezione di quelli classificati soltanto come pericolosi per l'ambiente.

Le frasi S 1 e S 2, indicate tra parentesi nell'allegato I, possono anche non comparire sull'etichetta qualora la sostanza o il preparato siano venduti per usi esclusivamente industriali.

- c) *Limiti di concentrazione* e relative classificazioni necessari per classificare i preparati pericolosi contenenti la sostanza in conformità della direttiva 1999/45/CE.

Salvo diversamente specificato, i limiti di concentrazione sono espressi in percentuale del peso della sostanza calcolato sulla base del peso totale del preparato.

Quando non vengono espressamente indicati i limiti di concentrazione, nell'applicare il metodo convenzionale di valutazione dei rischi per la salute si utilizzano i limiti di cui all'allegato II, e nell'applicare il metodo convenzionale di valutazione dei rischi per l'ambiente si utilizzano i limiti dell'allegato III della direttiva 1999/45/CE del Parlamento europeo e del Consiglio (GU L 200 del 30.7.1999, pag. 1).

Note esplicative generali

Gruppi di sostanze

Nell'allegato I figurano anche alcuni gruppi di sostanze: in questi casi i requisiti di classificazione e di etichettatura si applicano a tutte le sostanze del gruppo se queste sono immesse in commercio e figurano nell'Einecs o nell'Elincs. Qualora una sostanza inclusa in un gruppo si trovi in un'altra sostanza sotto forma di impurità, ai fini della sua etichettatura vengono presi in considerazione i requisiti di classificazione e di etichettatura relativi al gruppo di sostanze.

In alcuni casi esistono requisiti di classificazione e di etichettatura per sostanze particolari incluse nei gruppi di sostanze. In detti casi, per la sostanza vi sarà una voce specifica nell'allegato I e il gruppo di sostanze recherà l'indicazione «Ad eccezione delle sostanze specificate nel presente allegato».

In alcuni casi determinate sostanze possono essere incluse in più gruppi di sostanze. Per esempio l'ossalato di piombo (Einecs n. 212-413-5) compare sia nella voce dei composti del piombo (082-001-00-6), sia in quella dei sali di acido ossalico (607-007-00-3). In questi casi l'etichettatura della sostanza ricalca quella di ciascuno dei due gruppi di sostanze. Qualora siano indicate classificazioni differenti per lo stesso rischio, l'etichetta della sostanza in questione dovrà recare la frase di rischio corrispondente alla classificazione più restrittiva (cfr. la nota A in appresso).

Salvo indicazione contraria, le voci riguardanti i sali (a prescindere dalla loro denominazione) riportate nell'allegato I si riferiscono sia alla forma anidra sia a quella idrata.

Sostanze con il numero Elincs

Le sostanze dell'allegato I che presentano un numero Elincs sono state notificate ai sensi della presente direttiva. Il produttore o l'importatore che non abbia in precedenza notificato dette sostanze e che intenda immetterle in commercio deve attenersi alle disposizioni della presente direttiva.

Spiegazione delle note relative all'identificazione, classificazione ed etichettatura delle sostanze*Nota A:*

Il nome della sostanza deve figurare sull'etichetta sotto una delle denominazioni di cui all'allegato I [cfr. articolo 23, paragrafo 2, lettera a)].

Nell'allegato I è talvolta utilizzata la denominazione generale del tipo: «composti di ...» o «sali di ...». In tal caso, il fabbricante o qualsiasi persona che immette tale sostanza sul mercato è tenuto a precisare sull'etichetta il nome esatto, tenendo conto del capitolo «Nomenclatura» della prefazione.

Esempio: per BeCl_2 (Einecs n. 232-116-4): cloruro di berillio.

La direttiva stabilisce inoltre che i simboli, le indicazioni di pericolo e le frasi R e S da utilizzare per ciascuna sostanza siano tratte dall'allegato I [cfr. articolo 23, paragrafo 2, lettere c), d) e e)].

Per le sostanze che rientrano in un determinato gruppo di sostanze incluse nell'allegato I, i simboli, le indicazioni di pericolo e le frasi R e S da utilizzare devono essere tratti dalla rispettiva voce dell'allegato I.

Per le sostanze che rientrano in più gruppi di sostanze incluse nell'allegato I, i simboli, le indicazioni di pericolo e le frasi R e S da utilizzare per ciascuna sostanza devono essere tratti dalle rispettive voci dell'allegato I. Qualora due voci indichino due classificazioni differenti per lo stesso rischio, si utilizza la classificazione più restrittiva.

Esempio:

per una sostanza AB non classificata con una voce individuale nell'allegato I:

Allegato I — gruppo di composti di A:

Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R20/22 R33 N; R50-53

Allegato I — gruppo di composti di B:

Carc. Cat.1; R45 T; R23/25 N; R51-53

La classificazione della sostanza AB risulta quindi:

Carc. Cat. 1; R45 Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/25 R33 N; R50-53

Nota B:

Talune sostanze (acidi, basi, ecc.) vengono immesse in commercio in soluzione acquosa a diverse concentrazioni e richiedono pertanto un'etichettatura diversa poiché i rischi variano in funzione della concentrazione.

Per le sostanze dell'allegato I accompagnate dalla nota B viene utilizzata una denominazione generale del tipo: «acido nitrico ... %».

In questo caso, il fabbricante o qualsiasi altra persona che commercializza tale sostanza in soluzione acquosa deve indicare sull'etichetta la concentrazione della soluzione in percentuale.

Esempio: acido nitrico 45 %.

La concentrazione espressa in percentuale viene sempre intesa peso/peso, salvo altra indicazione.

È ammesso l'uso di dati supplementari (ad esempio peso specifico, gradi Baumé) o di frasi descrittive (ad esempio fumante o glaciale).

Nota C:

Alcune sostanze organiche possono essere commercializzate sia in forma isomerica specifica, sia come miscela di più isomeri.

Pertanto nell'allegato I viene talvolta utilizzata una denominazione generale del tipo: «xilenolo».

In questo caso, il fabbricante o qualsiasi altra persona che immette tale sostanza sul mercato deve specificare sull'etichetta se si tratta di un isomero specifico a) o di una miscela di isomeri b).

- Esempi:
- a) 2,4 dimetilfenolo
 - b) xilenolo (miscela di isomeri).

Nota D:

Talune sostanze che tendono spontaneamente alla polimerizzazione o decomposizione si riscontrano generalmente sul mercato sotto forma stabilizzata. È appunto sotto questa forma che sono elencate nell'allegato I della presente direttiva.

Tuttavia, tali sostanze sono a volte immesse in commercio sotto forma non stabilizzata. In questo caso il fabbricante o qualsiasi altra persona che le immette in commercio deve specificare sull'etichetta il nome della sostanza seguito dalla dicitura «non stabilizzata».

Esempio: acido metacrilico (non stabilizzato).

Nota E:

Alle sostanze aventi effetti specifici sulla salute delle persone (cfr. capitolo 4 dell'allegato VI), classificate come cancerogene, mutagene e/o tossiche per il ciclo riproduttivo, appartenenti alle categorie 1 o 2, viene attribuita la nota E se sono classificate anche come altamente tossiche (T+), tossiche (T) o nocive (Xn). Per dette sostanze, le frasi di rischio R 20, R 21, R 22, R 23, R 24, R 25, R 26, R 27, R 28, R 39, R 68 (nocivo), R 48 e R 65 e tutte le combinazioni di queste frasi di rischio devono essere precedute dalla parola «anche».

- Esempi:
- | | |
|-----------|--|
| R45-23 | «Può causare il cancro. Anche tossico per inalazione.» |
| R46-27/28 | «Può causare danni genetici ereditari. Anche altamente tossico a contatto con la pelle e per ingestione».. |

Nota F:

Questa sostanza può contenere stabilizzanti. Se lo stabilizzante modifica le caratteristiche di pericolosità della sostanza, specificate nell'etichetta prevista conformemente all'allegato I, l'etichetta deve essere predisposta secondo le regole di etichettatura dei preparati pericolosi.

Nota G:

Questa sostanza può essere immessa sul mercato in forma potenzialmente esplosiva; in tal caso dovrà essere valutata secondo metodi di saggio appropriati e provvista di etichetta che ne indichi le sue caratteristiche esplosive.

Nota H:

La classificazione e l'etichetta di questa sostanza concernono soltanto la o le proprietà pericolose specificate dalla o dalle frasi di rischio, in combinazione con la o le categorie di pericolo indicate. I requisiti di cui all'articolo 6 della presente direttiva relativi ai fabbricanti, ai distributori e agli importatori di questa sostanza si applicano a tutti gli altri aspetti di classificazione ed etichettatura. L'etichetta finale dev'essere conforme ai requisiti della sezione 7 dell'allegato VI della presente direttiva.

La presente nota si applica a talune sostanze derivate dal carbone e dal petrolio e a taluni gruppi di sostanze di cui all'allegato I.

Nota J:

La classificazione «cancerogeno» non è necessaria se si può dimostrare che la sostanza contiene benzene in percentuale inferiore allo 0,1 % di peso/peso (Einecs n. 200-753-7). La presente nota si applica soltanto a talune sostanze composte derivate dal carbone e dal petrolio contenute nell'allegato I.

Nota K:

La classificazione «cancerogeno» non è necessaria se si può dimostrare che la sostanza contiene 1,3-butadiene in percentuale inferiore allo 0,1 % di peso/peso (Einecs n. 203-450-8). Se la sostanza non è classificata come cancerogena, devono almeno comparire le frasi S (2-)9-16. La presente nota si applica soltanto a talune sostanze composte derivate dal petrolio contenute nell'allegato I.

Nota L:

La classificazione «cancerogeno» non è necessaria se si può dimostrare che la sostanza contiene meno del 3 % di estratto di DMSO, secondo la misurazione IP 346. La presente nota si applica soltanto a talune sostanze composte derivate dal petrolio contenute nell'allegato I.

Nota M:

La classificazione «cancerogeno» non è necessaria se si può dimostrare che la sostanza contiene benzo[a]-pirene in percentuale inferiore allo 0,005 % di peso/peso (Einecs n. 200-028-5). La presente nota si applica soltanto a talune sostanze composte derivate dal carbone contenute nell'allegato I.

Nota N:

La classificazione «cancerogeno» non è necessaria se si conosce l'intero iter di raffinazione e si può dimostrare che la sostanza da cui il prodotto è derivato non è cancerogena. La presente nota si applica soltanto a talune sostanze composte derivate dal petrolio contenute nell'allegato I.

Nota P:

La classificazione «cancerogeno» non è necessaria se si può dimostrare che la sostanza contiene benzene in percentuale inferiore allo 0,1 % di peso/peso (Einecs n. 200-753-7).

Se la sostanza è classificata come cancerogena, è necessaria anche la nota E.

Se la sostanza non è classificata come cancerogena, devono almeno comparire le frasi S (2-)23-24-62.

La presente nota si applica soltanto a talune sostanze composte derivate dal petrolio contenute nell'allegato I.

Nota Q:

La classificazione «cancerogeno» non si applica se è possibile dimostrare che la sostanza in questione rispetta una delle seguenti condizioni:

— una prova di persistenza biologica a breve termine mediante inalazione ha mostrato che le fibre di lunghezza superiore a 20 µm presentano un tempo di dimezzamento ponderato inferiore a 10 giorni;

oppure

— una prova di persistenza biologica a breve termine mediante instillazione intratracheale ha mostrato che le fibre di lunghezza superiore a 20 µm presentano un tempo di dimezzamento ponderato inferiore a 40 giorni;

oppure

— un'adeguata prova intraperitoneale non ha rivelato evidenza di un eccesso di cancerogenicità;

oppure

— una prova di inalazione appropriata a lungo termine ha dimostrato assenza di effetti patogeni significativi o alterazioni neoplastiche.

Nota R:

La classificazione «cancerogeno» non si applica alle fibre il cui diametro geometrico medio ponderato rispetto alla lunghezza, meno due errori geometrici standard, risulti superiore a 6 µm.

Nota S:

Per questa sostanza non è obbligatoria l'etichetta prescritta all'articolo 23. Cfr. sezione 8 dell'allegato VI.

Spiegazione delle note relative all'etichettatura dei preparati

In appresso è indicato il significato delle note che compaiono accanto ai limiti di concentrazione.

Nota 1:

Le concentrazioni indicate o, in loro assenza, le concentrazioni generali di cui alla direttiva 1999/45/CE sono espresse in percentuale del peso dell'elemento metallico, calcolato in base al peso totale del preparato.

Nota 2:

La concentrazione indicata di isocianato rappresenta la percentuale del peso del monomero libero, calcolato in base al peso totale del preparato.

Nota 3:

La concentrazione indicata è espressa in percentuale del peso degli ioni cromo dissolti in acqua, calcolato in base al peso totale del preparato.

Nota 4:

I preparati contenenti queste sostanze devono essere classificati come nocivi e contrassegnati dalla frase R 65 se rispondono ai criteri di cui al punto 3.2.3 dell'allegato VI.

Nota 5:

Per i preparati gassosi i limiti di concentrazione sono espressi in percentuale volume/volume.

Nota 6:

I preparati contenenti queste sostanze devono essere contrassegnati dalla frase R 67 se rispondono ai criteri di cui al punto 3.2.8 dell'allegato VI.

Questa nota non sarà più applicata dalla data in cui entreranno in vigore i criteri per l'uso della frase R 67 previsti dalla Direttiva 1999/45/CE

TABLA A — TABEL A — TABELLE A — ΠΙΝΑΚΑΣ Α — TABLE A — TABLEAU A — TABELLA A — TABEL A —
TABELA A — TABELL A — TAULUKKO A

Lista de los elementos químicos clasificados por su número atómico (Z)
Liste over grundstoffer, ordnet efter deres atomvægt (Z)
Liste der chemischen Elemente, geordnet nach der Ordnungszahl (Z)
Κατάλογος χημικών στοιχείων ταξινομημένων σύμφωνα με τον ατομικό τους αριθμό (Z)
List of chemical elements listed according to their atomic number (Z)
Liste des éléments chimiques classés selon leur numéro atomique (Z)
Elenco degli elementi chimici ordinati secondo il loro numero atomico (Z)
Lijst van chemische elementen, gerangschikt naar atoomgewicht (Z)
Lista dos elementos químicos ordenados segundo o seu número atómico (Z)
Lista över grundämnen, ordnade efter deras atomnummer (Z)
Alkuaineiden luettelo järjestyksluvun mukaan (Z)

Z	Symb.	DE	DA	EL	EN	ES	FR	IT	NL	PT	SV	FI
1	H	Wasserstoff	Hydrogen (brint)	Υδρογόνο	Hydrogen	Hidrógeno	Hydrogène	Idrogeno	Waterstof	Hidrogénio	Väte	Vety
2	He	Helium	Helium	Ήλιο	Helium	Helio	Hélium	Elío	Helium	Hélio	Helium	Helium
3	Li	Lithium	Lithium	Λίθιο	Lithium	Lítio	Lithium	Lítio	Lithium	Lítio	Lítium	Lítium
4	Be	Beryllium	Beryllium	Βηρύλλιο	Beryllium	Berilio	Béryllium (Glucinium)	Berillio	Beryllium	Berílio	Beryllium	Beryllium
5	B	Bor	Bor	Βόριο	Boron	Boro	Bore	Boro	Boor	Boro	Bor	Boori
6	C	Kohlenstoff	Carbon (kulfstof)	Άνθρακας	Carbon	Carbono	Carbone	Carbonio	Koolstof	Carbono	Kol	Híili
7	N	Stickstoff	Nitrogen	Άζωτο	Nitrogen	Nitrógeno	Azote	Azoto	Stikstof	Azoto	Kväve	Typpi
8	O	Sauerstoff	Oxygen (fit)	Όξυγόνο	Oxygen	Oxígeno	Oxygène	Ossigeno	Zuurstof	Oxigénio	Syre	Happi
9	F	Fluor	Fluor	Φθόριο	Fluorine	Flúor	Fluor	Fluoro	Fluor	Flúor	Fluor	Fluori
10	Ne	Neon	Neon	Νέον	Neon	Neón	Néon	Neon	Neon	Néon	Neon	Neon
11	Na	Natrium	Natrium	Νάτριο	Sodium	Sodio	Sodium	Sodio	Natrium	Sódio	Natrium	Natrium
12	Mg	Magnesium	Magnesium	Μαγνήσιο	Magnesium	Magnesio	Magnésium	Magnesio	Magnesium	Magnésio	Magnesium	Magnesium
13	Al	Aluminium	Aluminium	Αργίλιο	Aluminium	Aluminio	Aluminium	Alluminio	Aluminium	Alumínio	Aluminium	Alumini
14	Si	Silicium	Silicium	Πυρίτιο	Silicon	Silicio	Silicium	Silicio	Silicium	Silício	Kisel	Pii
15	P	Phosphor	Phosphor	Φώσφορος	Phosphorus	Fósforo	Phosphore	Fosforo	Fosfor	Fósforo	Fosfor	Fosfori
16	S	Schwefel	Svovl	Θείο	Sulphur	Azufre	Soufre	Zolfo	Zwavel	Enxofre	Svavel	Rikki
17	Cl	Chlor	Chlor	Χλώριο	Chlorine	Cloro	Chlore	Cloro	Chloor	Cloro	Klor	Kloori
18	Ar	Argon	Argon	Αργό	Argon	Argón	Argon	Argon	Argon	Árgon	Argon	Argon
19	K	Kalium	Kalium	Κάλιο	Potassium	Potasio	Potassium	Potassio	Kalium	Potássio	Kalium	Kalium
20	Ca	Calcium	Calcium	Ασβέστιο	Calcium	Calcio	Calcium	Calcio	Calcium	Cálcio	Kalcium	Kalsium

Z	Symb.	DE	DA	EL	EN	ES	FR	IT	NL	PT	SV	FI
21	Sc	Scandium	Scandium	Σκάνδιο	Scandium	Escandio	Scandium	Scandio	Scandium	Escândio	Skandium	Skandium
22	Ti	Titan	Titan	Τίτανο	Titanium	Titanio	Titane	Titanio	Titaan	Titânio	Titan	Titaani
23	V	Vanadium	Vanadium	Βανάδιο	Vanadium	Vanadio	Vanadium	Vanadio	Vanadium	Vanádio	Vanadin	Vanadiini
24	Cr	Chrom	Chrom	Χρόμιο	Chromium	Cromo	Chrome	Cromo	Chroom	Crómio	Krom	Kromi
25	Mn	Mangan	Mangan	Μαγγάνιο	Manganese	Manganeso	Manganèse	Manganese	Mangaan	Manganês	Mangan	Mangaani
26	Fe	Eisen	Jern	Σίδηρος	Iron	Hierro	Fer	Ferro	IJzer	Ferro	j�rn	Rauta
27	Co	Kobalt	Cobalt	Κοβάλτιο	Cobalt	Cobalto	Cobalt	Cobalto	Kobalt	Cobalto	Kobolt	Koboltri
28	Ni	Nickel	Nikkel	Νικέλιο	Nickel	N�quel	Nickel	Nichel	Nikkel	N�quel	Nickel	Nikkeli
29	Cu	Kupfer	Kobber	Χαλκός	Copper	Cobre	Cuivre	Rame	Koper	Cobre	Koppar	Kupari
30	Zn	Zink	Zink	Ψευδάργυρος	Zinc	Cinc	Zinc	Zinco	Zink	Zinco	Zink	Sinkki
31	Ga	Gallium	Gallium	Γάλλιο	Gallium	Galio	Gallium	Gallio	Gallium	G�lio	Gallium	Gallium
32	Ge	Germanium	Germanium	Γερμάνιο	Germanium	Germanio	Germanium	Germanio	Germanium	Germ�nio	Germanium	Germanium
33	As	Arsen	Arsen	Αρσενικό	Arsenic	Ars�nico	Arsenic	Arsenico	Arseen	Ars�nio	Arsenik	Arseeni
34	Se	Selen	Selen	Σελήνιο	Selenium	Selenio	S�l�nium	Selenio	Selenium	Sel�nio	Selen	Seleeni
35	Br	Brom	Brom	Βρώμιο	Bromine	Bromo	Brome	Bromo	Broom	Bromo	Brom	Bromi
36	Kr	Krypton	Krypton	Κρυπτό	Krypton	Cript�n	Krypton	Krypton	Krypton	Kρίπτον	Krypton	Krypton
37	Rb	Rubidium	Rubidium	Ρουβίδιο	Rubidium	Rubidio	Rubidium	Rubidio	Rubidium	Rub�dio	Rubidium	Rubidium
38	Sr	Strontium	Strontium	Στρόντιο	Strontium	Estroncio	Strontium	Stronzio	Strontium	Estr�ncio	Strontium	Strontium
39	Y	Yttrium	Yttrium	Ίτριο	Yttrium	Itrio	Yttrium	Ittrio	Yttrium	�trio	Yttrium	Yttrium
40	Zr	Zirkon	Zirconium	Ζιρκόνιο	Zirconium	Circonio	Zirconium	Zirconio	Zirkonium	Zirc�nio	Zirkonium	Zirkonium

Z	Symb.	DE	DA	EL	EN	ES	FR	IT	NL	PT	SV	FI
41	Nb	Niob	Niobium	Νιόβιο	Niobium	Niobio	Niobium	Niobio	Niobium	Niόβιο	Niob	Niobium
42	Mo	Molybdän	Molybden	Μολυβδένιο	Molybdenum	Molibdeno	Molybdène	Molibdeno	Molybdeen	Μολιβδένιο	Molybden	Molybdeen
43	Tc	Technetium	Technetium	Τεχνήτιο	Technetium	Tecnecio	Technetium	Tecnezio	Technetium	Τεχνέσιο	Teknetium	Teknetium
44	Ru	Ruthenium	Ruthenium	Ρουθηνίο	Ruthenium	Rutenio	Ruthénium	Rutenio	Ruthernium	Ρυτένιο	Rutenium	Rutenium
45	Rh	Rhodium	Rhodium	Ρόδιο	Rhodium	Rodio	Rhodium	Rodio	Rodium	Ρόδιο	Rodium	Rodium
46	Pd	Palladium	Palladium	Παλλάδιο	Palladium	Paladio	Palladium	Palladio	Palladium	Παλάδιο	Palladium	Palladium
47	Ag	Silber	Sølv	Άργυρος	Silver	Plata	Argent	Argento	Zilver	Πρατα	Silver	Hopea
48	Cd	Cadmium	Cadmium	Κάδμιο	Cadmium	Cadmio	Cadmium	Cadmio	Cadmium	Κάδμιο	Kadmium	Kadmium
49	In	Indium	Indium	Ίνδιο	Indium	Indio	Indium	Indio	Indium	Ίνδιο	Indium	Indium
50	Sn	Zinn	Tin	Κασσίτερος	Tin	Estaño	Étain	Stagno	Tin	Estanho	Tenn	Tina
51	Sb	Antimon	Antimony	Αντιμόνιο	Antimony	Antimonio	Antimoine	Antimonio	Antimoon	Αντιμόνιο	Antimon	Antimoni
52	Te	Tellur	Tellur	Τελουρίο	Tellurium	Telurio	Tellure	Tellurio	Telluur	Τελούριο	Tellur	Telluari
53	I	Jod	Jod	Ιόδιο	Iodine	Yodo	Iode	Iodio	Jood	Ιодо	Jod	Jodi
54	Xe	Xenon	Xenon	Ξένο	Xenon	Xenón	Xénon	Xenon	Xenon	Χένον	Xenon	Ksenon
55	Cs	Caesium	Caesium	Καίσιο	Caesium	Cesio	Césium	Cesio	Cesium	Κέσιο	Cesium	Cesium
56	Ba	Barium	Barium	Βάριο	Barium	Bario	Baryum	Bario	Barium	Βάριο	Barium	Barium
57	La	Lanthan	Lanthan	Λανθάνιο	Lanthanum	Lantano	Lanthane	Lantano	Lanthaan	Λανθάνιο	Lantan	Lantaani
58	Ce	Cer	Cerium	Διμήτριο	Cerium	Cerio	Cérium	Cerio	Cerium	Κέριο	Cerium	Cerium
59	Pr	Praseodym	Praseodym	Πρασεοδύμιο	Praseodymium	Praseodimio	Praséodyme	Praseodimio	Praseodymium	Πρασεοδύμιο	Praseodym	Praseodymi
60	Nd	Neodym	Neodym	Νεοδύμιο	Neodymium	Niodymio	Néodyme	Neodimio	Neodymium	Νεοδύμιο	Neodym	Neodymi

Z	Symb.	DE	DA	EL	EN	ES	FR	IT	NL	PT	SV	FI
61	Pm	Promethium	Promethium	Προμιθίοιο	Promethium	Prometio	Prométhium	Promezio	Promethium	Promécio	Prometium	Prometium
62	Sm	Samarium	Samarium	Σαμάριο	Samarium	Samarío	Samarium	Samarío	Samarium	Samário	Samarium	Samarium
63	Eu	Europium	Europium	Ευρόπιο	Europium	Europio	Europium	Europio	Europium	Ευρόπιο	Europium	Europium
64	Gd	Gadolinium	Gadolinium	Γαδολίνιο	Gadolinium	Gadolinio	Gadolinium	Gadolinio	Gadolinium	Γαδολίνιο	Gadolinium	Gadolinium
65	Tb	Terbium	Terbium	Τέρβιο	Terbium	Terbio	Terbium	Terbio	Terbium	Τέρβιο	Terbium	Terbium
66	Dy	Dysprosium	Dysprosium	Δυσπρόσιο	Dysprosium	Disprosio	Dysprosium	Disprosio	Dysprosium	Disprósio	Dysprosium	Dysprosium
67	Ho	Holmium	Holmium	Όλμιο	Holmium	Holmio	Holmium	Olmio	Holmium	Hólmio	Holmium	Holmium
68	Er	Erbium	Erbium	Ερβίο	Erbium	Erbio	Erbium	Erbio	Erbium	Érbio	Erbium	Erbium
69	Tm	Thulium	Thulium	Θουλίιο	Thulium	Tulio	Thulium	Tulio	Thulium	Túlio	Tulium	Tulium
70	Yb	Ytterbium	Ytterbium	Υττέρβιο	Ytterbium	Iterbio	Ytterbium	Iterbio	Ytterbium	Íterbio	Ytterbium	Ytterbium
71	Lu	Lutetium	Lutetium	Λουτήμιο	Lutetium	Lutecio	Lutécium	Lutezio	Lutetium	Lutécio	Lutetium	Lutetium
72	Hf	Hafnium	Hafnium	Άφνιο	Hafnium	Hafnio	Hafnium	Afnio	Hafnium	Háfnio	Hafnium	Hafnium
73	Ta	Tantal	Tantal	Ταντάλιο	Tantalum	Tántalo	Tantale	Tantalio	Tantaal	Tântalo	Tantal	Tantaali
74	W	Wolfram	Wolfram	Βολφράμιο (Τουγκοτένιο)	Tungsten	Volframio	Tungstène	Tungsteno	Wolfram	Tungsténio	Wolfram	Volframi
75	Re	Rhenium	Rhenium	Ρήνιο	Rhenium	Renio	Rhénium	Renio	Renium	Rénio	Rhenium	Renium
76	Os	Osmium	Osmium	Όσμιο	Osmium	Osmio	Osmium	Osmio	Osmium	Ósmio	Osmium	Osmium
77	Ir	Iridium	Iridium	Ιρίδιο	Iridium	Iridio	Iridium	Iridio	Iridium	Iridio	Iridium	Iridium
78	Pt	Platin	Platin	Λευκόχρυσοσ	Platinum	Platino	Platine	Platino	Platinum	Platina	Platina	Platina
79	Au	Gold	Guld	Χρυσός	Gold	Oro	Or	Oro	Goud	Ouro	Guld	Kulta
80	Hg	Quecksilber	Kviksølv	Υδράργυρος	Mercury	Mercurio	Mercur	Mercurio	Kwik	Mercurío	Kviksilver	Elohopea

Z	Symb.	DE	DA	EL	EN	ES	FR	IT	NL	PT	SV	FI
81	Tl	Thallium	Thalium	Θάλλιο	Thallium	Talio	Thallium	Tallio	Thallium	Tálio	Tallium	Tallium
82	Pb	Blei	Bly	Μόλυβδος	Lead	Plomo	Plomb	Piombo	Lood	Chumbo	Bly	Lyijy
83	Bi	Wismuth	Bismuth	Βισμουΐδιο	Bismuth	Bismuto	Bismuth	Bismuto	Bismuth	Bismuto	Vismut	Vismutti
84	Po	Polonium	Polonium	Πολώνιο	Polonium	Polonio	Polonium	Polonio	Polonium	Polónio	Polonium	Polonium
85	At	Astat	Astat	Αστάρτιο	Astatine	Astato	Astate	Astato	Astaat	Astato	Astat	Astatini
86	Rn	Radon	Radon	Ραδόνιο	Radon	Radón	Radon	Radon	Radon	Rádón	Radon	Radon
87	Fr	Francium	Francium	Φράγκιο	Francium	Francio	Francium	Francio	Francium	Frâncio	Francium	Frankium
88	Ra	Radium	Radium	Ράδιο	Radium	Radio	Radium	Radio	Radium	Rádio	Radium	Radium
89	Ac	Actinium	Actinium	Ακτινιο	Actinium	Actinio	Actinium	Attinio	Actinium	Actínio	Actinium	Aktinium
90	Th	Thorium	Thorium	Θόριο	Thorium	Torio	Thorium	Torio	Thorium	Tório	Torium	Torium
91	Pa	Protactinium	Protactinium	Πρωτακτινιο	Protactinium	Protactinio	Protactinium	Protoactinio	Protactinium	Protactínio	Protactinium	Protaktinium
92	U	Uran	Uran	Ουράνιο	Uranium	Uranio	Uranium	Uranio	Uranium	Urânio	Uran	Uraani
93	Np	Neptunium	Neptunium	Νεπτούνιο (Προσεϊδόνιο)	Neptunium	Neptunio	Neptunium	Nettunio	Neptunium	Neptúnio	Neptunium	Neptunium
94	Pu	Plutonium	Plutonium	Πλουτόνιο	Plutonium	Plutonio	Plutonium	Plutonio	Plutonium	Plutónio	Plutonium	Plutonium
95	Am	Americium	Americium	Αμερικιο	Americium	Americio	Americium	Americio	Americium	Americío	Americium	Amerikium
96	Cm	Curium	Curium	Κιούριο	Curium	Curio	Curium	Curio	Curium	Cúrio	Curium	Curium
97	Bk	Berkelium	Berkelium	Μπερκέλιο	Berkelium	Berquelio	Berkélium	Berkelio	Berkelium	Berquélio	Berkelium	Berkelium
98	Cf	Californium	Californium	Καλιφόρνιο	Californium	Californio	Californium	Californio	Californium	Califórmo	Californium	Kalifornium
99	Es	Einsteinium	Einsteinium	Αϊνστάϊνιο	Einsteinium	Einsteinio	Einsteinium	Einsteinio	Einsteinium	Einsteinio	Einsteinium	Einsteinium
100	Fm	Fermium	Fermium	Φέρμιο	Fermium	Fermio	Fermium	Fermio	Fermium	Férmio	Fermium	Fermium
101	Md	Mendelevium	Mendelevium	Μεντελέβιο	Mendelevium	Mendelevio	Mendélévium	Mendelevio	Mendelevium	Mendelévio	Mendelevium	Mendelevium
102	No	Nobelium	Nobelium	Νομπέλιο	Nobelium	Nobelio	Nobélium	Nobelio	Nobelium	Nobélio	Nobelium	Nobelium
103	Lw	Lawrencium	Lawrencium	Λαυρένσιο	Lawrencium	Laurencio	Lawrencium	Lawrencio	Laurentium	Laurêncio	Lawrentium	Lawrencium

TABLA B — TABEL B — TABELLE B — ΠΙΝΑΚΑΣ Β — TABLE B — TABLEAU B — TABELLA B — TABEL B — TABELA B — TABELL B —
TAULUKKO B

Clasificación especial para las sustancias orgánicas
Særlig inddeling af organiske stoffer
Spezielle Anordnung für die organischen Stoffe
Ειδική ταξινόμηση των οργανικών ουσιών
Special classification for organic substances
Classification particulière aux substances organiques
Classificazione speciale per le sostanze organiche
Speciale indeling voor de organische stoffen
Classificação especial para as substâncias orgânicas
Särskild indelning av organiska ämnen
Erityisryhmät orgaanisille aineille

601	Hidrocarburos Carbonhydrider (kulbrinter) Kohlenwasserstoffe Υδρογονάνθρακες Hydrocarbons Hydrocarbures Idrocarburi Koolwaterstoffen Hydrocarbonetos Kolväten Hiilivedyt	605	Aldehídos y derivados Aldehyder og deres derivater Aldehyde und ihre Derivate Αλδεύδες και παράγωγά τους Aldehydes and their derivatives Aldéhydes et dérivés Aldeidi e derivati Aldehyden en derivaten Aldeídos e derivados Aldehyder och deras derivat Aldehydit ja niiden johdannaiset
602	Hidrocarburos halogenados Halogensubstituerede carbonhydrider Halogen-Kohlenwasserstoffe Αλογονοπαράγωγα υδρογονανθράκων Halogenated hydrocarbons Dérivés halogénés des hydrocarbures Derivati idrocarburi alogenati Gehalogeneerde koolwaterstoffen Hydrocarbonetos halogenados Halogenerade kolväten Halogenoidut hiilivedyt	606	Cetonas y derivados Ketonen og deres derivater Ketone und ihre Derivate Κετόνες και παράγωγά τους Ketones and their derivatives Cétones et dérivés Chetoni e derivati Ketonen en derivaten Cetonas e derivados Ketonen och deras derivat Ketonit ja niiden johdannaiset
603	Alcoholes y derivados Alkoholer og deres derivater Alkohole und ihre Derivate Αλκοόλες και παράγωγά τους Alcohols and their derivatives Alcools et dérivés Alcoli e derivati Alkoholen en derivaten Álcoois e derivados Alkoholer och deras derivat Alkoholit ja niiden johdannaiset	607	Ácidos orgánicos y derivados Organiske syrer og deres derivater Organische Säuren und ihre Derivate Οργανικά οξέα και παράγωγά τους Organic acids and their derivatives Acides organiques et dérivés Acidi organici e derivati Organische zuren en derivaten Ácidos orgánicos e derivados Organiska syror och deras derivat Orgaaniset hapot ja niiden johdannaiset
604	Fenoles y derivados Phenoler og deres derivater Phenole und ihre Derivate Φαινόλες και παράγωγά τους Phenols and their derivatives Phénols et dérivés Fenoli e derivati Fenolen en derivaten Fenóis e derivados Fenoler och deras derivat Fenolit ja niiden johdannaiset	608	Nitrilos Nitriler Nitrile Νιτριλία Nitriles Nitriles Nitrili Nitrillen Nitrilos Nitriler Nitrilit

609	Derivados nitrados Nitroforbindelser Nitroverbindungen Νιτροενώσεις Nitro compounds Dérivés nitrés Nitroderivati Nitroverbindigen Derivados nitrados Kväveföreningar Nitroyhdisteet	615	Cianatos e isocianatos Cyanater og isocyanater Cyanate und Isocyanate Κυανικές και ισοκυανικές ενώσεις Cyanates and isocyanates Cyanates et isocyanates Cianati e isocianati Cyanaten en isocyanaten Cianatos e isocianatos Cyanater och isocyanater Syanaatit ja isosyanaatit
610	Derivados cloronitrados Chlornitroforbindelser Chlornitroverbindungen Χλωρονιτροενώσεις Chloronitro compounds Dérivés chloronitrés Cloronitro derivati Chloornitroverbindigen Derivados cloronitrados Klornitroföreningar Kloornitroyhdisteet	616	Amidas y derivados Amider og deres derivater Amide und ihre Derivate Αμιδια και παράγωγά τους Amides and their derivatives Amides et dérivés Ammidi e derivati Amiden en derivaten Amidas e derivados Amider och deras derivat Amidit ja niiden johdannaiset
611	Derivados azoicos y azoxi Azoxy- og azoforbindelser Azoxy- und Azoverbindungen Αζωξυ- και αζω-ενώσεις Azoxy- and azo compounds Dérivés azoxy et azoïques Azossi- e azoderivati Azoxy- en azoverbindingen Derivados azoxi e azoïcos Azoxi- och azoföreningar Atsoksi- ja atsoyhdisteet	617	Peróxidos orgánicos Organiske peroxider Organische Peroxide Οργανικά υπεροξειδια Organic peroxides Peroxydes organiques Perossidi organici Organische peroxiden Peróxidos orgánicos Organiska peroxider Orgaaniset peroksidit
612	Derivados aminados Aminer Aminoverbindungen Αμινοενώσεις Amine compounds Dérivés aminés Aminoderivati Aminoverbindingen Derivados aminados Aminer Amiiniyhdisteet	647	Enzimas Enzymer Enzyme Ένζυμα Enzymes Enzymes Enzimi Enzymen Enzimas Enzymer Entsyymit
613	Bases heterocíclicas y derivados Heterocykliske baser og deres derivater Heterocyclische Basen und ihre Derivate Ετεροκυκλικές βάσεις και παράγωγά τους Heterocyclic bases and their derivatives Bases hétérocycliques et dérivés Basi eterocicliche e derivati Heterocyclische basen en hun derivaten Bases heterocíclicas e derivados Heterocykliska baser och deras derivat Heterosykliset emäkset ja niiden johdannaiset	648	Sustancias complejas derivadas del carbón Komplekse kulderivater Aus Kohle abgeleitete komplexe Stoffe Σύμπλοκες ουσίες παραγόμενες από άνθρακα Complex substances derived from coal Substances complexes dérivées du charbon Sostanze complesse derivate dal carbone Complexe steenkoolderivaten Substâncias complexas derivadas do carvão Komplexa kolderivat Monimutkaiset hiilijohdannaiset
614	Glucósidos y alcaloides Glycosider og alkaloider Glycoside und Alkaloide Γλυκοζίτες και αλκαλοειδή Glycosides and alkaloids Glucosides et alcaloïdes Glucosidi e alcaloidi Glycosiden en alkaloiden Glicósidos e alcalóides Glykosider och alkaloider Glykosidit ja alkaloidit	649	Sustancias complejas derivadas del petróleo Komplekse oliederivater Aus Erdöl abgeleitete komplexe Stoffe Σύμπλοκες ουσίες παραγόμενες από πετρέλαιο Complex substances derived from petroleum Substances complexes dérivées du pétrole Sostanze complesse derivate dal petrolio Complexe aardoliederivaten Substâncias complexas derivadas do petróleo Komplexa oljederivat Monimutkaiset öljyjohdannaisetgo 1

650 Sustancias diversas
Diverse stoffer
Verschiedene Stoffe
Διάφορες ουσίες
Miscellaneous substances
Substances diverses
Sostanze diverse
Diversen
Substâncias diversas
Diverse ämnen
Muut aineet

ALLEGATO IB

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
004-002-00-2	composti del berillio, esclusi silicati doppi di alluminio e berillio, e esclusi quelli espressamente indicati in questo allegato	A E	—	—	Carc. Cat. 2; R49 T+; R26 T; R25-48/23 Xi; R36/37/38 R43 N; R51-53	T+; N R: 49-25-26-36/37/38-43-48/23-51/53 S: 53-45-61		
006-015-00-9	diuron (ISO) 3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetilurea		206-354-4	330-54-1	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22-48/22 N; R50-53	Xn; N R: 22-40-48/22-50/53 S: (2-)13-22-23-37-46-60-61		
006-024-00-8	proxan-sodio (ISO) O-isopropil-ditiocarbonato di sodio		205-443-5	140-93-2	Xn; R22 Xi; R38 N; R51-53	Xn; N R: 22-38-51/53 S: (2-)13-61		
006-032-00-1	monolinuron (ISO) 3-(4-clorofenil)-1-metossi-1-metilurea		217-129-5	1746-81-2	Xn; R22-48/22 N; R50-53	Xn; N R: 22-48/22-50/53 S: (2-)22-60-61		
006-041-00-0	dimetilcarbamoil cloruro	E	201-208-6	79-44-7	Carc. Cat. 2; R45 T; R23 Xn; R22 Xi; R36/37/38	T R: 45-22-23-36/37/38 S: 53-45	C ≥ 25 %; T; R45-22-23-36/37/38 20 % ≤ C < 25 %; T; R45-20-36/37/38 3 % ≤ C < 20 %; T; R45-20 0,001 % ≤ C < 3 %; T; R45	
006-069-00-3	tiofanate-metil (ISO)		245-740-7	23564-05-8	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20-43-50/53-68 S: (2-)36/37-46-60-61		
007-015-00-1	O-etildrossilamina		402-030-3	624-86-2	F; R11 T; R23/24/25-48/23 Xi; R36 R43 N; R50	F; T; N R: 11-23/24/25-36-43-48/23-50 S: (1/2-)16-26-36/37/39-45-60-61		
009-014-00-1	piombo esafluorurato	E	247-278-1	25808-74-6	Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R20/22 R33 N; R50-53	T; N R: 61-62-20/22-33-50/53 S: 53-45-60-61		1

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
013-002-00-1	alluminio in polvere (stabilizzata)		231-072-3	—	F; R15 R10	F R: 10-15 S: (2-)/8-43		
015-003-00-2	fosfuro di calcio calcio fosfuro		215-142-0	1305-99-3	F; R15/29 T+; R28 N; R50	F; T+; N R: 15/29-28-50 S: (1/2-)/22-43-45-61		
015-004-00-8	fosfuro di alluminio		244-088-0	20859-73-8	F; R15/29 T+; R28 R32 N; R50	F; T+; N R: 15/29-28-32-50 S: (1/2-)/3/9/14-30-36/37-45-61		
015-005-00-3	fosfuro di magnesio magnesio fosfuro		235-023-7	12057-74-8	F; R15/29 T+; R28 N; R50	F; T+; N R: 15/29-28-50 S: (1/2-)/22-43-45-61		
015-006-00-9	difosfuro di trizinc		215-244-5	1314-84-7	F; R15/29 T+; R28 R32 N; R50-53	F; T+; N R: 15/29-28-32-50/53 S: (1/2-)/3/9/14-30-36/37-45-60-61		
015-019-00-X	diclorvos (ISO) fosfato di 2,2-diclorovinile e di metile		200-547-7	62-73-7	T+; R26 T; R24/25 R43 N; R50	T+; N R: 24/25-26-43-50 S: (1/2-)/28-36/37-45-61		
015-106-00-2	esametifosforamide triamide esametifosforica		211-653-8	680-31-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45	C ≥ 0,1 %; T; R45-46 0,01 % ≤ C < 0,1 %; T; R45	
015-121-00-4	edifenfos (ISO) ditiofosfato di etile e S,S-difenile		241-178-1	17109-49-8	T; R23/25 Xn; R21 R43 N; R50-53	T; N R: 21-23/25-43-50/53 S: (1/2-)/36/37-45-60-61		
015-137-00-1	pirazofos (ISO) tiofosfato di O,O-dietile O-(6-ossicarbonyl-5-metilpirazolo(2,3-a)pirimidin-2-ile)		236-656-1	13457-18-6	Xn; R20/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-50/53 S: (2-)/36/37-46-60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
015-156-00-5	3-[(dimetossifosfinito)ossi]metacrilato di metile [1] (E)-3-[(dimetossifosfinito)ossi]metacrilato di metile [2]		250-366-2 [1] - [2]	30864-28-9 [1] 62610-77-9 [2]	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
015-157-00-0	acido fosfonico [1] acido fosforoso [2]		233-663-1 [1] 237-066-7 [2]	10294-56-1 [1] 13598-36-2 [2]	Xn; R22 C; R35	C R: 22-35 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
016-002-00-X	solfuro di bario bario solfuro		244-214-4	21109-95-5	R31 Xn; R20/22 N; R50	Xn; N R: 20/22-31-50 S: (2-)28-61		
016-003-00-5	polisolfuri di bario bario polisolfuri		256-814-3	50864-67-0	R31 Xi; R36/37/38 N; R50	Xi; N R: 31-36/37/38-50 S: (2-)28-61		
016-004-00-0	solfuro di calcio calcio solfuro		243-873-5	20548-54-3	R31 Xi; R36/37/38 N; R50	Xi; N R: 31-36/37/38-50 S: (2-)28-61		
016-005-00-6	polisolfuri di calcio calcio polisolfuri		215-709-2	1344-81-6	R31 Xi; R36/37/38 N; R50	Xi; N R: 31-36/37/38-50 S: (2-)28-61		
016-011-00-9	diossido di zolfo		231-195-2	7446-09-5	T; R23 C; R34	T R: 23-34 S: (1/2-)9-26-36/37/39-45	C ≥ 20 %; T; R23-34 5 % ≤ C < 20 %; C; R20-34 0,5 % ≤ C < 5 %; Xi; R36/37/38	5
020-002-00-5	cianuro di calcio		209-740-0	592-01-8	T+; R28 R32 N; R50-53	T+; N R: 28-32-50/53 S: (1/2-)7/8-23-36/37-45-60-61		
027-001-00-9	cobalto		231-158-0	7440-48-4	R42/43 R53	Xn R: 42/43-53 S: (2-)22-24-37-61		
027-002-00-4	ossido di cobalto		215-154-6	1307-96-6	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
027-003-00-X	solfuro di cobalto		215-273-3	1317-42-6	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
028-003-00-2	diossido di nichel		215-215-7	1313-99-1	Carc. Cat. 1; R49 R43 R53	T R: 49-43-53 S: 53-45-61		
028-004-00-8	diossido di nichel		234-823-3	12035-36-8	Carc. Cat. 1; R49 R43 R53	T R: 49-43-53 S: 53-45-61		
028-005-00-3	triossido di dinichel		215-217-8	1314-06-3	Carc. Cat. 1; R49 R43 R53	T R: 49-43-53 S: 53-45-61		
028-006-00-9	solfuro di nichel		240-841-2	16812-54-7	Carc. Cat. 1; R49 R43 N; R50-53	T; N R: 49-43-50/53 S: 53-45-60-61		
028-007-00-4	disolfuro di trinichel		234-829-6	12035-72-2	Carc. Cat. 1; R49 R43 N; R51-53	T; N R: 49-43-51/53 S: 53-45-61		
028-008-00-X	diidrossido di nichel		235-008-5	12054-48-7	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R20/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-40-43-50/53 S: (2-)22-36-60-61		
034-001-00-2	selenio		231-957-4	7782-49-2	T; R23/25 R33 R53	T R: 23/25-33-53 S: (1/2)20/21-28-45-61		
048-010-00-4	solfuro di cadmio		215-147-8	1306-23-6	Carc. Cat. 3; R40 T; R48/23/25 Xn; R22 R53	T R: 22-40-48/23/25-53 S: (1/2)22-36/37-45-61	C ≥ 10 %; T; R22-40-48/23/25 1 % ≤ C < 10 %; Xn; R40-48/20/22 0,1 % ≤ C < 1 %; Xn; R48/20/22	1
050-003-00-6	fentin-acetato (ISO) acetato di trifenilstagno		212-984-0	900-95-8	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 3; R63 T+; R26 T; R24/25-48/23 Xi; R37/38-41 N; R50-53	T+; N R: 24/25-26-37/38-40-41-48/23-50/53-63 S: (1/2)26-28-36/37/39-45-60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
050-004-00-1	fentin-idrossido (ISO) idrossido di trifemilstagno		200-990-6	76-87-9	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 3; R63 T+; R26 T; R24/25-48/23 Xi; R37/38-41 N; R50-53	T+; N R: 24/25-26-37/38-40-41-48/23-50/53-63 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-60-61		
050-013-00-0	composti di stagno triotile esclusi quelli espressamente indicati in questo allegato	A	—	—	Xi; R36/37/38 R53	Xi R: 36/37/38-53 S: (2-)61	C ≥ 1 %; Xi; R36/37/38	1
078-001-00-0	tetracloroplatinati, esclusi quelli espressamente indicati in questo allegato	A	—	—	T; R25 Xi; R41 R42/43	T R: 25-41-42/43 S: (2-)22-26-36/37/39-45		
078-005-00-2	esocloroplatinati esclusi quelli espressamente indicati in questo allegato	A	—	—	T; R25 Xi; R41 R42/43	T R: 25-41-42/43 S: (1/2-)22-26-36/37/39-45		
081-001-00-3	tallio		231-138-1	7440-28-0	T+; R26/28 R33 R53	T+ R: 26/28-33-53 S: (1/2-)13-28-45-61		
092-001-00-8	uranio		231-170-6	7440-61-1	T+; R26/28 R33 R53	T+ R: 26/28-33-53 S: (1/2-)20/21-45-61		
601-004-01-8	butano [1] e isobutano [2] (contenente ≥ 0,1 % butadiene (203-450-8))	C S	203-448-7 [1] 200-857-2 [2]	106-97-8 [1] 75-28-5 [2]	F+; R12 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	F+; T R: 45-46-12 S: 53-45		
601-005-00-6	dimetilpropano neopentano		207-343-7	463-82-1	F+; R12 N; R51-53	F+; N R: 12-51/53 S: (2-)9-16-33-61		
601-007-00-7	esano, miscela di isomeri (contenente < 5 % di n-esano (203-777-6))	C	—	—	F; R11 Xn; R65 Xi; R38 R67 N; R51-53	F; Xn; N R: 11-38-51/53-65-67 S: (2-)9-16-29-33-61-62		4 6

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
601-013-00-X	1,3-butadiene	D	203-450-8	106-99-0	F+; R12 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	F+; T R: 45-46-12 S: 53-45		
601-041-00-2	dibenzo[a,h]antracene		200-181-8	53-70-3	Carc. Cat. 2; R45 N; R50-53	T; N R: 45-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 0,01 %; T; R45	
602-027-00-9	tricloroetilene		201-167-4	79-01-6	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 R67 Xi; R36/38 R52-53	T R: 45-36/38-52/53-67 S: 53-45-61		6
602-037-00-3	α-clorotoluene cloruro di benzile	E	202-853-6	100-44-7	Carc. Cat. 2; R45 T; R23 Xn; R22-48/22 Xi; R37/38-41	T R: 45-22-23-37/38-41-48/22 S: 53-45		
602-073-00-X	1,4-diclorobut-2-ene	E	212-121-8	764-41-0	Carc. Cat. 2; R45 T+; R26 T; R24/25 C; R34 N; R50-53	T+; N R: 45-24/25-26-34-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %; T+; R45-24/25-26-34 10 % ≤ C < 25 %; T+; R45-21/22-26-34 7 % ≤ C < 10 %; T+; R45-21/22-26-36/37/38 5 % ≤ C < 7 %; T; R45-21/22-23-36/37/38 3 % ≤ C < 5 %; T; R45-21/22-23 1 % ≤ C < 3 %; T; R45-23 0,1 % ≤ C < 1 %; T; R45-20 0,01 % ≤ C < 0,1 %; T; R45	
602-076-00-6	2,3,4-triclorobut-1-ene		219-397-9	2431-50-7	Carc. Cat. 3; R40 T; R23 Xn; R22 Xi; R36/37/38 N; R50-53	T; N R: 22-23-36/37/38-40-50/53 S: (1/2-3)36/37-45-60-61	C ≥ 25 %; T; R22-23-36/37/38-40 20 % ≤ C < 25 %; Xn; R20-36/37/38-40 3 % ≤ C < 20 %; Xn; R20-40 0,1 % ≤ C < 3 %; Xn; R40	
602-084-00-X	1,1-dicloro-1-fluoroetano		404-080-1	1717-00-6	R52-53 N; R59	N R: 52/53-59 S: 59-61		
603-014-00-0	2-butoossietanolo etilenglicol-monobutilettere col		203-905-0	111-76-2	Xn; R20/21/22 Xi; R36/38	Xn R: 20/21/22-36/38 S: (2-3)36/37-46		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
603-024-00-5	1,4-diossano	D	204-661-8	123-91-1	F; R11-19 Carc. Cat. 3; R40 Xi; R36/37 R66	F; Xn R: 11-19-36/37-40-66 S: (2-)9-16-36/37-46		
603-038-00-1	1-allilossi-2,3-epossipropano allil-glicidil-etero		203-442-4	106-92-3	R10 Carc. Cat. 3; R40 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R20/22 Xi; R37/38-41 R43 R52-53	Xn R: 10-20/22-37/38-40-41-43-52/53-62-68 S: (2-)24/25-26-36/37/39-61		
603-039-00-7	1-butossi-2,3-epossipropano n-butil-glicidil-etero BGE		219-376-4	2426-08-6	R10 Carc. Cat. 3; R40 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20/22 Xi; R37 R43 R52-53	Xn R: 10-20/22-37-40-43-52/53-68 S: (2-)24/25-36/37-61		
603-044-00-4	dicofol (ISO) 2,2,2-tricloro-1,1-bis(4-clorofenil)etanolo		204-082-0	115-32-2	Xn; R21/22 Xi; R38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-38-43-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
603-046-00-5	ossido di bis (clorometile) bis (clorometil) etere	E	208-832-8	542-88-1	R10 Carc. Cat. 1; R45 T+; R26 T; R24 Xn; R22	T+ R: 45-10-22-24-26 S: 53-45	C ≥ 25 %: T+; R45-22-24-26 7 % ≤ C < 25 %: T+; R45-21-26 3 % ≤ C < 7 %: T; R45-21-23 1 % ≤ C < 3 %: T; R45-23 0,1 % ≤ C < 1 %: T; R45-20 0,001 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
603-049-00-1	chlorfenetol (ISO) 1,1-bis (4-clorofenil) etanolo		201-246-3	80-06-8	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)36-61		
603-055-00-4	ossido di propilene 1,2-epossipropano metilossirano	E	200-879-2	75-56-9	F+; R12 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Xn; R20/21/22 Xi; R36/37/38	F+; T R: 45-46-12-20/21/22-36/37/38 S: 53-45		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
603-065-00-9	1,3-bis(2,3-epossi)propano-benzene		202-987-5	101-90-6	Carc. Cat. 3; R40 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R21/22 Xi; R36/38 R43 R52-53	Xn R: 21/22-36/38-40-43-52/53-68 S: (2-)23-36/37-61		
603-067-00-X	1,2-epossi-3-fenossiopropano	E	204-557-2	122-60-1	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20 Xi; R37/38 R43 R52-53	T R: 45-20-37/38-43-52/53 S: 53-45-61		
603-085-00-8	bronopol (DCI) 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diolo		200-143-0	52-51-7	Xn; R21/22 Xi; R37/38-41 N; R50	Xn; N R: 21/22-37/38-41-50 S: (2-)26-37/39-61		
603-091-00-0	exo-1-metil-4-(1-metiletil)-7-ossabicyclo[2.2.1]eptan-2-ol		402-470-6	87172-89-2	Xn; R22 Xi; R41	Xn R: 22-41 S: (2-)26-39		
604-011-00-7	2,4-diclorofenolo		204-429-6	120-83-2	T; R24 Xn; R22 C; R34 N; R51-53	T; N R: 22-24-34-51/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
604-021-00-1	sodio 2-bifenilato 2-fenilfenolo, sale di sodio		205-055-6	132-27-4	Xn; R22 Xi; R37/38-41 N; R50	Xn; N R: 22-37/38-41-50 S: (2-)22-26-61		
604-038-00-4	4-cloro-3,5-dimetilfenolo [1] cloroxilenolo [2]		201-793-8 [1] 215-316-6 [2]	88-04-0 [1] 1321-23-9 [2]	Xn; R22 Xi; R36/38 R43	Xn R: 22-36/38-43 S: (2-)24-37		
605-008-00-3	acrilaldeide acroleina 2-propenale	D	203-453-4	107-02-8	F; R11 T+; R26 T; R24/25 C; R34 N; R50	F; T+; N R: 11-24/25-26-34-50 S: 23-26-28-36/37/39-45-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
605-009-00-9	crotonaldeide [1] 2-butenale [1] (E)-2-butenale [2] (E)-crotonaldeide [2]		224-030-0 [1] 204-047-1 [2]	4170-30-3 [1] 123-73-9 [2]	F; R11 Muta. Cat. 3; R68 T+; R26 T; R24/25 Xn; R48/22 Xi; R37/38-41 N; R50	F; T+; N R: 11-24/25-26-37/38-41-48/22-50-68 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-61		
607-004-00-7	acido tricloroacetico		200-927-2	76-03-9	C; R35 N; R50-53	C; N R: 35-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 10 %; C; R35 5 % ≤ C < 10 %; C; R34 1 % ≤ C < 5 %; Xi; R36/37/38	
607-005-00-2	TCA-sodio (ISO) tricloroacetato di sodio		211-479-2	650-51-1	Xi; R37 N; R50-53	Xi; N R: 37-50/53 S: (2-)46-60-61		
607-035-00-6	metacrilato di metile metil-metacrilato metil 2-metilprop-2-enoato	D	201-297-1	80-62-6	F; R11 Xi; R37/38 R43	F; Xi R: 11-37/38-43 S: (2-)24-37-46		
607-039-00-8	2,4-D (ISO) acido 2,4-diclorofenossiacetico		202-361-1	94-75-7	Xn; R22 Xi; R37-41 R43 R52-53	Xn R: 22-37-41-43-52/53 S: (2-)24/25-26-36/37/39-46-61		
607-040-00-3	sali del 2,4-D	A	—	—	Xn; R22 Xi; R41 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-43-51/53 S: (2-)24/25-26-36/37/39-46-61		
607-043-00-X	dicamba (ISO) acido 3,6-dicloro-2-metossi-benzoico acido 3,6-dicloro-o-anisico		217-635-6	1918-00-9	Xn; R22 Xi; R41 R52-53	Xn R: 22-41-52/53 S: (2-)26-61		
607-061-00-8	acido acrilico	D	201-177-9	79-10-7	R10 Xn; R20/21/22 C; R35 N; R50	C; N R: 10-20/21/22-35-50 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %; C; R20/21/22-35 10 % ≤ C < 25 %; C; R35 5 % ≤ C < 10 %; C; R34 1 % ≤ C < 5 %; Xi; R36/37/38	
607-083-00-8	acido 4-(2,4-diclorofenossi)butirrico		202-366-9	94-82-6	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)25-29-46-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
607-084-00-3	sali di 2,4-DB	A	—	—	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-)26-29-39-46-61		
607-088-00-5	acido metacrilico acido 2-metil propenoico	D	201-204-4	79-41-4	Xn; R21/22 C; R35	C R: 21/22-35 S: (1/2-)26-36/37/39-45	C ≥ 25 %; C; R21/22-35 10 % ≤ C < 25 %; C; R35 5 % ≤ C < 10 %; C; R34 1 % ≤ C < 5 %; Xi; R36/37/38	
607-133-00-9	monoalchil o monoaril o monoalchilaril esteri di acido acrilico esclusi quelli espressamente indicati in questo allegato	A	—	—	Xi; R36/37/38 N; R51-53	Xi; N R: 36/37/38-51/53 S: (2-)26-28-61	C ≥ 10 %; Xi; R36/37/38	
607-134-00-4	monoalchil o monoaril o monoalchilaril esteri di acido metacrilico esclusi quelli espressamente indicati in questo allegato	A	—	—	Xi; R36/37/38 R43 R52-53	Xi R: 36/37/38 S: (2-)26-28	C ≥ 10 %; Xi; R36/37/38	
607-288-00-2	(c-(3-(1-(3-(6-dicloro-5-cianopirimidin-5-il(metilammino)propil)-1,6-diidro-2-idrossi-4-metil-6-ossopiridilazo)-4-solfonato)fenilsolfamoi)talocianin-a,b,d-trisolfonato(6-))nicelato II di tetrasodio, dove a è 1 o 2 o 3 o 4, b è 8 o 9 o 10 o 11, c è 15 o 16 o 17 o 18, d è 22 o 23 o 24 o 25 e dove e ed f insieme sono 2 e 4 o 4 e 2 rispettivamente		410-160-7	148732-74-5	Xi; R36 R43 R52-53	Xi R: 36-43-52/53 S: (2-)22-26-36/37-61		
607-300-00-6	[2-(5-cloro-2,6-difluoropirimidin-4-ilammino)-5-(β-solfamoiil-c,d-solfonato)talocianin-a-il-K4,N29,N30,N31,N32-solfoni-lamino]benzoato(5-)]cuprato(II) di trisodio dove a=1,2,3 o 4 b=8,9,10 o 11 c=15,16,17 o 18 d=22,23,24 o 25		411-430-7	—	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)26-36/37/39		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
608-001-00-3	acetoneitrile		200-835-2	75-05-8	F; R11 Xn; R20/21/22 Xi; R36	F; Xn R: 11-20/21/22-36 S: (1/2-)16-36/37		
608-007-00-6	ioxymil (ISO) 4-idrossi-3,5-diiodobenzonitrile		216-881-1	1689-83-4	Repr. Cat. 3; R63 T; R25 Xn; R21 N; R50-53	T; N R: 21-25-50/53-63 S: (1/2-)36/37-45-60-61		
608-014-00-4	clorotalonil (ISO) tetracloroisofaltonitrile		217-588-1	1897-45-6	Carc. Cat. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 40-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
608-015-00-X	diclobenil (ISO) 2,6-diclorobenzonitrile		214-787-5	1194-65-6	Xn; R21 N; R51-53	Xn; N R: 21-51/53 S: (2-)36/37-61		
608-017-00-0	bromossimil ottanoato (ISO) ottanoato di 2,6-dibromo-4-cianofenile		216-885-3	1689-99-2	Repr. Cat. 3; R63 Xn; R21/22 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-50/53-63 S: (2-)36/37-60-61		
608-018-00-6	ioximil ottanoato (ISO) ottanoato di 4-ciano-2,6-diiodofenile		223-375-4	3861-47-0	Repr. Cat. 3; R63 Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53-63 S: (2-)36/37-60-61		
609-016-00-8	dinitrofenolo [1] 2,4(o 2,6)-dinitrofenolo [2]		247-096-2 [1] 275-732-9 [2]	2550-58-7 [1] 71629-74-8 [2]	T; R23/24/25 R33 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-33-50/53 S: (1/2-)28-37-45-60-61		
609-021-00-5	sale di sodio di DNOC [1] sale di potassio di DNOC [2]		219-007-7 [1] - [2]	2312-76-7 [1] 5787-96-2 [2]	T; R23/24/25 R33 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-33-50/53 S: (1/2-)13-45-60-61		
609-022-00-0	sale di ammonio di DNOC		221-037-0	2980-64-5	T+; R26/27/28 R33 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-33-50/53 S: (1/2-)13-28-45-60-61		
609-024-00-1	binapacril (ISO) 3-metilcrotonato di 2-sec-butil-4,6-dinitrofenole	E	207-612-9	485-31-4	Repr. Cat. 2; R61 Xn; R21/22 N; R50-53	T; N R: 61-21/22-50/53 S: 53-45-60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
609-026-00-2	sali ed esteri di dinoseb, esclusi quelli espressamente indicati in questo allegato	A E	—	—	R44 Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 T; R24/25 Xi; R36 N; R50-53	T; N R: 61-62-24/25-36-44-50/53 S: 53-45-60-61		
609-027-00-8	dinocron miscela di isomeri: metilcarbonato di 4-ottil-2,6-dinitrofenile, metilcarbonato di 6-ottil-2,4-dinitrofenile		—	63919-26-6	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
609-028-00-3	dinex 2-cicloesil-4,6-dinitro-fenolo		205-042-5	131-89-5	T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-50/53 S: (1/2-)13-45-60-61		
609-029-00-9	sali ed esteri di dinex	A	—	—	T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-50/53 S: (1/2-)13-45-60-61		
609-032-00-5	bromofenoxim (ISO) 3,5-dibromo-4-idrossibenzaldeide-O-(2,4-dinitrofenil)ossima		236-129-6	13181-17-4	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)25-60-61		
609-033-00-0	dinosam 6-(1-metilbutil)-2,4-dinitrofenolo		—	4097-36-3	T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-50/53 S: (1/2-)13-45-60-61		
609-034-00-6	sali ed esteri di dinosam	A	—	—	T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-50/53 S: (1/2-)13-45-60-61		
609-042-00-X	N-(1-etilpropil)-2,6-dinitro-3,4-xilidina		254-938-2	40487-42-1	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-29-37-60-61		
609-045-00-6	miscela di: carbonato di 4,6-dinitro-2-(3-ottil)fenile e metile e carbonato di 4,6-dinitro-2-(4-ottil)fenile e metile dinocron-6		—	8069-76-9	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
609-046-00-1	trifluralina (ISO) (contenente < 0,5 ppm NPDA)		216-428-8	1582-09-8	Xi; R36 R43 N; R50-53	Xi; N R: 36-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
609-053-00-X	idrazino-tri-nitrometano	E	414-850-9	—	E; R3 O; R8 Carc. Cat. 2; R45 T; R23/25 R43	E; T R: 45-3-8-23/25-43 S: 53-45		
611-003-00-7	fenamiosulf (ISO) 4-dimetilamminobenzidiazosol- fonato di sodio		205-419-4	140-56-7	T; R25 Xn; R21 R52-53	T R: 21-25-52/53 S: (1/2-)36/37-45-61		
612-023-00-9	fenilidrazina [1] cloruro di fenilidrazina [2] cloridrato di fenilidrazina [3] solfato di fenilidrazina (2:1) [4]	E	202-873-5 [1] 200-444-7 [2] 248-259-0 [3] 257-622-2 [4]	100-63-0 [1] 59-88-1 [2] 27140-08-5 [3] 52033-74-6 [4]	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 T; R23/24/25- 48/23/24/25- 48/23/24/25 Xi; R36/38 R43 N; R50	T; N R: 45-23/24/25-36/38-43- 48/23/24/25-50 S: 53-45-61		
612-024-00-4	m-toluidina 3-aminotoluene		203-583-1	108-44-1	T; R23/24/25 R33 N; R50	T; N R: 23/24/25-33-50 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
612-027-00-0	xilidine escluse quelle espressamente indicate in questo allegato	C	—	—	T; R23/24/25 R33 N; R51-53	T; N R: 23/24/25-33-51/53 S: (1/2-)28-36/37-45-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
612-077-00-3	dimetilnitrosamina N-nitrosodimetilamina	E	200-549-8	62-75-9	Carc. Cat. 2; R45 T+; R26 T; R25-48/25 N; R51-53	T+; N R: 45-25-26-48/25-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %; T+; R45-25-26-48/25 10 % ≤ C < 25 %; T+; R45-22-26-48/25 7 % ≤ C < 10 %; T+; R45-22-26-48/22 3 % ≤ C < 7 %; T; R45-22-23-48/22 1 % < C < 3 %; T; R45-23-48/22 0,1 % ≤ C < 1 %; T; R45-20 0,001 % ≤ C < 0,1 %; T; R45	
612-083-00-6	1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina	E	200-730-1	70-25-7	Carc. Cat. 2; R45 Xn; R20 Xi; R36/38 N; R51-53	T; N R: 45-20-36/38-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %; T+; R45-20-36/38 20 % < C < 25 %; T+; R45-36/38 0,01 % ≤ C < 20 %; T; R45	
612-088-00-3	simazina (ISO)		204-535-2	122-34-9	Carc. Cat. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 40-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61		
612-098-00-8	nitrosodipropilamina N-nitroso-N-propil-1-propanamina	E	210-698-0	621-64-7	Carc. Cat. 2; R45 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 45-22-51/53 S: 53-45-61	C > 25 %; T+; R45-22 0,001 % < C < 25 %; T; R45	
613-025-00-2	cinerina I 2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciclopropancarbossilato di 3-(but-2-enil)-2-metil-4-ossociclo-pent-2-enile		246-948-0	25402-06-6	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
613-026-00-8	cinerina II 3-ossoprop-1-enil)ciclopropancarbossilato di 3-(but-2-enil)-2-metil-4-ossociclo-pent-2-enile		204-454-2	121-20-0	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
613-033-00-6	2-metilaziridina propileneimina	E	200-878-7	75-55-8	F; R11 Carc. Cat. 2; R45 T+; R26/27/28 Xi; R41 N; R51-53	F; T+; N R: 45-11-26/27/28-41-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 10 %; T+; R45-26/27/28-41 7 % ≤ C < 10 %; T+; R45-26/27/28-36 5 % ≤ C < 7 %; T; R45-23/24/25-36 1 % ≤ C < 5 %; T; R45-23/24/25 0,1 % ≤ C < 1 %; T; R45-20/21/22 0,01 % ≤ C < 0,1 %; T; R45	

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
613-042-00-5	imazalil (ISO) 1-[2-(allilossi)-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1H-imidazolo		252-615-0	35554-44-0	Xn; R20/22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-41-50/53 S: (2-)26-39-60-61		
613-044-00-6	captan (ISO)		205-087-0	133-06-2	Carc. Cat. 3; R40 T; R23 Xi; R41 R43 N; R50	T; N R: 23-40-41-43-50 S: (1/2-)26-29-36/37/39-45-61		
613-045-00-1	folpet (ISO) N-(triclorometiltilio)ftalimide		205-088-6	133-07-3	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R20 Xi; R36 R43 N; R50	Xn; N R: 20-36-40-43-50 S: (2-)36/37-46-61		
613-068-00-7	atrazina (ISO) 2-cloro-4-etilamino-6-isopropilamino-1,3,5-triazina		217-617-8	1912-24-9	Xn; R48/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 43-48/22-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
613-070-00-8	propilentiourea		—	2122-19-2	Repr. Cat. 3; R63 Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53-63 S: (2-)36/37-46-61		
613-090-00-7	paraquat-dicloruro [1] paraquat-dimetilsolfato [2]		217-615-7 [1] 218-196-3 [2]	1910-42-5 [1] 2074-50-2 [2]	T+; R26 T; R24/25-48/25 Xi; R36/37/38 N; R50-53	T+; N R: 24/25-26-36/37/38-48/25-50/53 S: (1/2-)22-28-36/37/39-45-60-61		
613-116-00-7	tolilfluamide (ISO) dicloro-N-[(dimetilamino)solfonil]fluoro-N-(p-tolil)metansolfenamide		211-986-9	731-27-1	T; R23 Xn; R48/20 Xi; R36/37/38 R43 N; R50-53	T; N R: 23-36/37/38-43-48/20-50/53 S: (1/2-)24-26-37-38-45-60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
615-005-00-9	diisocianato di 4,4'-metilendifenile [1] diisocianato di 2,2'-metilendifenile [2] isocianato di o-(p-isocianatobenzil)fenile [3] metilendifenildisocianato [4] difenilmetan-4,4'-diisocianato (MDI) [1] difenilmetan-2,2'-diisocianato (MDI) [2] difenilmetan-2,4'-diisocianato (MDI) [3]	C	202-966-0 [1] 219-799-4 [2] 227-534-9 [3] 247-714-0 [4]	101-68-8 [1] 2536-05-2 [2] 5873-54-1 [3] 26447-40-5 [4]	Xn; R20 Xi; R36/37/38 R42/43	Xn R: 20-36/37/38-42/43 S: (1/2-)23-36/37-45	C ≥ 25 %: Xn; R20-36/37/38-42/43 5 % ≤ C < 25 %: Xn; R36/37/38-42/43 1 % ≤ C < 5 %: Xn; R42/43 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R42	2
616-003-00-0	acrilamide	D E	201-173-7	79-06-1	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 3; R62 T; R25-48/23/24/25 Xn; R20/21 Xi; R36/38 R43	T R: 45-46-20/21-25-36/38-43-48/23/24/25-62 S: 53-45		
616-004-00-6	allidoclor (ISO) N,N-diallilcloroacetamide		202-270-7	93-71-0	Xn; R21/22 Xi; R36/38 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-36/38-51/53 S: (2-)26-28-36/37/39-61		
616-007-00-2	difenamide (ISO) 2,2-difenil-N,N-dimetilacetamide		213-482-4	957-51-7	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)61		
616-008-00-8	propaclor (ISO) N-isopropil-N-fenil-2-cloroacetamide		217-638-2	1918-16-7	Xn; R22 Xi; R36 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-36-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
616-009-00-3	propanil (ISO) 3',4'-dicloropropionamide		211-914-6	709-98-8	Xn; R22 N; R50	Xn; N R: 22-50 S: (2-)22-61		
616-011-00-4	N,N-dimetilacetamide	E	204-826-4	127-19-5	Repr. Cat. 2; R61 Xn; R20/21	T R: 61-20/21 S: 53-45	C ≥ 25 %: T; R61-20/21 5 % ≤ C < 25 %: T; R61	

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
616-014-00-0	2-butanone ossima etilmetilchetossima		202-496-6	96-29-7	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R21 Xi; R41 R43	Xn R: 21-40-41-43 S: (2-)13-23-26-36/37/39		
616-015-00-6	alaclor (ISO) 2-cloro-2',6'-dietil-N- (metossimetil)acetanilide		240-110-8	15972-60-8	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-40-43-50/53 S: (2-)36/37/39-60-61		
616-017-00-7	cloridrato di cartap		239-309-2	15263-52-2	Xn; R21/22 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
616-018-00-2	N,N-diethyl- <i>m</i> -toluamide		205-149-7	134-62-3	Xn; R22 Xi; R36/38 R52-53	Xn R: 22-36/38-52/53 S: (2-)61		
616-020-00-3	tebutiuron (ISO) 1-(5- <i>terz</i> -butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)- 1,3-dimetilurea		251-793-7	34014-18-1	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)37-60-61		
616-021-00-9	tiazfluron (ISO) 1,3-dimetil-1-(5-trifluorometil- 1,3,4-tiadiazol-2-il)urea		246-901-4	25366-23-8	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
616-025-00-0	valinamide		402-840-7	20108-78-5	Repr. Cat. 3; R62 Xi; R36 R43	Xn R: 36-43-62 S: (2-)26-36/37		
650-013-00-6	amianto	E	— — — — — —	12001-28-4 132207-32-0 12172-73-5 77536-66-4 77536-68-6 77536-67-5 12001-29-5	Carc. Cat. 1; R45 T; R48/23	T R: 45-48/23 S: 53-45		

ALLEGATO IC

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
004-003-00-8	ossido di berillio	E	215-133-1	1304-56-9	Carc. Cat. 2; R49 T+; R26 T; R25-48/23 Xi; R36/37/38 R43	T+ R: 49-25-26-36/37/38-43-48/23 S: 53-45		
007-025-00-6	(4-idrazinofenil)-N-metilmetansolfonamide, cloridrato		406-090-1	81880-96-8	Muta. Cat. 3; R68 T; R25-48/25 R43 N; R50-53	T; N R: 25-43-48/25-68-50/53 S: (1/2)-22-36/37/39-45-60-61		
007-026-00-1	osso-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)ammino)carbonilacetoidrazide		413-230-5	122035-71-6	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2)-8-22-24-26-30-37/39		
007-027-00-7	1,6-bis(3,3-bis(1-metilpentilideno)propil)ureido)esano		420-190-2	—	Xn; R21/22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 21/22-34-43-50/53 S: (1/2)-7-26-36/37/39-45-60-61		
013-008-00-4	ioduro di di-n-ottilluminio		408-190-0	7585-14-0	R14 F; R17 C; R34 N; R50-53	F; C; N R: 14-17-34-50/53 S: (1/2)-6-16-26-36/37/39-43-45-60-61		
014-017-00-6	flusilazolo (ISO) bis(4-fluorofenil)(metil)(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)silano	E	—	85509-19-9	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 2; R61 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 61-22-40-51/53 S: 53-45-61		
014-018-00-1	ottametilciclotetrasilossano		209-136-7	556-67-2	Repr. Cat. 3; R62 R53	Xn R: 53-62 S: (2)-36/37-46-51-61		
014-019-00-7	Miscela di: 4-[[bis-(4-fluorofenil)metilsi- li]metil]-4H-1,2,4-triazolo; 1-[[bis- (4-fluorofenil)metilsi- li]metil]-1H-1,2,4-triazolo	E	403-250-2	—	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 2; R61 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 61-22-40-51/53 S: 53-45-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
014-020-00-2	bis(1,1-dimetil-2-propinilossi)dimetilsilano		414-960-7	53863-99-3	Xn; R20	Xn R: 20 S: (2)		
014-021-00-8	tris(isopropenilossi)fenil-silano		411-340-8	52301-18-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
014-022-00-3	Prodotto di reazione di: (2-idrossi-4-(3-propenossi)benzofenone e trietossisilano) con (prodotto di idrolisi di silice e metiltrietossi-silano)		401-530-9	—	E; R11 T; R39/23/24/25 Xn; R20/21/22	F; T R: 11-20/21/22-39/23/24/25 S: (1/2-)16-29-36/37-45		
014-023-00-9	α,ω -didrossipoli(es-5-en-1-ilmetilsilossano)		408-160-7	125613-45-8	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
014-024-00-4	1-((3-(3-cloro-4-fluorofenil)propil)dimetilsilanil)-4-etossibenzene		412-620-2	121626-74-2	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
014-025-00-X	4-[3-(dietossimetilsilil-propossi)-2,2,6,6-tetrametil]-piperidina		411-400-3	102089-33-8	Xn; R22-48/21 Xi; R38-41 R52-53	Xn R: 22-38-41-48/21-52/53 S: (2-)26-36/37/39-61		
015-168-00-0	fostiazato (ISO) (RS)-S-sec-butil-O-etil-2-osso-1,3-tiazolidin-3-ilfosfonioato		—	98886-44-3	T; R23/25-39 Xn; R21 Xi; R41 R43 N; R50-53	T; N R: 21-23/25-39-41-43-50/53 S: (1/2-)53-45-25-26-39-60-61		
015-169-00-6	tetrafluoroborato di tributiltetradecilfosfio		413-520-1	—	Xn; R22-48/22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-43-48/22-50/53 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-60-61		
015-170-00-1	Miscela di: ottilfosfato di di-(1-ottano-N,N,N-trimetilammonio); di-ottilfosfato di 1-ottano-N,N,N-trimetilammonio; ottilfosfato di 1-ottano-N,N,N-trimetilammonio		407-490-9	—	Xn; R21/22 C; R34	C R: 21/22-34 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
015-171-00-7	fosforioato di O,O,O-tris(2(o4)-C ₉ ,10-isoalchilfenile)		406-940-1	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
015-172-00-2	Miscela di: mono(di-(4-metilpent-2-ossi)fosforotoniisopropil)fosfato di bis(isotridecilammonio); bis(di-(4-metilpent-2-ossi)fosforotoniisopropil)fosfato di isotridecilammonio		406-240-6	—	R10 C; R34 N; R51-53	C; N R: 10-34-51/53 S: (1/2)-23-26-28-36/37/39-45-61		
015-173-00-8	[2-(1,1-dimetiletil)-6-metossipirimidin-4-il]etilfosforotioato di metile		414-080-3	117291-73-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2)-23-36-60-61		
015-174-00-3	1-cloro-N,N-dietil-1,1-difenil-1-(fenilmetil)fosforammina		411-370-1	82857-68-9	T; R25 Xi; R41 N; R51-53	T; N R: 25-41-51/53 S: (1/2)-26-37/39-41-45-61		
015-175-00-9	acetato di <i>terz</i> -butil (trifenilfosforanilidene)		412-880-7	35000-38-5	T; R25 Xn; R48/22 Xi; R36 R43 N; R51-53	T; N R: 25-36-43-48/22-51/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-61		
015-176-00-4	P,P',P'-tetrachis-(<i>o</i> -metossifenil)propan-1,3-diosfina		413-430-2	116163-96-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
015-177-00-X	acido ((4-fenilbutil)idrossifosforil)acetico		412-170-7	83623-61-4	Xn; R48/22 Xi; R41 R43	Xn R: 41-43-48/22 S: (2)-22-26-36/37/39		
015-178-00-5	(-)-(1R, 2S)-(1,2-epossipropil)fosfonato di (R)- α -fenilettilammonio monoidrato		418-570-8	25383-07-7	Repr. Cat. 3; R62 N; R51-53	Xn; N R: 62-51/53 S: (2)-22-36/37-61		
015-179-00-0	Prodotto di condensazione UVCB di: cloruro di tetrachis-idrossimetilfosfonio, urea e C ₁₆₋₁₈ sego-alchilammina idrogenata distillata		422-720-8	166242-53-1	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R22-48/22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-43-48/22-68-50/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-60-61		
016-063-00-2	disolfito di disodio sodio metabisolfito		231-673-0	7681-57-4	Xn; R22 Xi; R41 R31	Xn R: 22-31-41 S: (2)-26-39-46		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
016-072-00-1	3-ammino-4-idrossi-N-(2-metossietil)-benzensolfonammide		411-520-6	112195-27-4	Xi; R41 R43 N; R51-53	Xi; N R: 41-43-51/53 S: (2-)24-26-37/39-61		
016-073-00-7	tetrachis(fenilmetil)tioprossidi(carbotioammide)		404-310-0	10591-85-2	R53	R: 53 S: 61		
016-074-00-2	6-fluoro-2-metil-3-(4-metilbencil)indene		405-410-7	—	Xi; R38-41 R43 N; R51-53	Xi; N R: 38-41-43-51/53 S: (2-)26-36/37/39-61		
016-075-00-8	2,2'-dialil-4,4'-solfonidifenolo		411-570-9	41481-66-7	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
016-076-00-3	2,3-bis((2-mercapto-etil)io)-1-propantio		411-290-7	131538-00-6	Xn; R22-48/22 N; R50-53	Xn; N R: 22-48/22-50/53 S: (2-)23-24/25-36-60-61		
016-077-00-9	2-cloro-p-toluensolfocloruro		412-890-1	42413-03-6	C; R34 R43 R52-53	C R: 34-43-52/53 S: (1/2-)23-26-36/37/39-45-61		
016-078-00-4	4-metil-N,N-bis(2-(((4-metilfenil)solfomil)ammino)etil)-benzensolfonammide		413-300-5	56187-04-3	R53	R: 53 S: 61		
016-079-00-X	N,N-bis(2-(p-toluensolfonilossi)etil)-p-toluensolfonammide		412-920-3	16695-22-0	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
016-080-00-5	2-anilino-5-(2-nitro-4-(N-fenilsolfamoil)anilino)benzensolfonato di sodio		412-320-1	31361-99-6	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
016-081-00-0	N-etossicarbonil-N-(p-tolisolfoni)azamide di esadroclopenta[<i>c</i>]pirrol-1-(1H)-ammonio		418-350-1	—	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R22 Xi; R36 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-36-43-68-51/53 S: (2-)26-36/37-61		
016-082-00-6	etossisulfuron 1-(4,6-dimetossipirimidin-2-il)-3-(2-etossifenossisulfoni)urea		—	126801-58-9	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
016-083-00-1	acibenzolar-S-metile Acido benzo[1,2,3]tiadiazol-7-carbotioico S-metil estere		420-050-0	135158-54-2	Xi; R36/37/38 R43 N; R50-53	Xi; N R: 36/37/38-43-50/53 S: (2-)24/25-37-46-59-60-61		
016-084-00-7	proslufuron 1-(4-metossi-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-3-[2-(3,3,3-trifluoropropil)fenilsolfonil]urea		—	94125-34-5	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
016-085-00-2	flazasulfuron 1-(4,6-dimetossipirimidin-2-il)-3-(3-trifluorometil-2-piridilsolfonil)urea		—	104040-78-0	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
022-003-00-6	bis(η ⁵ -ciclopentadienil)-bis(2,6-difluoro-3-[pirolo-1-il]-fenil)titanio		412-000-1	125051-32-3	F; R11 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R48/22 N; R51-53	F; Xn; N R: 11-48/22-62-51/53 S: (2-)7-22-33-36/37-61		
024-018-00-3	Cromato di sodio sodio cromato	E	231-889-5	7775-11-3	Carc. Cat. 2; R49 Muta. Cat. 2; R46 T+; R26 T; R25 Xn; R21 Xi; R37/38-41 R43 N; R50-53	T+; N R: 49-46-21-25-26-37/38-41-43-50/53 S: 53-45-60-61	C >= 7 %; T+; R49-46-21-25-26-37/38-41-43 0,5 % ≤ C < 7 %; T; R49-46-43 0,1 % ≤ C < 0,5 %; T; R49-46	3
025-004-00-X	bis(N,N',N''-trimetil-1,4,7-triazaciclonoano)-triosso-dimanganese (IV) di(esalfluorofosfato) monoidrato		411-760-1	116633-53-5	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
026-001-00-6	esalfluoroantimonato di (η-cumene)-(η-ciclopentadienile) di ferro(II)		407-840-0	100011-37-8	Xn; R22 Xi; R41 R52-53	Xn R: 22-41-52/53 S: (2-)22-26-39-61		
026-002-00-1	trifluorometano-solfonato di (η-cumene)-(η-ciclopentadienile)ferro(II)		407-880-9	117549-13-0	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)26-61		
029-009-00-7	complesso di rame di falocianin-N-[3-(diethylammino)propil]solfonammide		413-650-9	93971-95-0	R52-53	R: 52/53 S: 61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
029-010-00-3	Miscela di composti da (dodecacahis(p-tolilito)ftalocianinato)rame(II) a (esadecacahis(p-tolilito)ftalocianinato)rame(II)		407-700-9	101408-30-4	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
029-011-00-9	Complesso di rame di [29H,31H-ftalocianinato-(2-)-N29,N30,N31,N32]-(3-(N-metil-N-(2-idrossietil)ammino)propil)ammino)solfonil-solfonato di sodio		412-730-0	150522-10-4	C; R34	C R: 34 S: (1/2-)22-26-36/37/39-45		
033-007-00-2	terz-butilarisina		423-320-6	4262-43-5	F; R17 T+; R26	F; T+ R: 17-26 S: (1/2-)9-28-36/37-43-45		
035-004-00-1	perbromuro di 2-idrossietilammonio		407-440-6	—	O; R8 Xn; R22 C; R35 R43 N; R50	O; C; N R: 8-22-35-43-50 S: (1/2-)3/7-14-26-36/37/39-45-60-61		
042-004-00-5	Prodotto di reazione di ammoniomolibdato e C12-C24-alchilamina dietossilata (1:5-1:3)		412-780-3	—	Xi; R38 R43 N; R51-53	Xi; N R: 38-43-51/53 S: 24/25-37-61		
050-020-00-9	triottilstannano		413-320-4	869-59-0	T; R48/25 Xi; R38 R53	T R: 38-48/25-53 S: (1/2-)23-36/37-45-61		
072-001-00-4	tetra-n-butossido di afnio		411-740-2	22411-22-9	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)24/25-26-37/39		
074-001-00-X	diidrogeno-dodecawolframato di esasodio		412-770-9	12141-67-2	Xn; R22 Xi; R41 R52-53	Xn R: 22-41-52/53 S: (2-)22-26-39-61		
074-002-00-5	Prodotti di reazione di esacloruro di tungsteno con 2-metilpropan-2-olo, nonilfenolo e pentan-2,4-dione		408-250-6	—	F; R11 Xn; R20 C; R34 R43 N; R50-53	F; C; N R: 11-20-34-43-50/53 S: (1/2-)16-26-29-33-36/37/39-45-60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
601-052-00-2	naftalene		202-049-5	91-20-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
601-053-00-8	nonifenolo [1] 4-nonifenolo, ramificato [2]		246-672-0 [1] 284-325-5 [2]	25154-52-3 [1] 84852-15-3 [2]	Xn; R22 C; R34 N; R50-53	C; N R: 22-34-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
601-054-00-3	Miscela di isomeri di: dibenzilbenzene; dibenzil(metil)benzene; dibenzil(dimetil)benzene; dibenzil(trimetil)benzene		405-570-8	—	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
601-055-00-9	Miscela di isomeri di: mono-(2-tetradecil)naftaleni; bis-(2-tetradecil)naftaleni; tri-(2-tetradecil)naftaleni		410-190-0	132983-41-6	Xi; R36 R53	Xi R: 36-53 S: (2-)26-61		
602-085-00-5	2-bromopropano	E	200-855-1	75-26-3	F; R11 Repr. Cat. 1; R60 Xn; R48/20 R66	F; T R: 60-11-48/20-66 S: 16-53-45		
602-086-00-0	trifluoroiodometano		219-014-5	2314-97-8	Muta. Cat. 3; R68	Xn R: 68 S: (2-)36/37		
602-087-00-6	1,2,4-triclorobenzene		204-428-0	120-82-1	Xn; R22 Xi; R38 N; R50-53	Xn; N R: 22-38-50/53 S: (2-)23-37/39-60-61		
602-088-00-1	2,3-dibromopropan-1-olo	E	202-480-9	96-13-9	Carc. Cat. 2; R45 Repr. Cat. 3; R62 T; R24 Xn; R20/22 R52-53	T R: 45-20/22-24-52/53-62 S: 53-45-61		
602-089-00-7	4-bromo-2-clorofluorobenzene		405-580-2	60811-21-4	Xn; R22 Xi; R38 N; R50-53	Xn; N R: 22-38-50/53 S: (2-)26-36/37-60-61		
602-090-00-2	1-allil-3-cloro-4-fluorobenzene		406-630-6	121626-73-1	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)23-37-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
602-091-00-8	1,3-dicloro-4-fluorobenzene		406-160-1	1435-48-9	Xn; R22-48/20/22 Xi; R38 N; R51-53	Xn; N R: 22-38-48/20/22-51/53 S: (2-)36/37-61		
602-092-00-3	1-bromo-3,4,5-trifluorobenzene		418-480-9	138526-69-9	R10 Carc. Cat. 3; R40 Xi; R38-41 N; R51-53	Xn; N R: 10-38-40-41-51/53 S: (2-)23-26-36/37/39-61		
603-104-00-X	fenarimol (ISO) alcol 2,4-dicloro- α -(pirimidin-5- il)benzidrilico		262-095-7	60168-88-9	Repr. Cat. 3; R62-63 R64 N; R51-53	Xn; N R: 51/53-62-63-64 S: (2-)36/37-61		
603-105-00-5	furano	E	203-727-3	110-00-9	F+; R12 R19 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20/22-48/22 Xi; R38 R52-53	F+; T R: 45-12-19-20/22-38-48/ 22-52/53 S: 53-45-61		
603-139-00-0	2-metossietil etere bis(2-metossietil) etere dietilenglicol dimetil etere		203-924-4	111-96-6	R10 R19 Repr. Cat. 2; R60-61	T R: 60-61-10-19 S: 53-45		
603-140-00-6	2,2'-ossidietanolo diutilen glicole 2-idrossietil etere		203-872-2	111-46-6	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)46		
603-141-00-1	Miscela di: dodecilossi-1-metil-1-[ossi- poli-(2-idrossimetil-etanossi)]pentadecano; dodecilossi-1-metil-1-[ossi-poli-(2-idrossi- metil-etanossi)]eptadecano		413-780-6	—	R52-53	R: 52/53 S: 61		
603-142-00-7	2-(2-(2-idrossietossi)-etil)-2-aza- bicyclo[2.2.1]eptano		407-360-1	116230-20-7	Xn; R21/22-48/20 Xi; R38-41	Xn R: 21/22-38-41-48/20 S: (2-)26-36/37/39		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
603-143-00-2	2,3-epossipropan-1-olo	E	404-660-4	57044-25-4	E; R2 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 2; R60 T; R23 Xn; R21/22 C; R34	E; T R: 45-60-2-21/22-23-34 S: 53-45		
603-144-00-8	Miscela di: 2,6,9-trimetil-2,5,9-ciclododecatrien-1-olo; 6,9-dimetil-2-metilen-5,9-ciclododecadien-1-olo		413-530-6	111850-00-1	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
603-145-00-3	2-isopropil-2-(1-metilbutil)-1,3-dimetossi-propano		406-970-5	129228-11-1	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)36/37-61		
603-146-00-9	2-[(2-[2-(dimetilammino)etossi]etil)metilammino]etanolo		406-080-7	83016-70-0	Xn; R22 C; R34 R52-53	C R: 22-34-52/53 S: (1/2-)23-26-36/37/39-45-61		
603-147-00-4	(-)-trans-4-(4'-fluorofenil)-3-idrossimetil-N-metilpiperidina		406-030-4	105812-81-5	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-)22-24-26-37/39-61		
603-148-00-X	1,4-bis[(vinilossi)metil]cicloesano		413-370-7	17351-75-6	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
603-149-00-5	Miscela di diastereoisomeri di 1-(1-idrossietil)-4-(1-metil)l)cicloesano		407-640-3	63767-86-2	Xi; R36/38 N; R51-53	Xi; N R: 36/38-51/53 S: (2-)26-37-61		
603-150-00-0	(+/-) trans-3,3-dimetil-5-(2,2,3-trimetilciclopent-3-en-1-il)-pent-4-en-2-olo		411-580-3	107898-54-4	Xi; R38 N; R50-53	Xi; N R: 38-50/53 S: (2-)24/25-37-60-61		
603-151-00-6	(+/-)-2-(2,4-diclorofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-olo		413-570-4	-	R52-53	R: 52/53 S: 61		
603-152-00-1	2-(4-terz-butilfenil)etanolo		410-020-5	5406-86-0	Repr. Cat. 3; R62 Xn; R48/22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 41-48/22-62-51/53 S: (2-)26-36/37/39-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
603-153-00-7	3-((2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)ammino)propan-1,2-diolo		410-010-0	104333-00-8	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)22-61		
603-154-00-2	1-[(2-terz-butil)cicloossilossil]-2-butanolo		412-300-2	139504-68-0	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
603-155-00-8	Prodotti di reazione di 2-(4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazin-2-il)-5-idrossifenolo con ((C ₁₀₋₁₆ , ricco in C ₁₂₋₁₃ alchilossi)metil)ossirano		410-560-1	—	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
603-156-00-3	2-(2,4-diclorofenil)-2-(2-propenil)ossirano		411-210-0	89544-48-9	Xi; R38 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
603-157-00-9	6,9-bis(esadecilossimetil)-4,7-diossiononan-1,2,9-triolo		411-450-6	143747-72-2	R53	R: 53 S: 61		
603-158-00-4	Miscela di 4 diastereoisomeri di 2,7-dimetil-10-(1-metiletil)-1-ossaspirol[4.5]deca-3,6-diene		412-460-3	—	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)37-61		
603-159-00-X	2-ciclododecil-1-propanolo		411-410-8	118562-73-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
603-160-00-5	1,2-dietossipropano		412-180-1	10221-57-5	F; R11 R19	F R: 11-19 S: (2-)9-16-24-33		
603-161-00-0	1,3-dietossipropano		413-140-6	3459-83-4	R10	R: 10 S: (2-)9-24		
603-162-00-6	α[2-[[[(2-idrossietil)metilammino]acetil]ammino]propil]-γ-(nonilfenossi)poli[osso(metil-1,2-etandil)]		413-420-8	144736-29-8	C; R34 R43 N; R51-53	C; N R: 34-43-51/53 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-61		
603-163-00-1	2-fenil-1,3-propandiolo		411-810-2	1570-95-2	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
603-164-00-7	2-butil-4-cloro-4,5-diidro-5-idrossimetil-1-[2-(2-trifenilmetil-1,2,3,4-2H-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenol-4-metil]-1H-imidazolo		412-420-5	133909-99-6	R53	R: 53 S: 61		
603-165-00-2	Miscela di: 4-allil-2,6-bis(2,3-epossipropil)fenolo; 4-allil-6-[3-[6-[3-(4-allil-2,6-bis(2,3-epossipropil)fenossi)-2-idrossipropil]-4-allil-2-(2,3-epossipropil)fenossi]-2-idrossipropil]fenossi]-2-idrossipropil]fenossi]-2-idrossipropil]fenolo; 4-allil-6-[3-(4-allil-2,6-bis(2,3-epossipropil)fenossi)-2-idrossipropil]-2-(2,3-epossipropil)fenolo; 4-allil-6-[3-[6-[3-(4-allil-2,6-bis(2,3-epossipropil)fenossi)-2-idrossipropil]-4-allil-2-(2,3-epossipropil)fenossi]-2-idrossipropil]-2-(2,3-epossipropil)fenolo]		417-470-1	—	Muta. Cat. 3; R68 R43	Xn R: 43-68 S: (2-)/36/37		
603-166-00-8	(R)-1-cloro-2,3-epossipropano		424-280-2	51594-55-9	R10 Carc. Cat. 2; R45 T: R23/24/25 C: R34 R43	T R: 45-10-23/24/25-34-43 S: 53-45		
604-012-00-2	4-cloro- <i>o</i> -cresolo 4-cloro-2-metilfenolo		216-381-3	1570-64-5	T; R23 C: R35 N; R50	T; C; N R: 23-35-50 S: (1/2-)/26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %; T; C; R23-35 10 % ≤ C < 25 %; C; R20-35 5 % ≤ C < 10 %; C; R20-34 3 % ≤ C < 5 %; Xn; R20-36/37/38 1 % ≤ C < 3 %; Xi; R36/37/38	
604-056-00-2	2-(2-idrossi-3,5-dinitroanilino)etanolo		412-520-9	99610-72-7	F; R11 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R22	F; Xn R: 11-22-62 S: (2-)/22-33-36/37		
604-057-00-8	Miscela di: isomeri di 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-(n)-dodecifenolo; isomeri di 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-(n)-tetra-cosifenolo; isomeri di 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-5,6-didodecil-fenolo. n=5 or 6		401-680-5	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
604-058-00-3	1,2-bis(3-metilfenossi)etano		402-730-9	54914-85-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
604-059-00-9	2-n-esadecilidrochinone		406-400-5	—	Xn; R48/22 Xi; R38 R43 R53	Xn R: 38-43-48/22-53 S: (2-)22-36/37-61		
604-060-00-4	9,9-bis(4-idrossifenil)fluorene		406-950-6	3236-71-3	Xi; R36-38 N; R50-53	Xi; N R: 36/38-50/53 S: (2-)26-37-60-61		
604-061-00-X	Miscela di: 2-cloro-5-sec-tetradecilidrocilioni dove sec-tetradecil = 1-metiltridecil; 1-etildodecil; 1-propilundecil; 1-butildecil; 1-pentilnonil; 1-esilottil		407-740-7	—	Xi; R38 R43 R52-53	Xi R: 38-43-52/53 S: (2-)24-37-61		
604-062-00-5	2,4-dimetil-6-(1-metil-pentadecil)-fenolo		411-220-5	—	Xi; R38 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
604-063-00-0	5,6-diidrossi-indolo		412-130-9	3131-52-0	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-)22-26-36/37/39-61		
604-064-00-6	2-(4,6-difenil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((esilossi)-fenolo		411-380-6	147315-50-2	R53	R: 53 S: 61		
605-028-00-2	b-metil-3-(1-metiletil)-benzenpropanale		412-050-4	125109-85-5	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
605-029-00-8	2-cicloesil propanale		412-270-0	2109-22-0	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
605-030-00-3	1-(p-metossifenil)-acetaldeide ossima		411-510-1	3353-51-3	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
606-053-00-1	flurtamone (ISO) (RS)-5-metilamino-2-fenil-4-(α,α -trifluoro- <i>m</i> -tolil)furan-3(2H)-one		—	96525-23-4	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-054-00-7	isoxaftulolo (ISO) 5-ciclopropil-1,2-ossazol-4-il α,α -trifluoro-2-mesil- <i>p</i> -tolil chetone		—	141112-29-0	Repr. Cat. 3; R63 N; R50-53	Xn; N R: 50/53-63 S: (2-)36/37-60-61		
606-055-00-2	1-(2,3-diidro-1,3,3,6-tetrametil-1-(1-metiletil)-1H-inden-5-il)-etanone		411-180-9	92836-10-7	Xn; R22-48/22 N; R51-53	Xn; N R: 22-48/22-51/53 S: (2-)24-36-61		
606-056-00-8	4-cloro-3',4'-dimetossibenzofenone		404-610-1	116412-83-0	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-057-00-3	4-propilcicloesano		406-810-4	40649-36-3	Xi; R38 R52-53	Xi R: 38-52/53 S: (2-)25-37-61		
606-058-00-9	4'-fluoro-2,2-dimetossiacetofenone		407-500-1	21983-80-2	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)24-37-61		
606-059-00-4	2,4-difluoro- α -(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetofenone cloridrato		412-390-3	86386-75-6	Xn; R22 Xi; R41 R43	Xn R: 22-41-43 S: (2-)22-26-36/37/39		
606-060-00-X	Miscela di: <i>trans</i> -2,4-dimetil-2-(5,6,7,8-tetraidro-5,8,8-tetrametil-naftalen-2-il)-1,3-diossolano; <i>cis</i> -2,4-dimetil-2-(5,6,7,8-tetraidro-5,8,8-tetrametil-naftalen-2-il)-1,3-diossolano		412-950-7	—	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-061-00-5	(3-clorofenil)-(4-metossi-3-nitrofenil)metanone		423-290-4	66938-41-8	Muta. Cat. 3; R68 N; R50-53	Xn; N R: 68-50/53 S: (2-)22-36/37-60-61		
607-232-00-7	pyridate (ISO) tiocarbonato di O-(6-cloro-3-fenilpiridazin-4-ile) e S-ottile		259-686-7	55512-33-9	Xi; R38 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
607-246-00-3	metacrilato di allile		202-473-0	96-05-9	R10 T; R23 Xn; R21/22 N; R50	T; N R: 10-21/22-23-50 S: (1/2)36/37-45-61		
607-304-00-8	fluzifop-butile (ISO) (RS)-2-[4-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]ossi]fenossi]propionato di butile		274-125-6	69806-50-4	Repr. Cat. 2; R61 N; R50-53	T; N R: 61-50/53 S: 53-45-60-61		
607-305-00-3	fluzifop-P-butile (ISO) acido (R)-2-[4-(5-trifluorometil-2-piridilossi)fenossi] propionico		—	79241-46-6	Repr. Cat. 3; R63 N; R50-53	Xn; N R: 50/53-63 S: (2-)29-36/37-46-60-61		
607-306-00-9	chlozolinato (ISO) (RS)-3-(3,5-diclorofenil)-5-metil-2,4-diosso-ossazolidin-5-carbossilato di etile		282-714-4	84332-86-5	Carc. Cat. 3; R40 N; R51-53	Xn; N R: 40-51/53 S: (2-)36/37-61		
607-307-00-4	vinclozolin (ISO) N-3,5-diclorofenil-5-metil-5-vinil-1,3-ossazolidin-2,4-dione		256-599-6	50471-44-8	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 2; R60-61 R43 N; R51-53	T; N R: 60-61-40-43-51/53 S: 53-45-61		
607-308-00-X	esteri del 2,4-D	A	—	—	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)26-29-36/37-46-60-61		
607-309-00-5	carfentrazone-etile (ISO) etil (RS)-2-cloro-3-[2-cloro-4-fluoro-5-[4-difluorometil-4,5-diidro-3-metil-5-osso-1H-1,2,4-triazol-1-il]fenil]propionato		—	128639-02-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-310-00-0	kresoxim-metile (ISO) metil (E)-2-metossimino-[2-(o-tolilossi)metil]fenil]acetato		—	143390-89-0	Carc. Cat. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 40-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
607-311-00-6	benazolin-etile 4-cloro-2-osso-2H-benzotiazol-3-acetato di etile		246-591-0	25059-80-7	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
607-312-00-1	acido metossiacetico	E	210-894-6	625-45-6	Repr. Cat. 2; R60-61 Xn; R22 C; R34	T R: 60-61-22-34 S: 53-45	C ≥ 25 %; T; R60-61-22-34 10 % ≤ C < 25 %; T; R60-61-34 5 % ≤ C < 10 %; T; R60-61-36/37/38 0,5 % ≤ C < 5 %; T; R60-61	
607-313-00-7	cloruro di neodecanoile		254-875-0	40292-82-8	T+; R26 Xn; R22 C; R34	T+ R: 22-26-34 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45	C ≥ 25 %; T+; R22-26-34 10 % ≤ C < 25 %; T+; R26-34 7 % ≤ C < 10 %; T+; R26-36/37/38 5 % ≤ C < 7 %; T; R23-36/37/38 1 % ≤ C < 5 %; T; R23 0,1 % ≤ C < 1 %; Xn; R20	
607-314-00-2	etofumesato (ISO) (+)-2-etossi-2,3-diidro-3,3-dimetilbenzofuran-5-il metansolfonato		247-525-3	26225-79-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-315-00-8	glyfosato (ISO)		213-997-4	1071-83-6	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		
607-316-00-3	glyfosato-trimesio glicosato-trimetilsolfonio		-	81591-81-3	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)36/37-46-61		
607-317-00-9	fralato di bis(2-etilestire) DEHP		204-211-0	117-81-7	Repr. Cat. 2; R60-61	T R: 60-61 S: 53-45		
607-318-00-4	fralato di dibutile DBP		201-557-4	84-74-2	Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 N; R50	T; N R: 61-50-62 S: 53-45-61		
607-319-00-X	deltametrina (ISO) S)-α-ciano-3-fenossibenilil (1R, 3R)- 3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropancarbossilato		258-256-6	52918-63-5	T; R23/25 N; R50-53	T; N R: 23/25-50/53 S: (1/2-)24-28-36/37/39-38- 45-60-61		
607-320-00-5	bis[4-(eteniossi)butil] 1,3-benzendicarbossilato		413-930-0	130066-57-8	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
607-321-00-0	(S)-2-cloropropionato di metile		412-470-8	73246-45-4	R10 Xn; R48/22 Xi; R36	Xn R: 10-36-48/22 S: (2-)23-26-36		
607-322-00-6	acido 4-(4,4-dimetil-3-osso-pirazolidin-1-il)-benzoico		413-120-7	107144-30-9	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)22-61		
607-323-00-1	2-(1-(2-idrossi-3,5-di- <i>terz</i> -pentil-fenil)etil)-4,6-di- <i>terz</i> -pentilfenil acrilato		413-850-6	123968-25-2	R53	R: 53 S: 61		
607-324-00-7	Miscela di: acido N,N-di(C14-C18)alchile idrogenato/ftalamico; alchil(C14-C18)amina diidrogenata (26 %)		413-800-3	—	R53	R: 53 S: 61		
607-325-00-2	acido (S)-2-cloropropionico		411-150-5	29617-66-1	Xn; R21/22 C; R35	C R: 21/22-35 S: (1/2-)23-26-28-36/37/39-45		
607-326-00-8	Miscela di: 2-(α -2,4,6-trimetilnon-2-enil)succinato di isobutile e di idrogeno; 2-(β -2,4,6-trimetilnon-2-enil)succinato di isobutile e di idrogeno		410-720-0	141847-13-4	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		
607-327-00-3	diacetato di 2-(2-iodoetil)-1,3-propan-diolo		411-780-0	127047-77-2	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)36-61		
607-328-00-9	4-bromometil-3-metossibenzoato di metile		410-310-1	70264-94-7	Xi; R38-41 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-43-50/53 S: (2-)26-36/37/39-60-61		
607-329-00-4	Miscela di: 2-(C ₁₂₋₁₈ - <i>n</i> -alchil)ammino-1,4-butanodioato di sodio; 2-ottadecenilammino-1,4-butanodioato di sodio		411-250-9	—	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-26-37/39		
607-330-00-X	acido (S)-2,3-diidro-1H-indolo-2-carbossilico		410-860-2	79815-20-6	Repr. Cat. 3; R62 Xn; R48/22 R43	Xn R: 43-48/22-62 S: (2-)22-25-26-36/37		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
607-331-00-5	Miscela di: bis(2,2,6,6-tetrametil-1-ottilossipiperidin-4-il)-1,10-decandioato; 1,8-bis[(2,2,6,6-tetrametil-4-(2,2,6,6-tetrametil-1-ottilossipiperidin-4-il)-decan-1,10-dioil)piperidin-1-il]ossilottano		406-750-9	—	R53	R: 53 S: 23-61		
607-332-00-0	cloroformiato di ciclopentile		411-460-0	50715-28-1	R10 T: R23 Xn: R22-48/22 Xi: R41 R43	T R: 10-22-23-41-43-48/22 S: (1/2)-26-36/37/39-45		
607-333-00-6	Miscela di: N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-β-alaninato di dodecile; N-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-β-alaninato di tetradecile		405-670-1	—	Xn: R22-48/22 C: R34 N: R50-53	C; N R: 22-34-48/22-50/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-60-61		
607-334-00-1	1-etil-6,7,8-trifluoro-1,4-diidro-4-ossocinolin-3-carbossilato di etile		405-880-3	100501-62-0	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2)-24-37-61		
607-335-00-7	(R)-2-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridilossi)fenossi)propionato di metile		406-250-0	72619-32-0	Xn: R22 N: R50-53	Xn: N R: 22-50/53 S: (2)-60-61		
607-336-00-2	acetato di 4-metil-8-metilentriciclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-2-ile		406-560-6	122760-85-4	Xi: R38 R43 N: R51-53	Xi: N R: 38-43-51/53 S: (2)-36/37-61		
607-337-00-8	2-(benzotiazol-2-iltio)succinato di bis(C ₁₂ ,14'-alchilammmonio)		406-052-4	125078-60-6	R10 Xn: R22 Xi: R38-41 N: R51-53	Xn: N R: 10-22-38-41-51/53 S: (2)-26-37/39-61		
607-338-00-3	2-idrossi-2-metilbut-3-enoato di 2-metilpropile		406-235-9	72531-53-4	Xi: R36/38	Xi R: 36/38 S: (2)-26-37		
607-339-00-9	cloruro di 2,3,4,5-tetraclorobenzoile		406-760-3	42221-52-3	Xn: R22 C: R34 R43	C R: 22-34-43 S: (1/2)-26-36/37/39-45		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
607-340-00-4	acetato di 1,3-bis(4-benzoil-3-idrossifenossi)prop-2-ile		406-990-4	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-341-00-X	(9S)-9-ammino-9-desossieritromicina		406-790-7	26116-56-3	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2-)26-39-60-61		
607-342-00-5	veratrato di 4-clorobutile		410-950-1	69788-75-6	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
607-343-00-0	bis(2-carbossibenzoato) di 4,7-metanoottaidro-1H-indindildimetile		407-410-2	—	R53	R: 53 S: 61		
607-344-00-6	Miscela di: acido 3-(N-(3-dimetilamminopropil)-(C _{4,s})perfluoroalchilsolfonamido)propionico; propionato di N-[dimetil-3-(C _{4,s} -perfluoroalchilsolfonamido)propilammonio; propionato dell'acido 3-(N-(3-dimetil-propilammonio)-(C _{4,s})perfluoroalchilsolfonamido)propionico		407-810-7	—	Xn; R48/22	Xn R: 48/22 S: (2-)21-22-36/37		
607-345-00-1	2-(2,4-diclorofenossi)-(R)-propanato di potassio		413-580-9	113963-87-4	Xn; R22 Xi; R38-41 R43	Xn R: 22-38-41-43 S: (2-)24-26-37/39		
607-346-00-7	3-icosil-4-enicosilidene-2-ossetanone		401-210-9	83708-14-9	R53	R: 53 S: 61		
607-347-00-2	(R)-2-(2,4-diclorofenossi)propionato di sodio		413-340-3	119299-10-4	Xn; R22 Xi; R38-41 R43	Xn R: 22-38-41-43 S: (2-)22-26-36/37/39		
607-348-00-8	bis((R)-2-(2,4-diclorofenossi)propionato) di magnesio		413-360-2	—	Xn; R22 Xi; R38-41 R43	Xn R: 22-38-41-43 S: (2-)22-26-36/37/39		
607-349-00-3	2,2'-ditiobisbenzoato di mono-(tetrapropilammonio) e di idrogeno		411-270-8	—	R52-53	R: 52/53 S: 61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
607-350-00-9	bis(4-(1,2-bis(etossicarbonil)-etilammino)-3-metil-cicloesil)-metano		412-060-9	136210-32-7	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)36/37-61		
607-351-00-4	O-(4-ammino-3,5-dicloro-6-fluoropiridin-2-iloss)acetato demetile		407-550-4	69184-17-4	N; R51-53	N R: 51/53 S: 20/21-61		
607-352-00-X	anidride 4,4'-ossidifitalica		412-830-4	1823-59-2	R52-53	R: 52/53 S: 61		
607-353-00-5	Miscela di: <i>exo</i> -triciclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decano- <i>endo</i> -2-carbossilato di etile; <i>endo</i> -triciclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decano- <i>exo</i> -2-carbossilato di etile		407-520-0	80657-64-3	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)37-61		
607-354-00-0	2-cicloesilpropionato di etile		412-280-5	2511-00-4	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-355-00-6	4-clorobenzoato di <i>p</i> -tolile		411-530-0	15024-10-9	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
607-356-00-1	<i>trans</i> -2,2,6-trimetilcicloesancarbossilato d'etile		412-540-8	—	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)37-61		
607-357-00-7	Miscela di: <i>trans</i> -4-acetossi-4-metil-2-propil-tetraidro-2H-pirano; <i>cis</i> -4-acetossi-4-metil-2-propil-tetraidro-2H-pirano		412-450-9	131766-73-9	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
607-358-00-2	(1S,3S,5R,6R)-(4-nitrofenilmetil)-1-diosso-6-fenilacetammido-penam-3-carbossilato		412-670-5	54275-93-3	R42	Xn R: 42 S: (2-)22		
607-359-00-8	(1S,4R,6R,7R)-(4-nitrofenilmetil)3-metilen-1-osso-7-fenilacetammido-cefam-4-carbossilato		412-800-0	76109-32-5	R42	Xn R: 42 S: (2-)22		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
607-360-00-3	3-acetoacetilammino-4-metossitolil-6-solfonato di sodio		411-680-7	133167-77-8	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
607-361-00-9	(R)-2-(4-idrossifenossi)-propionato di metile		411-950-4	96562-58-2	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
607-362-00-4	Miscela di: 2-(2-(bis(2-idrossietil)ammino)etossicarbonilmetil)esadec-4-enoato di (3-metossi)propilammonio/[tris-(2-idrossietil)]-ammonio; 2-(2-(bis(2-idrossietil)ammino)etossicarbonilmetil)esadec-4-enoato di (3-metossi)propilammonio/[tris-(2-idrossietil)]-ammonio; 2-(3-metossipropilcarbamoilmetil)esadec-4-enoato di (3-metossi)propilammonio/[tris-(2-idrossietil)]-ammonio; 2-(3-metossipropilcarbamoilmetil)tetradec-4-enoato di (3-metossi)propilammonio/[tris-(2-idrossietil)]-ammonio		413-500-2	—	Xi; R38-41 N; R51-53	Xi; N R: 38-41-51/53 S: (2-)26-37/39-61		
607-363-00-X	3-metossiacrilato di metile		412-900-4	5788-17-0	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
607-364-00-5	3-fenil-7-[4-(tetraidrofurfurilossi)fenil]-1,5-diossa-s-indacen-2,6-dione		413-330-9	134724-55-3	R53	R: 53 S: 61		
607-365-00-0	2-(2-ammino-1,3-tiazol-4-il)-(Z)-2-metossiminioacetilcloruro cloridrato		410-620-7	119154-86-8	Xn; R22 C; R34 R43	C R: 22-34-43 S: (1/2)-22-26-36/37/39-45		
607-366-00-6	cloruro di 3,5-dimetilbenzoile		413-010-9	6613-44-1	C; R34 R43	C R: 34-43 S: (1/2)-26-36/37/39-45		
607-367-00-1	bis(N-carbossimetil)-N-metil-glicinato-(2-)N,O,N)-ferrato-(1-) monoidrato di potassio		411-640-9	153352-59-1	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)37		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
607-368-00-7	1-(N,N-dimetilcarbamoil)-3-terz-butil-5-carbottossimetilio-1H-1,2,4-triazolo		411-650-3	110895-43-7	T; R23/25 N; R50-53	T; N R: 23/25-50/53 S: (1/2)-37-38-45-60-61		
607-369-00-2	Miscela di: acido <i>trans</i> -(2R)-5-acetossi-1,3-ossitolan-2-carbossilico; acido <i>cis</i> -(2R)-5-acetossi-1,3-ossitolan-2-carbossilico		411-660-8	147027-04-1	Xn; R22 Xi; R38-41 R43	Xn R: 22-38-41-43 S: (2)-22-24-26-37/39		
607-370-00-8	2-[[2-(acetilossi)-3-(1,1-dimetil-etil)-5-metilfenil]metil]-6-(1,1-dimetil-etil)-4-metilfenolo		412-210-3	41620-33-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-371-00-3	4-(2-clorofenil)-1,4-diidro-2-[2-(1,3-diidro-1,3-diosso-(2H)isoindo)-2-il]-etossi-metil]-6-metil-3,5-piridindicarbossilato di 3-etile e 5-metile		413-410-3	88150-62-3	R53	R: 53 S: 61		
607-372-00-9	bis fenolo A di-(norbornene carbossilato) etossilato		412-410-0	—	R52-53	R: 52/53 S: 61		
607-373-00-4	(+)- (R)-2-[4-(6-clorochinossalin-2-ilossi)-fenilossi]propanoato di tetraidrofurfurile	E	414-200-4	119738-06-6	Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R22-48/22 N; R50-53	T; N R: 61-22-48/22-62-68-50/53 S: 53-45-60-61		
607-374-00-X	dicloruro di 5-ammino-2,4,6-triiodo-1,3-benzendicarbonile		417-220-1	37441-29-5	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2)-22-36/37-61		
607-375-00-5	Miscela di: <i>cis</i> -4-idrossi-3-(1,2,3,4-tetraidro-3-(4-(4-trifluorometilbenzilossi)fenil)-1-naftil)cumarino; <i>trans</i> -4-idrossi-3-(1,2,3,4-tetraidro-3-(4-(4-trifluorometilbenzilossi)fenil)-1-naftil)cumarino		421-960-0	90035-08-8	T+; R26/27/28 T; R48/23/24/25 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-48/23/24/ 25-50/53 S: (1/2)-28-36/37/39-45-60-61		
607-376-00-0	2,4-dibromobutanato di benzile		420-710-8	23085-60-1	Repr. Cat. 3; R62 Xi; R38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 38-43-62-50/53 S: (2)-23-36/37-41-60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
607-377-00-6	monidrocloruro di <i>trans</i> -4-cicloesil-L-prolina		419-160-1	90657-55-9	Repr. Cat. 3; R62 Xn; R22 Xi; R38-41 R43	Xn R: 22-38-41-43-62 S: (2-)22-26-36/37/39		
607-378-00-1	(Z)- α -metossiminno-2-furilacetato di ammonio		405-990-1	97148-39-5	F; R11	F R: 11 S: (2-)22-43		
608-026-00-X	3-ciano-3,5,5-trimetilcicloesano		411-490-4	7027-11-4	Xn; R22-48/22 R43 R52-53	Xn R: 22-43-48/22-52/53 S: (2-)36/37-61		
608-027-00-5	Miscela di: 3-(4-etilfenil)-2,2-dimetilpropanonitrile; 3-(2-etilfenil)-2,2-dimetilpropanonitrile; 3-(3-etilfenil)-2,2-dimetilpropanonitrile		412-660-0	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
608-028-00-0	4-(2-ciano-3-fenilammino)-acrilato di 2-ciano-3-fenilammino)-acriloloilossimetil-ciclessil-metile		413-510-7	147374-67-2	Xn; R48/20/21 R43 N; R51-53	Xn; N R: 43-48/20/21-51/53 S: (2-)36/37-61		
608-029-00-6	1,2-diidro-6-idrossi-4-metil-1-[3-(1-metiletossi)propil]-2-ossopiridincarbonitrile		411-990-2	68612-94-2	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
608-030-00-1	N-acetil-N-[5-ciano-3-(2-dibutilammino-4-feniltiazol-5-il-metilene)-4-metil-2,6-diosso-1,2,3,6-tetraidropiridin-1-il]benzamide		412-340-0	147741-93-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
609-041-00-4	2,4-dinitrofenolo		200-087-7	51-28-5	T; R23/24/25 R33 N; R50	T; N R: 23/24/25-33-50 S: (1/2-)28-37-45-61		
609-050-00-3	2,3-dinitrotoluene	E	210-013-5	602-01-7	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R50-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-50/53-62 S: 53-45-60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
609-051-00-9	3,4-dinitrotoluene	E	210-222-1	610-39-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-51/ 53-62 S: 53-45-61		
609-052-00-4	3,5-dinitrotoluene	E	210-566-2	618-85-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 R52-53	T R: 45-23/24/25-48/22-52/ 53-62 S: 53-45-61		
609-054-00-5	2,3-dinitrofenolo [1] 2,5-dinitrofenolo [2] 2,6-dinitrofenolo [3] 3,4-dinitrofenolo [4] sali di dinitrofenolo [5]		200-628-7 [1] 206-348-1 [2] 209-357-9 [3] 209-415-3 [4] - [5]	66-56-8 [1] 329-71-5 [2] 573-56-8 [3] 577-71-9 [4] - [5]	T; R23/24/25 R33 N; R51-53	T; N R: 23/24/25-33-51/53 S: (1/2-)-28-37-45-61		
609-055-00-0	2,5-dinitrotoluene	E	210-581-4	619-15-8	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-51/ 53-62 S: 53-45-61		
609-056-00-6	2,2-dibromo-2-nitroetano		412-380-9	69094-18-4	E; R2 Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22-48/22 C; R35 R43 N; R50-53	E; C; N R: 2-22-35-40-43-48/ 22-50/53 S: (1/2-)-23-26-35-36/37/39- 45-60-61	C ≥ 10 %; C; R22-35-40-43-48/22 5 % ≤ C < 10 %; C; R34-40-43 1 % ≤ C < 5 %; Xn; R36/37/38-40-43	
609-057-00-1	3-cloro-2,4-difluoronitrobenzene		411-980-8	3847-58-3	Xn; R22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-43-50/53 S: (1/2-)-22-26-28-36/37/ 39-45-60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
609-058-00-7	2-nitro-2-fenil-1,3-propandiolio		410-360-4	5428-02-4	T; R39-48/25 Xn; R21/22 Xi; R41 R43 N; R51-53	T; N R: 21/22-39-41-43-48/ 25-51/53 S: 53-45-61		
609-059-00-2	2-cloro-6-(etilammino)-4-nitrofenolo		411-440-1	131657-78-8	Xn; R22 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-43-51/53 S: (2-)22-24-37/39-61		
609-060-00-8	4-[(3-idrossipropil)ammino]-3-nitrofenolo		406-305-9	92952-81-3	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)37-61		
609-061-00-3	(E,Z)-4-clorofenil(ciclopropil)chetone-O-(4-nitrofenilmetil)ossima		406-100-4	94097-88-8	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
609-062-00-9	2-bromo-2-nitropropanolo		407-030-7	24403-04-1	T; R24 Xn; R22-48/22 C; R34 R43 N; R50-53	T; N R: 22-24-34-43-48/22-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
609-063-00-4	2-[(4-cloro-2-nitrofenil)ammino]etanolo		413-280-8	59320-13-7	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)22-61		
611-053-00-X	2,2'-azobis[2-metilpropionamidina], dicloridrato		221-070-0	2997-92-4	Xn; R22 R43	Xn R: 22-43 S: (2-)24-37		
611-055-00-0	N-[4-[(2-idrossi-5-metilfenil)azo]fenil]acetamide C.I. Disperse Yellow 3		220-600-8	2832-40-8	Carc. Cat. 3; R40 R43	Xn R: 40-43 S: (2-)22-36/37-46		
611-056-00-6	1-fenilazo-2-naftolo C.I. Solvent Yellow 14		212-668-2	842-07-9	Carc. Cat. 3; R40 Muta. Cat. 3; R68 R43 R53	Xn R: 40-43-53-68 S: (2-)22-36/37-46-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
611-057-00-1	6-idrossi-1-(3-isopropossipropil)-4-metil-2-osso-5-[4-(fenilazo)fenilazo]-1,2-diidro-3-piridincarbonitrile		400-340-3	85136-74-9	Carc. Cat. 2; R45 R53	T R: 45-53 S: 53-45-61		
611-058-00-7	formiato di (6-(4-idrossi-3-(2-metossifenilazo)-2-solfonato-7-nafilammino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis[(ammino-1-metiletil)ammonio]		402-060-7	108225-03-2	Carc. Cat. 2; R45 Xi; R41 N; R51-53	T; N R: 45-41-51/53 S: 53-45-61		
611-059-00-2	2-(6-(4-cloro-6-(3-(N-metil-N-(4-cloro-6-(3,5-disolfonato-2-nafilazo)-1-idrossi-6-nafilammino)-1,3,5-triazin-2-il)amminometil)fenilammino)-1,3,5-triazin-2-ilammino)-3,5-disolfonato-1-idrossi-2-nafilazo)naftalen-1,5-disolfonato di ottasodio		412-960-1	148878-21-1	Xi; R41 R43 R52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: (2-)22-24-26-37/39-61		
611-060-00-8	Miscela di: 5-[8-[4-[4-[7-(3,5-dicarbossilatofenilazo)-8-idrossi-3,6-disolfonato-naftalen-1-ilammino]-6-idrossi-1,3,5-triazin-2-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-idrossi-1,3,5-triazin-2-ilammino]-1,3,5-triazin-2-ilammino]-1-idrossi-3,6-disolfonato-naftalen-2-ilazo]isofalato di sodio; 5-[8-[4-[4-[7-(3,5-dicarbossilatofenilazo)-8-idrossi-3,6-disolfonato-naftalen-1-ilammino]-6-idrossi-1,3,5-triazin-2-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-idrossi-1,3,5-triazin-2-ilammino]-1-idrossi-3,6-disolfonato-naftalen-2-ilazo]isofalato d'ammonio; acido 5-[8-[4-[4-[7-(3,5-dicarbossilatofenilazo)-8-idrossi-3,6-disolfonato-naftalen-1-ilammino]-6-idrossi-1,3,5-triazin-2-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-idrossi-1,3,5-triazin-2-ilammino]-1-idrossi-3,6-disolfonato-naftalen-2-ilazo]isofalico		413-180-4	—	Xi; R41 R43 R52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: (2-)22-24-26-37/39-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
611-061-00-3	5-[5-[4-(5-cloro-2,6-difluoropirimidin-4-ilammino)benzammido]-2-solfonato]fenilazo]-1-etil-6-idrossi-4-metil-2-ossopiridimetilsolfonato di sodio		412-530-3	—	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)22-24-26-37/39		
611-062-00-9	2-(8-(4-cloro-6-(3-(4-cloro-6-(3,6-disolfonato-2-(1,5-disolfonato)naftalen-2-ilazo)-1-idrossinaftalen-8-ilammino)-1,3,5-triazin-2-il)amminometil)fenilammino)-1,3,5-triazin-2-ilammino)-3,6-disolfonato-1-idrossinaftalen-2-ilazo)naftalen-1,5-disolfonato di ottasodio		413-550-5	—	Xi; R38-41	Xi R: 38-41 S: (2-)22-26-37/39		
611-063-00-4	[4'-(8-acetilammino-3,6-disolfonato-2-naftilazo)-4''-(6-benzoilammino-3-solfonato-2-naftilazo)-bifenil-1,3,3',1'''-tetraolato-O,O',O'',O''']frame(III) di trisodio		413-590-3	—	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
611-064-00-X	4-(3,4-diclorofenilazo)-2,6-di-sec-butilfenolo		410-600-8	124719-26-2	Xn; R48/22 Xi; R38 N; R50-53	Xn; N R: 38-48/22-50/53 S: (2-)23-25-36/37-60-61		
611-065-00-5	4-(4-nitrofenilazo)-2,6-di-sec-butilfenolo		410-610-2	111850-24-9	Xn; R48/22 Xi; R36/38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 36/38-43-48/22-50/53 S: (2-)23-26-36/37-60-61		
611-066-00-0	5-[4-cloro-6-(N-etil-anilino)-1,3,5-triazin-2-ilammino]-4-idrossi-3-(1,5-disolfonato)naftalen-2-ilazo)-naftalen-2,7-disolfonato tetrasodico		411-540-5	130201-57-9	Xi; R41 R43 N; R51-53	Xi; N R: 41-43-51/53 S: (2-)22-24-26-37/39-61		
611-067-00-6	Miscela di: 7-anilino-4-idrossi-3-(2-metossi-5-metil-4-(4-solfonato)fenilazo)naftalen-2-solfonato di bis(tris(2-(2-idrossi(1-metil)etossi)etil)ammonio); 7-anilino-4-idrossi-3-(2-metossi-5-metil-4-(4-solfonato)fenilazo)naftalen-2-solfonato di bis(tris(2-(2-idrossi(2-metil)etossi)etil)ammonio)		406-910-8	—	Xn; R22 Xi; R41 R52-53	Xn R: 22-41-52/53 S: (2-)26-36/39-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
611-068-00-1	4-ammino-3,6-bis(5-[4-cloro-6-(2-idrossietilammino)-1,3,5-triazin-2-ilammino]-2-solfonofenilazo)-5-idrossinaftalen-2,7-disolfonato di tetrasodio		400-690-7	85665-98-1	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
611-069-00-7	N,N-di-[poli(ossietilene)-co-poli(ossipropilene)]-4-[(3,5-diciano-4-metil-2-tienil)azo]-3-metilnilina		413-380-1	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
611-070-00-2	Miscela di: (6-(4-anisidino)-3-solfonato-2-(3,5-dinitro-2-ossidofenilazo)-1-naftolato)(1-(5-cloro-2-ossidofenilazo)-2-naftolato)cromato(1-) di disodio; bis(5-(4-anisidino)-3-solfonato-2-(3,5-dinitro-2-ossidofenilazo)-1-naftolato)cromato(1-) di trisodio		405-665-4	—	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
611-071-00-8	5-idrossi-1-(4-solfonotofenil)-4-(4-solfonotofenilazo)pirazol-3-carbossilato di tris(tetrametilammonio)		406-073-9	131013-81-5	T; R25 R52-53	T R: 25-52/53 S: (1/2-)37-45-61		
611-072-00-3	diidrocloruro di 2,4-bis[2,2'-(2-(N,N-dimetilammino)etilossicarbonil)fenilazo]-1,3-didrossibenzene		407-010-8	118208-02-9	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-)26-39-61		
611-073-00-9	3,3'-(N-(4-(4-bromo-2,6-dicianofenilazo)-3-idrossifenil)imino)diipropionato di dimetile		407-310-9	122630-55-1	R53	R: 53 S: 61		
611-074-00-4	Miscela di: (3-(4-(5-(5-cloro-2,6-difluoropirimidin-4-ilammino)-2-metossi-3-solfonofenilazo)-2-ossidofenilazo)-2,5,7-trisolfonato-4-naftolato)rame(II) di sodio/potassio; (3-(4-(5-(5-cloro-4,6-difluoropirimidin-2-ilammino)-2-metossi-3-solfonofenilazo)-2-ossidofenilazo)-2,5,7-trisolfonato-4-naftolato)rame(II) di sodio/potassio		407-100-7	—	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
611-075-00-X	Miscela (2:1) di: 4-ammino-3-(4-(4-(2-ammino-4-idrossifenilazo)anilino)-3-solfonato)fenilazo)-5,6-diidro-5-osso-6-fenilidrazononafalen-2,7-disolfonato di tris(3,5,5-trimetilammonio); 4-ammino-3-(4-(4-(4-ammino-2-idrossifenilazo)anilino)-3-solfonato)fenilazo)-5,6-diidro-5-osso-6-fenilidrazononafalen-2,7-disolfonato di tris(3,5,5-trimetilammonio)		406-000-0	—	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		
611-076-00-5	3-(2,6-dicloro-4-nitrofenilazo)-1-metil-2-fenilindolo		406-280-4	117584-16-4	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
611-077-00-0	(5,5'-diammino-(μ -4,4'-diidrossi-1:2- κ -2,0,4,0,4',-3,3',-1,3,3'-diidrossi-1:2- κ -2,0,3,0,3'-bifenil-4,4'-ilenebisazo-1:2-(N3,N4- η ;N3',N4'- η)]-dinafalen-2,7-disolfonato(8))dicuprato(2-) di dilitio e disodio		407-230-4	126637-70-5	Xn; R22 R43	Xn R: 22-43 S: (2-)22-24-37		
611-078-00-6	acetato e lattato di (2,2'-(3,3'-diossibifenil-4,4'-diilidazo)bis(6-(4-(3-(dietilammino)propilammino)-6-(3-(dietilammino)propilammino)-1,3,5-triazin-2-ilammino)-3-solfonato-1-naftolato))dirame(II)		407-240-9	159604-94-1	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)22-24-37-61		
611-079-00-1	7-[4-cloro-6-(N-etil-o-toluidino)-1,3,5-triazin-2-ilammino]-4-idrossi-3-(4-metossi-2-solfonato)fenilazo)-2-naftalensolfonato disodico		410-390-8	—	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		
611-080-00-7	3-(2-acetammido-4-(4-(2-idrossibutossi)fenilazo)fenilazo)benzensolfonato di sodio		410-150-2	147703-65-9	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-081-00-2	[7-(2,5-diidrossi-KO 2-7-solfonato)-6-[4-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-ilammino)fenilazo]-(N1,N7-N)-1-naftilazo)-8-idrossi-KO 8-naftalen-1,3,5-trisolfonato(6-)]cuprato(II) di tetrasodio		411-470-5	141048-13-7	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
611-082-00-8	Miscela di: bis(1-(3(o 5)-(4-anilino-3-solfonato)fenilazo)-4-idrossi-2-ossidofenilazo)-6-nitro-4-solfonato-2-naftolato]ferato(1-) di pentasodio; [(1-(3-(4-anilino-3-solfonato)fenilazo)-4-idrossi-2-ossidofenilazo)-6-nitro-4-solfonato-2-naftolato)-(5-(4-anilino-3-solfonato)fenilazo)-4-idrossi-2-ossidofenilazo)-6-nitro-4-solfonato-2-naftolato]ferrato(1-) di pentasodio		407-570-3	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
611-083-00-3	Miscela (1:1) di: acetato di 2-[N-etil-4-[(5,6-diclorobenzotiazol-2-il)azo]-m-toluidino]etile; acetato di 2-[N-etil-4-[(6,7-diclorobenzotiazol-2-il)azo]-m-toluidino]etile		411-560-4	—	T; R48/25 R43 N; R51/53	T; N R: 43-48/25-51/53 S: (1/2-)/22-36/37-R45-61		
611-084-00-9	Miscela di: N-(4-clorofenil)-4-(2,5-dicloro-4-(dimetilsolfamio)fenilazo)-3-idrossi-2-naftalencarbossamide; N-(4-clorofenil)-4-(2,5-dicloro-4-(metilsolfamio)fenilazo)-3-idrossi-2-naftalencarbossamide		412-550-2	—	R53	R: 53 S: 61		
611-085-00-4	Miscela di: 3-ciano-5-(2-ciano-4-nitrofenilazo)-2-(2-idrossi-etilammino)-4-metil-6-[3-(2-fenosietossi)-propilammino]-piridina; 3-ciano-5-(2-ciano-4-nitrofenilazo)-6-(2-idrossi-etilammino)-4-metil-2-[3-(2-fenosietossi)-propilammino]-piridina; 3-ciano-5-(2-ciano-4-nitrofenilazo)-2-ammino-4-metil-6-[3-(3-idrossipropossi)propilammino]-piridina; 3-ciano-5-(2-ciano-4-nitrofenilazo)-6-ammino-4-metil-2-[3-(3-metossipropossi)propilammino]-piridina		411-880-4	—	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
611-086-00-X	Complesso di ferro di 5-[[2,4-diidrossimilazo]fenilazo]-2-naftalensolfonato di monolitio, monoidrato		411-360-7	—	R52-53	R: 52/53 S: 61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
611-087-00-5	Miscela di: 3-((5-ciano-1,6-diidro-1,4-dimetil-2-idrossi-6-osso-3-piridinil)azo)-benzoilossi-2-etilfenolo; 3-((5-ciano-1,6-diidro-1,4-dimetil-2-idrossi-6-osso-3-piridinil)azo)-benzoilossi-2-etilfenolo		411-710-9	—	R53	R: 53 S: 61		
611-088-00-0	Miscela di: 4-ammino-3-((4-((2-ammino-4-idrossifenil)azo)fenil)ammino)-3-solfonil)azo)-5-idrossi-6-(fenilazo)-naftalen-2,7-disolfonato di trilitio; 4-ammino-3-((4-((4-ammino-2-idrossifenil)azo)fenil)ammino)-3-solfonil)azo)-5-idrossi-6-(fenilazo)-naftalen-2,7-disolfonato di trilitio		411-890-9	—	Xn; R22 Xi; R41 R52-53	Xn R: 22-41-52/53 S: (2-)22-26-39-61		
611-089-00-6	metilsolfato di 2-((4-(etil-(2-idrossietil)ammino)-2-metilfenil)azo)-6-metossi-3-metilbenzotiazolio		411-100-2	136213-73-5	Xn; R48/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 43-48/22-50/53 S: (2-)22-36/37-60-61		
611-090-00-1	4-metilbensensolfonato di 2,5-dibutossi-4-(morfolin-4-il)-benzodiazonio		413-290-2	93672-52-7	F; R11 Xn; R22 Xi; R41 R43 R52-53	F; Xn R: 11-22-41-43-52/53 S: (2-)12-22-24-26-37/39-47-61		
611-091-00-7	5-((5-(5-cloro-6-fluoro-pirimidin-4-il)ammino)-2-solfonato)fenil)azo)-1,2-diidro-6-idrossi-1,4-dimetil-2-osso-3-piridinmetilsolfonato di sodio (1,0-1,95) e litio (0,05-1)		413-470-0	134595-59-8	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24/25-37		
611-092-00-2	bis(3-(4-(5-(1,1-dimetil-propil)-2-idrossi-3-nitrofenil)azo)-3-metil-5-idrossi-(1H)pirazol-1-il)benzensolfonamidato)cromato di terz-(dodecil)tetradecil-ammonio		413-210-6	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
611-093-00-8	2-(4-(4-fluoro-6-(2-solfo-etilammino)-[1,3,5]triazin-2-ilammino)-2-ureido-fenilazo)-5-(4-solfonilazo)benzen-1-solfonato di sodio		410-770-3	146177-84-6	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
611-094-00-3	Miscela (50:50) di: 2-[2-acetilammino-4-[N,N-bis[2-etossi-carbonilossi]etil]amino]fenilazo]-5,6-dicloro-1,3-benzotiazolo; 2-[2-acetilammino-4-[N,N-bis[2-etossi-carbonilossi]etil]amino]fenilazo]-6,7-dicloro-1,3-benzotriazololo		411-600-0	143145-93-1	R53	R: 53 S: 61		
611-095-00-9	1,1'-[(1-ammino-8-idrossi-3,6-disolfonato-2,7-naftalendiil)bis(azo(4-solfonato-1,3-fenil)immino)6-[(4-cloro-3-solfonato-fenil)ammino]-1,3,5-triazin-2,4-dil]]bis[3-carbossipiridinio] di esadidrossido		412-240-7	89797-03-5	N: R51-53	N R: 51/53 S: 22-61		
611-096-00-4	N-[3-acetilammino)-4-(2-ciano-4-nitrofenilazo)fenil]-N-[(1-metossi)acetil]glicinato di metile		413-040-2	149850-30-6	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-097-00-X	Miscela di isomeri di complessi di ferro (1:2) e di una miscela di: isomeri di: 1,3-diidrossi-4-[(5-fenilamminosolfoni)-2-idrossi-fenilazo]-n-(5-ammino-solfoni)-2-idrossi-fenilazo)-benzene (n=2,5,6); isomeri di: 1,3-diidrossi-4-[(5-fenilamminosolfoni)-2-idrossi-fenilazo]-n-[4-(4-nitro-2-solfonilammino)fenilazo]-benzene (n=2,5,6)		414-150-3	—	R43 N: R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)22-24-37-61		
611-098-00-5	3,3'-(6-(2-idrossietilammino)1,3,5-triazin-2,4-dil)diminobis(2-metil-4,1-fenilnazo)dinaftalen-1,5-disolfonato ditetrachis(tetrametilammonio)		405-950-3	131013-83-7	T; R25 R52-53	T R: 25-52/53 S: (1/2-)37-45-61		
612-160-00-4	p-toluidina [1] 4-aminotoluene [1] cloruro di p-toluidinio [2] solfato di p-toluidina (1:1) [3]		203-403-1 [1] 208-740-8 [2] 208-741-3 [3]	106-49-0 [1] 540-23-8 [2] 540-25-0 [3]	Carc. Cat. 3; R40 T: R23/24/25 Xi: R36 R43 N: R50	T; N R: 23/24/25-36-40-43-50 S: (1/2-)28-36/37-45-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
612-161-00-X	2,6-xilidina		201-758-7	87-62-7	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R20/21/22 Xi; R37/38 N; R51-53	Xn; N R: 20/21/22-37/38-40-51/53 S: (2-)23-25-36/37-61		
612-162-00-5	cloruro di dimetildiotadecilammonio DODMAC		203-508-2	107-64-2	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2-)24-26-39-46-60-61		
612-163-00-0	metaxil-M (ISO) mefenoxam (R)-2-[(2,6-dimetilfenil)-acido metossiacetilamino]propionico metil estere		—	70630-17-0	Xn; R22 Xi; R41	Xn R: 22-41 S: (2-)26-39-46		
612-164-00-6	2-butil-2-etil-1,5-diamminopentano		412-700-7	137605-95-9	Xn; R21/22-48/22 C; R34 R43 R52-53	C R: 21/22-34-43-48/22-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
612-165-00-1	N,N'-difenil-N,N'-bis(3-metilfenil)-(1,1'-difenil)-4,4'-diammina		413-810-8	65181-78-4	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
612-166-00-7	Miscela di: fosfato di cis-(5-ammonio-1,3,3-trimetil)-cicloesanimetilammonio (1:1); fosfato di trans-(5-ammonio-1,3,3-trimetil)-cicloesanimetilammonio (1:1)		411-830-1	114765-88-7	Xi; R41 R43 R52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: (2-)24-26-37/39-61		
612-167-00-2	5-acetil-3-ammino-10,11-diidro-5H-dibenz[<i>b,f</i>]azepin-idrocloruro		410-490-1	—	Xn; R22-48/22 Xi; R41 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-43-48/22-51/53 S: (2-)22-26-36/37/39-61		
612-168-00-8	3,5-dicloro-2,6-difluoropiridin-4-ammina		220-630-1	2840-00-8	Xn; R21/22 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-51/53 S: (2-)36/37-61		
612-170-00-9	4-clorofenilciclopropilchetone-O-(4-amminobenzil)ossima		405-260-2	—	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
612-171-00-4	N,N,N',N'-tetraglicidil-4,4'-diammino-3,3'-dietilidifenilmetano		410-060-3	130728-76-6	Muta. Cat. 3; R68 R43 N; R51-53	Xn; N R: 43-68-51/53 S: (2-)36/37-61		
612-172-00-X	4,4'-metilenebis(N,N'-dimetil-cicloesammina)		412-840-9	13474-64-1	Xn; R22-48/22 C; R35 R52-53	C R: 22-35-48/22-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
612-173-00-5	1-ammino-4-(4-terz-butilililino)-antrachinon-2-solfonato di litio		411-140-0	125328-86-1	Xi; R41 R43 N; R51-53	Xi; N R: 41-43-51/53 S: (2-)22-26-36/37/39-61		
612-174-00-0	4,4-dimetossibutilammina		407-690-6	19060-15-2	Xn; R22 C; R34 R43 R52-53	C R: 22-34-43-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
612-175-00-6	2-(O-amminoossietil)ammino dicloridrato		412-310-7	37866-45-8	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)24-37-61		
612-176-00-1	Polimero di 1,3-dibromopropano e N,N'-diethyl-N',N'-dimetil-1,3-propandiammina		410-570-6	143747-73-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
612-177-00-7	2-naftilammino-6-solfometilammide		412-120-4	—	Xn; R48/22 R43 N; R51-53	Xn; N R: 43-48/22-51/53 S: (2-)22-36/37-61		
612-178-00-2	1,4,7,10-tetraazaciclododecan disolfato		412-080-8	112193-77-8	Xn; R22 Xi; R37-41 R52-53	Xn R: 22-37-41-52/53 S: (2-)26-36/37/39-61		
612-179-00-8	cloruro di 1-(2-propenil)piridinio		412-740-5	25965-81-5	Xn; R22 R43	Xn R: 22-43 S: (2-)24-37		
612-180-00-3	3-amminobenzilammina		412-230-2	4403-70-7	Xn; R22 C; R34 N; R51-53	C; N R: 22-34-51/53 S: (1/2-)22-26-36/37/39-45-61		
612-181-00-9	2-feniltioanilina		413-030-8	1134-94-7	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
612-182-00-4	bromuro di 1-etil-1-metilmorfolinio		418-210-1	65756-41-4	Muta. Cat. 3; R68	Xn R: 68 S: (2-)36/37		
612-183-00-X	bromuro di 1-etil-1-metilpirrolidinio		418-200-5	69227-51-6	Muta. Cat. 3; R68	Xn R: 68 S: (2-)36/37		
613-054-00-0	tiabendazolo (ISO) 2-(tiazol-4-il)benzimidazolo		205-725-8	148-79-8	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-163-00-3	azimsulfuron (ISO) 1-(4,6-dimetossipirimidin-2-il)-3-[1-metil-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)pirazol-5-ilsulfonil]urea		—	120162-55-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-164-00-9	flufenacet (ISO) N-(4-fluorofenil)-N-isopropil-2-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilossi)acetamide		—	142459-58-3	Xn; R22-48/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-48/22-50/53 S: (2-)13-24-37-60-61		
613-165-00-4	flupyrsulfuron-metil-sodio (ISO) metil 2-[[[4,6-dimetossipirimidin-2-ilcarbamoi]sulfamoi]-6-trifluorometil]nicotinato, sale monosodico		—	144740-54-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-166-00-X	flumioxazin (ISO) N-(7-fluoro-3,4-diidro-3-osso-4-prop-2-inil-2H-1,4-benzossazin-6-il)cicloes-1-ene-1,2-dicarbossamide		—	103361-09-7	Repr. Cat. 2; R61 N; R50-53	T; N R: 61-50/53 S: 53-45-60-61		
613-167-00-5	miscela di: 5-cloro-2-metil-2H-isotiazol-3-one [EC no 247-500-7]; 2-metil-2H-isotiazol-3-one [EC no 220-239-6] (3:1)		—	55965-84-9	T; R23/24/25 C; R34 R43 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-34-43-50/53 S: (2-)26-28-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %; T; R23/24/25-34-43 3 % ≤ C < 25 %; C; R20/21/22-34-43 0,6 % ≤ C < 3 %; C; R34-43 0,06 % ≤ C < 0,6 %; Xi; R36/38-43 0,0015 % ≤ C < 0,06 %; Xi; R43	

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
613-168-00-0	1-vinil-2-pirrolidone	D	201-800-4	88-12-0	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R20/21/22-48/20 Xi; R37-41	Xn R: 20/21/22-37-40-41-48/20 S: 26-36/37/39		
613-169-00-6	9-vinilcarbazolo		216-055-0	1484-13-5	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R21/22 Xi; R38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-38-43-50/53-68 S: 22-23-36/37-60-61		
613-170-00-1	2,2-etilmetiltiazolidina		404-500-3	694-64-4	Xn; R22 Xi; R41 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-43-51/53 S: (2-)24-26-37/39-61		
613-171-00-7	(RS)-2-(2,4-diclorofenil)-(1H-1,2,4-triazol-1-il)esan-2-olo		413-050-7	79983-71-4	Xn; R22 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-43-51/53 S: (2-)24-37-61		
613-172-00-2	5-cloro-1,3-diidro-2H-indol-2-one		412-200-9	17630-75-0	Repr. Cat. 3; R62 Xn; R22 R43 R52-53	Xn R: 22-43-62-52/53 S: (2-)22-36/37-61		
613-173-00-8	3-(2,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)chinazolin-4-(3H)-one		411-960-9	136426-54-5	T; R23/25-48/25 Xn; R21 Xi; R38 N; R50-53	T; N R: 21-23/25-38-48/25-50/53 S: (1/2-)36/37/39-38-45-60-61		
613-174-00-3	(+)- 2-(2,4-diclorofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propil-1,1,2,2-tetrafluoroetilere		407-760-7	112281-77-3	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R20/22 N; R51-53	Xn; N R: 20/22-40-51/53 S: (2-)36/37-41-61		
613-175-00-9	(2R,3RS)-3-(2-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-[(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]ossirano		406-850-2	106325-08-0	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 N; R51-53	T; N R: 61-40-62-51/53 S: 53-45-61		
613-176-00-4	2-metil-2-azabicciclo[2.2.1]eptano		404-810-9	4254-95-2	R10 Xn; R21/22-48/20 C; R34	C R: 10-21/22-34-48/20 S: (1/2-)16-26-36/37/39-45		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
613-177-00-X	8-ammino-7-metilchimolina		412-760-4	5470-82-6	Xn; R21/22 R43 N; R51/53	Xn; N R: 21/22-43-51/53 S: (2-)36/37-61		
613-178-00-5	4-etil-2-metil-2-isopentil-1,3-ossiazolidina		410-470-2	137796-06-6	C; R34 R43	C R: 34-43 S: (1/2-7)/8-26-36/37/39-45	C ≥ 10 %; C; R34-43 5 % ≤ C < 10 %; Xi; R36/37/38-43 1 % ≤ C < 5 %; R43	
613-179-00-0	3-osso-1,2(2H)-benzotiazol-2-ide di litio		411-690-1	111337-53-2	Xn; R22 C; R34 R43 N; R51-53	C; N R: 22-34-43-51/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
613-180-00-6	N-(1,1-dimetil)bis(2-benzotiazolsolfen)ammide		407-430-1	3741-80-8	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
615-024-00-2	2-feniletisocianato		413-080-0	1943-82-4	T; R23 Xn; R22 C; R35 R42/43 N; R51-53	T; C; N R: 22-23-35-42/43-51/53 S: (1/2-)23-26-36/37/39-43-45-61		
615-025-00-8	dicianato di 4,4'-etilididifenile		405-740-1	47073-92-7	Xn; R20/22-48/22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-41-48/22-50/53 S: (2-)26-36/37/39-60-61		
615-026-00-3	4,4'-metilenebis(cianato di 2,6-dimetilfenile)		405-790-4	101657-77-6	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		
615-028-00-4	2-(isocianatosolfoni)benzoato di etile		410-220-2	77375-79-2	E; R2 R14 Xn; R22-48/22 Xi; R41 R42/43	E; Xn R: 2-14-22-41-42/43-48/22 S: (2-)8-23-26-30-35-36/37/39		
615-029-00-X	2,5-bis-isocianatometilbicciclo[2.2.1]eptano		411-280-2	—	T+; R26 Xn; R22 C; R34 R42/43 R52-53	T+ R: 22-26-34-42/43-52/53 S: (1/2-)23-26-28-36/37/39-45-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
616-052-00-8	formamide		200-842-0	75-12-7	Repr. Cat. 2; R61	T R: 61 S: 53-45		
616-053-00-3	N-metilacetamide		201-182-6	79-16-3	Repr. Cat. 2; R61	T R: 61 S: 53-45		
616-054-00-9	3-(3,5-diclorofenil)-2,4-diosso-N-isopropilimidazolidin-1-carbossamide		253-178-9	36734-19-7	Carc. Cat. 3; R40 N: R50-53	Xn; N R: 40-50/53 S: (2-)/36/37-60-61		
616-055-00-4	3,5-dicloro-N-(1,1-dimetilprop-2-inil)benzamide		245-951-4	23950-58-5	Carc. Cat. 3; R40 N: R50-53	Xn; N R: 40-50/53 S: (2-)/36/37-60-61		
616-056-00-X	N-metilformamide	E	204-624-6	123-39-7	Repr. Cat. 2; R61 Xn; R21	T R: 61-21 S: 53-45		
616-057-00-5	Miscela di: N-[3-idrossi-2-(2-metil-acrililammino-metossi)-propossimetil]-2-metil-acrilamide; N-[2,3-bis-(2-metil-acrililammino-metossi)propossimetil]-2-metilacrilamide; metacrilamide; 2-metil-N-(2-metil-acrililammino-metossi-metil)-acrilamide; N-(2,3-di-idrossi-propossimetil)-2-metil-acrilamide		412-790-8	—	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R48/22	T R: 45-48/22 S: 53-45		
616-058-00-0	1,3-bis(3-metil-2,5-diosso-1H-pirrolinilmetil)benzene		412-570-1	119462-56-5	Xn; R48/22 Xi; R41 R43 N: R50-53	Xn; N R: 41-43-48/22-50/53 S: (2-)/26-36/37/39-60-61		
616-059-00-6	4-((4-(dieterilammino)-2-etossifenil)immino)-1,4-didro-1-osso-N-propil-2-naftalencarbossamide		412-650-6	121487-83-0	R53	R: 53 S: 61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
616-060-00-1	Prodotto di condensazione di: acido 3-(7-carbossietil-1-il)-6-esil-4-cicloesene-1,2-dicarbossilico con poliammine (soprattutto ammino-etil-piperazina e trietil-tetrammina)		413-770-1	—	Xn; R22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-43-50/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-60-61		
616-061-00-7	N,N'-1,6-esandiibis(N-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-formammide		413-610-0	124172-53-8	Xi; R36 R52-53	Xi R: 36-52/53 S: (2)-26-61		
616-062-00-2	N-[3-[(2-acetilossi)etil](fenil-metil)ammino]-4-metossifenil-acetammide		411-590-8	70693-57-1	C; R34 R52-53	C R: 34-52/53 S: (1/2)-26-36/37/39-45-61		
616-063-00-8	3-dodecil-(1-(1,2,6,6-pentametil-4-piperidinil)-2,5-pirrolindione		411-920-0	106917-30-0	T; R23 Xn; R22-48/22 C; R35 N; R50-53	T; C; N R: 22-23-35-48/22-50/53 S: (1/2)-26-28-36/37/39-45-60-61		
616-064-00-3	N-terz-butil-3-metilpicolinammide		406-720-5	32998-95-1	R52-53	R: 52/53 S: 61		
616-065-00-9	3'-(3-acetil-4-idrossifenil)-1,1-dietilurea		411-970-3	79881-89-3	Xn; R22-48/22	Xn R: 22-48/22 S: (2)-22-36		
616-066-00-4	5,6,12,13-tetracloroantra(2,1,9-def,6,5,10-d'e'fydiisochinolin-1,3,8,10(2H,9H)-tetrone		405-100-1	115662-06-1	Repr. Cat. 3; R62	Xn R: 62 S: (2)-22-36/37		
616-067-00-X	3-(2-(3-benzil-4-etossi-2,5-diossoimidazolidin-1-il)-4,4-dimetil-3-ossovaleramido)-4-clorobenzoato di dodecile		407-300-4	92683-20-0	R53	R: 53 S: 61		
616-068-00-5	4-(11-metacrilammidoundecanamido)benzensolfonato di potassio		406-500-9	174393-75-0	R43	Xi R: 43 S: (2)-22-24-37		
616-069-00-0	1-idrossi-5-(2-metilpropilossi)carbonilammino)-N-(3-dodecilossi)propil)-2-naftoammide		406-210-2	110560-22-0	R53	R: 53 S: 61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
616-070-00-6	Miscela di: 3,3'-dicitcloesil-1,1'-metilene-bis(4,1-fenilene)(diurea; 3-cicloesil-1-(4-(4-(3-ottadecilureido)benzil)fenil)urea; 3,3'-diottadecil-1,1'-metilene-bis(4,1-fenilene)(diurea)		406-530-2	—	R53	R: 53 S: 22-61		
616-071-00-1	Miscela (1:2:1) di: bis(N-cicloesil-N'-fenileneureido)metilene; bis(N-ottadecil-N'-fenileneureido)metilene; bis(N-dicitcloesil-N'-fenileneureido)metilene		406-550-1	—	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2-)22-24-37-61		
616-072-00-7	1-(2-desossi-5-O-tritil-β-D-treopentofuranosil)timina		407-120-6	55612-11-8	R53	R: 53 S: 61		
616-073-00-2	4'-etossi-2-benzimidazol-amide		407-600-5	120187-29-3	Muta. Cat. 3; R68 R53	Xn R: 68-53 S: (2-)22-36/37-61		
616-074-00-8	N-butil-2-(4-morfolinicarbonil)benzamide		407-730-2	104958-67-0	Xi; R36 R43 R52-53	Xi R: 36-43-52/53 S: (2-)24-26-37-61		
616-075-00-3	D,L-(N,N)-dietil-2-idrossi-2-fenilacetamide		408-120-9	65197-96-8	Xn; R22 Xi; R41	Xn R: 22-41 S: (2-)26-39-(46-)		
616-076-00-9	N-terz-butil-N'-(4-etilbenzoi)-3,5-dimetilbenzoidrazide		412-850-3	112410-23-8	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
616-077-00-4	Miscela di: acido 2-(9-metil-1,3,8,10-tetraossi-2,3,9,10-tetraidro-(1H,8H)-antra[2,1,9-def: 6,5,10-d'e'f']disochinoln-2-il-etansolfonico; 2-(9-metil-1,3,8,10-tetraossi-2,3,9,10-tetraidro-(1H,8H)-antra[2,1,9-def: 6,5,10-d'e'f']diti-sochinoln-2-il-etansolfato di potassio		411-310-4	—	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
616-078-00-X	2-[2,4-bis(1,1-dimetil-etil)fenossil]-N-(2-idrossi-5-metil-fenil)-esanimamide		411-330-3	104541-33-5	R53	R: 53 S: 61		
616-079-00-5	1,6-esandil-bis(2-(2-(1-etilpentil)-3-ossazolidinil)etil)carbammato		411-700-4	140921-24-0	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
616-080-00-0	4-(2-(3-etil-4-metil-2-osso-pirrolin-1-il)carbossammido)etil)benzensolfonamide		411-850-0	119018-29-0	R52-53	R: 52/53 S: 61		
616-081-00-6	5-bromo-8-naftolattame		413-480-5	24856-00-6	Xn; R22 R43 N: R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)22-24-37-60-61		
616-082-00-1	N-(5-cloro-3-((4-dietilammino)-2-metilfenil)immino-4-metil-6-osso-1,4-cicloesadien-1-il)-benzammide		413-200-1	129604-78-0	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
616-083-00-7	[2-[(4-nitrofenil)ammino]etil] urea		410-700-1	27080-42-8	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)24-37-61		
616-084-00-2	2,4-bis[N'-(4-metilfenil)ureido]-toluene		411-790-5	—	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-085-00-8	3-(2,4-diclorofenil)-6-fluorochinazolin-2,4(1H,3H)-dione		412-190-6	168900-02-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-086-00-3	2-acetilammino-6-cloro-4-[(4-dietilammino)2-metilfenil-immino]-5-metil-1-osso-2,5-cicloesadiene		412-250-1	102387-48-4	R53	R: 53 S: 61		
616-087-00-9	Miscela di: 7,9,9-trimetil-3,1,4-diossa-4,1,3-diosso-5,1,2-diazaadecan-1,1,6-diil-prop-2-enato; 7,7,9-trimetil-3,1,4-diossa-4,1,3-diosso-5,1,2-diazaadecan-1,1,6-diil-prop-2-enato		412-260-6	52658-19-2	Xi; R36 R43 N: R51-53	Xi; N R: 36-43-51/53 S: (2-)26-36/37-61		

Numero della sostanza	Nome della sostanza chimica	Note relative alle sostanze	N. EC	N. CAS	Classificazione	Etichettatura	Limiti di concentrazione	Note relative ai preparati
616-088-00-4	2-amminosolfonil-N,N-dimetilnicotinamide		413-440-7	112006-75-4	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)24-37-61		
616-089-00-X	5-(2,4-diosso-1,2,3,4-tetraidropirimidin)-3-fluoro-2-idrossimetiltetraidrofurano		415-360-8	41107-56-6	Muta. Cat. 3; R68	Xn R: 68 S: (2-)22-36/37		
616-090-00-5	1-(1,4-benzodiossan-2-icarbonil)piperazina cloridrato		415-660-9	70918-74-0	T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	T; N R: 23/24/25-48/22-51/53 S: 53-45-61		
616-091-00-0	1,3,5-tris-[(2S e 2R)-2,3-epossipropil]-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trione	E	423-400-0	59653-74-6	Muta. Cat. 2; R46 T; R23 Xn; R22-48/22 Xi; R41 R43	T R: 46-22-23-41-43-48/22 S: 53-45		
617-016-00-4	2-etil-2-metileptanperossoato di 3-idrossi-1,1-dimetilbutile		413-910-1	—	O; R7 R10 Xi; R38 N; R50-53	O; Xi; N R: 7-10-38-50/53 S: (2-)7/47-14-36/37/39-60-61		
617-017-00-X	Miscela di: 2,2'-bis(terz-pentilperossi)-p-diisopropilbenzene; 2,2'-bis(terz-pentilperossi)-m-diisopropilbenzene		412-140-3	32144-25-5	O; R7 R53	O R: 7-53 S: (2-)3/7-14-36/37/39-61		

*ALLEGATO 1D***Index No**

601-050-00-1	609-017-00-3	613-006-00-9
--------------	--------------	--------------

*ALLEGATO 1E***Index No**

006-005-00-4	602-079-00-2	612-111-00-7
006-012-00-2	603-056-00-X	612-128-00-X
015-022-00-6	604-009-00-6	612-147-00-3
015-048-00-8	604-042-00-6	612-148-00-9
015-072-00-9	604-055-00-7	613-048-00-8
023-001-00-8	605-016-00-7	613-049-00-3
024-012-00-0	609-020-00-X	613-140-00-8
602-002-00-2	612-033-00-3	615-023-00-7

*ALLEGATO 1F***Index No**

048-003-00-6	048-007-00-8	603-066-00-4
048-004-00-1	602-025-00-8	
048-005-00-7	603-029-00-2	

*ALLEGATO 1G***Index No**

015-015-00-8

*ALLEGATO IH***Index No**

603-001-00-X

—

*ALLEGATO II***Index No**

016-023-00-4

605-020-00-9

611-001-00-6

601-048-00-0

609-007-00-9

612-035-00-4

603-063-00-8

609-049-00-8

612-051-00-1

—

*ALLEGATO IJ***Index No**

604-005-00-4

612-145-00-2

612-146-00-8

—

ALLEGATO 2

ANEXO II — BILAG II — ANHANG II — ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ — ANNEX II — ANNEXE II — ALLEGATO II — BIJLAGE II
— ANEXO II — LIITE II — BILAGA II —

ANEXO II

Símbolos e indicaciones de peligro de las sustancias y preparados peligrosos

BILAG II

Faresymboler og farebetegnelser for farlige stoffer og præparater

ANHANG II

Gefahrensymbole und -bezeichnungen für gefährliche Stoffe und Zubereitungen

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Σύμβολα και ενδείξεις κινδύνου για επικίνδυνες ουσίες και παρασκευάσματα

ANNEX II

Symbols and indications of danger for dangerous substances and preparations

ANNEXE II

Symboles et indications de danger des substances et préparations dangereuses

ALLEGATO II

Simboli e indicazioni di pericolo delle sostanze e preparati pericolosi

BIJLAGE II

Gevaarsymbolen en -aanduidingen van gevaarlijke stoffen en preparaten

ANEXO II

Símbolos e indicações de perigo das substâncias e preparações perigosas

LIITE II

Varoituserkit ja niiden nimet vaarallisille aineille ja valmisteille

BILAGA II

Färosymboler och farobeteckningar för farliga ämnen och beredningar

Nota: Las letras E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi y N no forman parte del símbolo.

Bemærkning: Bogstaverne E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi og N udgør ikke en del af symbolet.

Anmerkung: Die Buchstaben E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi und N sind nicht Bestandteil des Gefahrensymbols.

Σημείωση: Τα γράμματα E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi και N δεν αποτελούν μέρος του συμβόλου.

Note: The letters E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi and N do not form part of the symbol.

Remarque: Les lettres E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi et N ne font pas partie du symbole.

Nota: Le lettere E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi e N non fanno parte del simbolo.

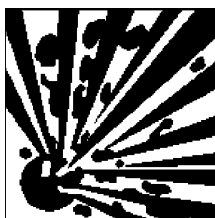
Opmerking: De letters E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi en N maken geen deel uit van het gevaarsymbool.

Nota: As letras E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi e N não fazem parte do símbolo.

Huomautus: Varoitusmerkkien kirjaintunnukset E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi ja N eivät ole osa varoitusmerkkiä.

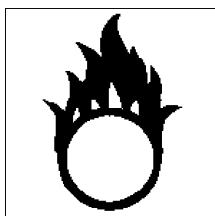
Anmärkning: Bokstäverna E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi och N utgör inte en del av symbolen.

E



ES: Explosivo
DA: Eksplosiv
DE: Explosionsgefährlich
EL: Εκρηκτικό
EN: Explosive
FR: Explosif
IT: Esplosivo
NL: Ontplofbaar
PT: Explosivo
FI: Räjätävä
SV: Explosivt

O



ES: Comburente
DA: Brandnærende
DE: Brandfördernd
EL: Οξειδωτικό
EN: Oxidising
FR: Comburant
IT: Comburente
NL: Oxiderend
PT: Comburente
FI: Hapettava
SV: Oxiderande

F

ES: Fácilmente inflamable
DA: Meget brandfarlig
DE: Leichtentzündlich
EL: Πολύ εύφλεκτο
EN: Highly flammable
FR: Facilement inflammable
IT: Facilmente infiammabile
NL: Licht ontvlambaar
PT: Facilmente inflamável
FI: Helposti syttyvä
SV: Mycket brandfarligt

F+

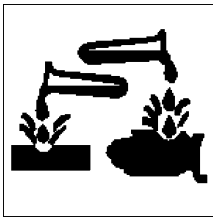
ES: Extremadamente inflamable
DA: Yderst brandfarlig
DE: Hochentzündlich
EL: Εξαιρετικά εύφλεκτο
EN: Extremely flammable
FR: Extrêmement inflammable
IT: Estremamente infiammabile
NL: Zeer licht ontvlambaar
PT: Extremamente inflamável
FI: Erittäin helposti syttyvä
SV: Extremt brandfarligt

T

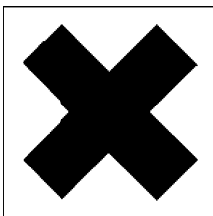
ES: Tóxico
DA: Giftig
DE: Giftig
EL: Τοξικό
EN: Toxic
FR: Toxique
IT: Tossico
NL: Vergiftig
PT: Tóxico
FI: Myrkyllinen
SV: Giftig

T+

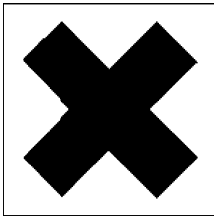
ES: Muy tóxico
DA: Meget giftig
DE: Sehr giftig
EL: Πολύ τοξικό
EN: Very toxic
FR: Très toxique
IT: Molto tossico
NL: Zeer vergiftig
PT: Muito tóxico
FI: Erittäin myrkyllinen
SV: Mycket giftig

C

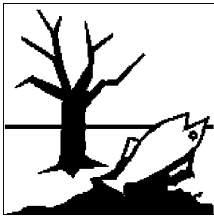
ES: Corrosivo
DA: Ætsende
DE: Ätzend
EL: Διαβρωτικό
EN: Corrosive
FR: Corrosif
IT: Corrosivo
NL: Bijtend
PT: Corrosivo
FI: Syövyttävä
SV: Frätande

Xn

ES: Nocivo
DA: Sundhedsskadelig
DE: Gesundheitsschädlich
EL: Επιβλαβές
EN: Harmful
FR: Nocif
IT: Nocivo
NL: Schadelijk
PT: Nocivo
FI: Haitallinen
SV: Hälsoskadlig

Xi

ES: Irritante
DA: Lokalirriterende
DE: Reizend
EL: Ερεθιστικό
EN: Irritant
FR: Irritant
IT: Irritante
NL: Irriterend
PT: Irritante
FI: Ärsyttävä
SV: Irriterande

N

ES: Peligroso para el medio ambiente
DA: Miljøfarlig
DE: Umweltgefährlich
EL: Επικίνδυνο για το περιβάλλον
EN: Dangerous for the environment
FR: Dangereux pour l'environnement
IT: Pericoloso per l'ambiente
NL: Milieugevaarlijk
PT: Perigoso para o ambiente
FI: Ympäristölle vaarallinen
SV: Miljöfarlig

ALLEGATO 3

ANEXO III — BILAG III — ANHANG III — ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ — ANNEX III — ANNEXE III — ALLEGATO III —
BIJLAGE III — ANEXO III — LIITE III — BILAGA III

ANEXO III

Naturaleza de los riesgos específicos atribuidos a las sustancias y preparados peligrosos

BILAG III

Arten af de særlige risici, der er forbundet med de farlige stoffer og præparater

ANHANG III

Bezeichnungen der besonderen Gefahren bei gefährlichen Stoffen und Zubereitungen

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

Φύση των ειδικών κινδύνων που αφορούν επικίνδυνες ουσίες και παρασκευάσματα

ANNEX III

Nature of special risks attributed to dangerous substances and preparations

ANNEXE III

Nature des risques particuliers attribués aux substances et préparations dangereuses

ALLEGATO III

Natura dei rischi specifici attribuiti alle sostanze e preparati pericolosi

BIJLAGE III

Aard der bijzondere gevaren toegeschreven aan gevaarlijke stoffen en preparaten

ANEXO III

Natureza dos riscos específicos atribuídos às substâncias e preparações perigosas

LIITE III

Eryitysten vaarojen luonne liittyen vaarallisiin aineisiin ja valmisteisiin

BILAGA III

Riskfraser som tilldelas farliga ämnen och beredningar

R1

- ES: Explosivo en estado seco.
DA: Eksplosiv i tør tilstand.
DE: In trockenem Zustand explosionsgefährlich.
EL: Εκρηκτικό σε ξηρή κατάσταση.
EN: Explosive when dry.
FR: Explosif à l'état sec.
IT: Esplosivo allo stato secco.
NL: In droge toestand ontplofbaar.
PT: Explosivo no estado seco.
FI: Räjätävää kuivana.
SV: Explosivt i torrt tillstånd.

R2

- ES: Riesgo de explosión por choque, fricción, fuego u otras fuentes de ignición.
DA: Eksplosionsfarlig ved stød, gnidning, ild eller andre antændelseskilder.
DE: Durch Schlag, Reibung, Feuer oder andere Zündquellen explosionsgefährlich.
EL: Κίνδυνος εκρήξεως από κρούση, τριβή, φωτιά ή άλλες πηγές αναφλέξεως.
EN: Risk of explosion by shock, friction, fire or other sources of ignition.
FR: Risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition.
IT: Rischio di esplosione per urto, sfregamento, fuoco o altre sorgenti d'ignizione.
NL: Ontploffingsgevaar door schok, wrijving, vuur of andere ontstekingsoorzaken.
PT: Risco de explosão por choque, fricção, fogo ou outras fontes de ignição.
FI: Räjätävää iskun, hankauksen, avotulen tai muun sytytyslähteen vaikutuksesta.
SV: Explosivt vid stöt, friktion, eld eller annan antändningsorsak.

R3

- ES: Alto riesgo de explosión por choque, fricción, fuego u otras fuentes de ignición.
DA: Meget eksplosionsfarlig ved stød, gnidning, ild eller andre antændelseskilder.
DE: Durch Schlag, Reibung, Feuer oder andere Zündquellen besonders explosionsgefährlich.
EL: Πολύ μεγάλος κίνδυνος εκρήξεως από κρούση, τριβή, φωτιά ή άλλες πηγές αναφλέξεως.
EN: Extreme risk of explosion by shock, friction, fire or other sources of ignition.
FR: Grand risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition.
IT: Elevato rischio di esplosione per urto, sfregamento, fuoco o altre sorgenti d'ignizione.
NL: Ernstig ontploffingsgevaar door schok, wrijving, vuur of andere ontstekingsoorzaken.
PT: Grande risco de explosão por choque, fricção, fogo ou outras fontes de ignição.
FI: Erittäin helposti räjähtävää iskun, hankauksen, avotulen tai muun sytytyslähteen vaikutuksesta.
SV: Mycket explosivt vid stöt, friktion, eld eller annan antändningsorsak.

R4

- ES: Forma compuestos metálicos explosivos muy sensibles.
DA: Danner meget følsomme eksplosive metalforbindelser.
DE: Bildet hochempfindliche explosionsgefährliche Metallverbindungen.
EL: Σχηματίζει πολύ ευαίσθητες εκρηκτικές μεταλλικές ενώσεις.
EN: Forms very sensitive explosive metallic compounds.
FR: Forme des composés métalliques explosifs très sensibles.

- IT: Forma composti metallici esplosivi molto sensibili.
NL: Vormt met metalen zeer gemakkelijk ontplofbare verbindingen.
PT: Forma compostos metálicos explosivos muito sensíveis.
FI: Muodostaa erittäin herkästi räjähtäviä metalliyhdisteitä.
SV: Bildar mycket känsliga explosiva metallföreningar.

R5

- ES: Peligro de explosión en caso de calentamiento.
DA: Eksplosionsfarlig ved opvarmning.
DE: Beim Erwärmen explosionsfähig.
EL: Η θέρμανση μπορεί να προκαλέσει έκρηξη.
EN: Heating may cause an explosion.
FR: Danger d'explosion sous l'action de la chaleur.
IT: Pericolo di esplosione per riscaldamento.
NL: Ontploffingsgevaar door verwarming.
PT: Perigo de explosão sob a acção do calor.
FI: Räjähdyksvaarallinen kuumennettaessa.
SV: Explosivt vid uppvärmning.

R6

- ES: Peligro de explosión, en contacto o sin contacto con el aire.
DA: Eksplosiv ved og uden kontakt med luft.
DE: Mit und ohne Luft explosionsfähig.
EL: Εκρηκτικό σε επαφή ή χωρίς επαφή με τον αέρα.
EN: Explosive with or without contact with air.
FR: Danger d'explosion en contact ou sans contact avec l'air.
IT: Esplosivo a contatto o senza contatto con l'aria.
NL: Ontplofbaar met en zonder lucht.
PT: Perigo de explosão com ou sem contacto com o ar.
FI: Räjähävää sellaisenaan tai ilman kanssa.
SV: Explosivt vid kontakt och utan kontakt med luft.

R7

- ES: Puede provocar incendios.
DA: Kan forårsage brand.
DE: Kann Brand verursachen.
EL: Μπορεί να προκαλέσει πυρκαγιά.
EN: May cause fire.
FR: Peut provoquer un incendie.
IT: Può provocare un incendio.
NL: Kan brand veroorzaken.
PT: Pode provocar incêndio.
FI: Aiheuttaa tulipalon vaaran.
SV: Kan orsaka brand.

R8

- ES: Peligro de fuego en contacto con materias combustibles.
DA: Brandfarlig ved kontakt med brandbare stoffer.
DE: Feueregefahr bei Berührung mit brennbaren Stoffen.
EL: Η επαφή με καύσιμο υλικό μπορεί να προκαλέσει πυρκαγιά.
EN: Contact with combustible material may cause fire.
FR: Favorise l'inflammation des matières combustibles.
IT: Può provocare l'accensione di materie combustibili.
NL: Bevordert de ontbranding van brandbare stoffen.
PT: Favorece a inflamação de matérias combustíveis.
FI: Aiheuttaa tulipalon vaaran palavien aineiden kanssa.
SV: Kontakt med brännbart material kan orsaka brand.

R9

- ES: Peligro de explosión al mezclar con materias combustibles.
DA: Eksplosionsfarlig ved blanding med brandbare stoffer.
DE: Explosionsgefahr bei Mischung mit brennbaren Stoffen.
EL: Εκρηκτικό όταν αναμειχθεί με καύσιμα υλικά.
EN: Explosive when mixed with combustible material.
FR: Peut exploser en mélange avec des matières combustibles.
IT: Esplosivo in miscela con materie combustibili.
NL: Ontploffingsgevaar bij menging met brandbare stoffen.
PT: Pode explodir quando misturado com matérias combustíveis.
FI: Räjähävää sekoitettaessa palavien aineiden kanssa.
SV: Explosivt vid blandning med brännbart material.

R10

- ES: Inflamable.
DA: Brandfarlig.
DE: Entzündlich.
EL: Εύφλεκτο.
EN: Flammable.
FR: Inflammable.
IT: Infiammabile.
NL: Ontvlambaar.
PT: Inflamável.
FI: Syttyvä.
SV: Brandfarligt.

R11

- ES: Fácilmente inflamable.
DA: Meget brandfarlig.
DE: Leichtentzündlich.
EL: Πολύ εύφλεκτο.
EN: Highly flammable.
FR: Facilement inflammable.

IT: Facilmente infiammabile.
NL: Licht ontvlambaar.
PT: Facilmente inflamável.
FI: Helposti syttyvää.
SV: Mycket brandfarligt.

R12

ES: Extremadamente inflamable.
DA: Yderst brandfarlig.
DE: Hochentzündlich.
EL: Εξαιρετικά εύφλεκτο.
EN: Extremely flammable.
FR: Extrêmement inflammable.
IT: Estremamente infiammabile.
NL: Zeer licht ontvlambaar.
PT: Extremamente inflamável.
FI: Erittäin helposti syttyvää.
SV: Extremt brandfarligt.

R14

ES: Reacciona violentamente con el agua.
DA: Reagerer voldsomt med vand.
DE: Reagiert heftig mit Wasser.
EL: Αντιδρά βίαια με νερό.
EN: Reacts violently with water.
FR: Réagit violemment au contact de l'eau.
IT: Reagisce violentemente con l'acqua.
NL: Reageert heftig met water.
PT: Reage violentamente em contacto com a água.
FI: Reagoi voimakkaasti veden kanssa.
SV: Reagerar häftigt med vatten.

R15

ES: Reacciona con el agua liberando gases extremadamente inflamables.
DA: Reagerer med vand under dannelse af yderst brandfarlige gasser.
DE: Reagiert mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase.
EL: Σε επαφή με το νερό εκλύει εξαιρετικά εύφλεκτα αέρια.
EN: Contact with water liberates extremely flammable gases.
FR: Au contact de l'eau, dégage des gaz extrêmement inflammables.
IT: A contatto con l'acqua libera gas estremamente infiammabili.
NL: Vormt zeer licht ontvlambaar gas in contact met water.
PT: Em contacto com a água liberta gases extremamente inflamáveis.
FI: Vapauttaa erittäin helposti syttyviä kaasuja veden kanssa.
SV: Vid kontakt med vatten bildas extremt brandfarliga gaser.

R16

- ES: Puede explosionar en mezcla con sustancias comburentes.
DA: Eksplosionsfarlig ved blanding med oxiderende stoffer.
DE: Explosionsgefährlich in Mischung mit brandfördernden Stoffen.
EL: Εκρηκτικό όταν αναμειχθεί με οξειδωτικές ουσίες.
EN: Explosive when mixed with oxidising substances.
FR: Peut exploser en mélange avec des substances comburantes.
IT: Pericolo di esplosione se mescolato con sostanze comburenti.
NL: Ontploffingsgevaar bij menging met oxiderende stoffen.
PT: Explosivo quando misturado com substâncias comburentes.
FI: Räjätävää hapettavien aineiden kanssa.
SV: Explosivt vid blandning med oxiderande ämnen.

R17

- ES: Se inflama espontáneamente en contacto con el aire.
DA: Selvantændelig i luft.
DE: Selbstentzündlich an der Luft.
EL: Αυτοαναφλέγεται στον αέρα.
EN: Spontaneously flammable in air.
FR: Spontanément inflammable à l'air.
IT: Spontaneamente infiammabile all'aria.
NL: Spontaan ontvlambaar in lucht.
PT: Espontaneamente inflamável ao ar.
FI: Itsestään syttyvä ilmassa.
SV: Självantänder i luft.

R18

- ES: Al usarlo pueden formarse mezclas aire-vapor explosivas/inflamables.
DA: Ved brug kan brandbare dampe/eksplosive damp-luftblandinger dannes.
DE: Bei Gebrauch Bildung explosionsfähiger/leichtentzündlicher Dampf/Luft-Gemische möglich.
EL: Κατά τη χρήση μπορεί να σχηματίσει εύφλεκτα/εκρηκτικά μείγματα ατμού-αέρος.
EN: In use, may form flammable/explosive vapour-air mixture.
FR: Lors de l'utilisation, formation possible de mélange vapeur-air inflammable/explosif.
IT: Durante l'uso può formare con aria miscele esplosive/inflammabili.
NL: Kan bij gebruik een ontvlambaar/ontplofbaar damp-luchtmengsel vormen.
PT: Pode formar mistura vapor-ar explosiva/inflamável durante a utilização.
FI: Käytössä voi muodostua syttyvä/räjätävä höyry-ilmakeos.
SV: Vid användning kan brännbara/explosiva ång-luftblandningar bildas.

R19

- ES: Puede formar peróxidos explosivos.
DA: Kan danne eksplosive peroxider.
DE: Kann explosionsfähige Peroxide bilden.
EL: Μπορεί να σχηματίσει εκρηκτικά υπεροξειδία.
EN: May form explosive peroxides.
FR: Peut former des peroxydes explosifs.

- IT: Può formare perossidi esplosivi.
NL: Kan ontplofbare peroxiden vormen.
PT: Pode formar peróxidos explosivos.
FI: Saattaa muodostaa räjähtäviä peroksideja.
SV: Kan bilda explosiva peroxider.

R20

- ES: Nocivo por inhalación.
DA: Farlig ved indånding.
DE: Gesundheitsschädlich beim Einatmen.
EL: Επιβλαβές όταν εισπνέεται.
EN: Harmful by inhalation.
FR: Nocif par inhalation.
IT: Nocivo per inalazione.
NL: Schadelijk bij inademing.
PT: Nocivo por inalação.
FI: Terveydelle haitallista hengitettynä.
SV: Farligt vid inandning.

R21

- ES: Nocivo en contacto con la piel.
DA: Farlig ved hudkontakt.
DE: Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut.
EL: Επιβλαβές σε επαφή με το δέρμα.
EN: Harmful in contact with skin.
FR: Nocif par contact avec la peau.
IT: Nocivo a contatto con la pelle.
NL: Schadelijk bij aanraking met de huid.
PT: Nocivo em contacto com a pele.
FI: Terveydelle haitallista joutuessaan iholle.
SV: Farligt vid hudkontakt.

R22

- ES: Nocivo por ingestión.
DA: Farlig ved indtagelse.
DE: Gesundheitsschädlich beim Verschlucken.
EL: Επιβλαβές σε περίπτωση κατάποσως.
EN: Harmful if swallowed.
FR: Nocif en cas d'ingestion.
IT: Nocivo per ingestione.
NL: Schadelijk bij opname door de mond.
PT: Nocivo por ingestão.
FI: Terveydelle haitallista nieltynä.
SV: Farligt vid förtäring.

R23

ES: Tóxico por inhalación.

DA: Giftig ved indånding.

DE: Giftig beim Einatmen.

EL: Τοξικό όταν εισπνέεται.

EN: Toxic by inhalation.

FR: Toxique par inhalation.

IT: Tossico per inalazione.

NL: Vergiftig bij inademing.

PT: Tóxico por inalação.

FI: Myrkyllistä hengitettynä.

SV: Giftigt vid inandning.

R24

ES: Tóxico en contacto con la piel.

DA: Giftig ved hudkontakt.

DE: Giftig bei Berührung mit der Haut.

EL: Τοξικό σε επαφή με το δέρμα.

EN: Toxic in contact with skin.

FR: Toxique par contact avec la peau.

IT: Tossico a contatto con la pelle.

NL: Vergiftig bij aanraking met de huid.

PT: Tóxico em contacto com a pele.

FI: Myrkyllistä joutuessaan iholle.

SV: Giftigt vid hudkontakt.

R25

ES: Tóxico por ingestión.

DA: Giftig ved indtagelse.

DE: Giftig beim Verschlucken.

EL: Τοξικό σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Toxic if swallowed.

FR: Toxique en cas d'ingestion.

IT: Tossico per ingestione.

NL: Vergiftig bij opname door de mond.

PT: Tóxico por ingestão.

FI: Myrkyllistä nieltynä.

SV: Giftigt vid förtäring.

R26

ES: Muy tóxico por inhalación.

DA: Meget giftig ved indånding.

DE: Sehr giftig beim Einatmen.

EL: Πολύ τοξικό όταν εισπνέεται.

EN: Very toxic by inhalation.

FR: Très toxique par inhalation.

- IT: Molto tossico per inalazione.
NL: Zeer giftig bij inademing.
PT: Muito tóxico por inalação.
FI: Erittäin myrkyllistä hengitettynä.
SV: Mycket giftigt vid inandning.

R27

- ES: Muy tóxico en contacto con la piel.
DA: Meget giftig ved hudkontakt.
DE: Sehr giftig bei Berührung mit der Haut.
EL: Πολύ τοξικό σε επαφή με το δέρμα.
EN: Very toxic in contact with skin.
FR: Très toxique par contact avec la peau.
IT: Molto tossico a contatto con la pelle.
NL: Zeer giftig bij aanraking met de huid.
PT: Muito tóxico em contacto com a pele.
FI: Erittäin myrkyllistä joutuessaan iholle.
SV: Mycket giftigt vid hudkontakt.

R28

- ES: Muy tóxico por ingestión.
DA: Meget giftig ved indtagelse.
DE: Sehr giftig beim Verschlucken.
EL: Πολύ τοξικό σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Very toxic if swallowed.
FR: Très toxique en cas d'ingestion.
IT: Molto tossico per ingestione.
NL: Zeer giftig bij opname door de mond.
PT: Muito tóxico por ingestão.
FI: Erittäin myrkyllistä nieltynä.
SV: Mycket giftigt vid förtäring.

R29

- ES: En contacto con agua libera gases tóxicos.
DA: Udvikler giftig gas ved kontakt med vand.
DE: Entwickelt bei Berührung mit Wasser giftige Gase.
EL: Σε επαφή με το νερό ελευθερώνονται τοξικά αέρια.
EN: Contact with water liberates toxic gas.
FR: Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques.
IT: A contatto con l'acqua libera gas tossici.
NL: Vormt giftig gas in contact met water.
PT: Em contacto com a água liberta gases tóxicos.
FI: Kehittää myrkyllistä kaasua veden kanssa.
SV: Utvecklar giftig gas vid kontakt med vatten.

R30

- ES: Puede inflamarse fácilmente al usarlo.
DA: Kan blive meget brandfarlig under brug.
DE: Kann bei Gebrauch leicht entzündlich werden.
EL: Κατά τη χρήση γίνεται πολύ εύφλεκτο.
EN: Can become highly flammable in use.
FR: Peut devenir facilement inflammable pendant l'utilisation.
IT: Può divenire facilmente infiammabile durante l'uso.
NL: Kan bij gebruik licht ontvlambaar worden.
PT: Pode tornar-se facilmente inflamável durante o uso.
FI: Käytettäessä voi muuttua helposti syttyväksi.
SV: Kan bli mycket brandfarligt vid användning.

R31

- ES: En contacto con ácidos libera gases tóxicos.
DA: Udvikler giftig gas ved kontakt med syre.
DE: Entwickelt bei Berührung mit Säure giftige Gase.
EL: Σε επαφή με οξέα ελευθερώνονται τοξικά αέρια.
EN: Contact with acids liberates toxic gas.
FR: Au contact d'un acide, dégage un gaz toxique.
IT: A contatto con acidi libera gas tossico.
NL: Vormt vergiftige gassen in contact met zuren.
PT: Em contacto com ácidos liberta gases tóxicos.
FI: Kehittää myrkyllistä kaasua hapon kanssa.
SV: Utvecklar giftig gas vid kontakt med syra.

R32

- ES: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.
DA: Udvikler meget giftig gas ved kontakt med syre.
DE: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.
EL: Σε επαφή με οξέα ελευθερώνονται πολύ τοξικά αέρια.
EN: Contact with acids liberates very toxic gas.
FR: Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique.
IT: A contatto con acidi libera gas molto tossico.
NL: Vormt zeer vergiftige gassen in contact met zuren.
PT: Em contacto com ácidos liberta gases muito tóxicos.
FI: Kehittää erittäin myrkyllistä kaasua hapon kanssa.
SV: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra.

R33

- ES: Peligro de efectos acumulativos.
DA: Kan ophobes i kroppen efter gentagen brug.
DE: Gefahr kumulativer Wirkungen.
EL: Κίνδυνος αθροιστικών επιδράσεων.
EN: Danger of cumulative effects.
FR: Danger d'effets cumulatifs.

- IT: Pericolo di effetti cumulativi.
NL: Gevaar voor cumulatieve effecten.
PT: Perigo de efeitos cumulativos.
FI: Terveydellisten haittojen vaara pitkäaikaisessa altistuksessa.
SV: Kan ansamlas i kroppen och ge skador.

R34

- ES: Provoca quemaduras.
DA: Ætsningsfare.
DE: Verursacht Verätzungen.
EL: Προκαλεί εγκαύματα.
EN: Causes burns.
FR: Provoque des brûlures.
IT: Provoca ustioni.
NL: Veroorzaakt brandwonden.
PT: Provoca queimaduras.
FI: Syövyttävää.
SV: Frätande.

R35

- ES: Provoca quemaduras graves.
DA: Alvorlig ætsningsfare.
DE: Verursacht schwere Verätzungen.
EL: Προκαλεί σοβαρά εγκαύματα.
EN: Causes severe burns.
FR: Provoque de graves brûlures.
IT: Provoca gravi ustioni.
NL: Veroorzaakt ernstige brandwonden.
PT: Provoca queimaduras graves.
FI: Voimakkaasti syövyttävää.
SV: Starkt frätande.

R36

- ES: Irrita los ojos.
DA: Irriterer øjnene.
DE: Reizt die Augen.
EL: Ερεθίζει τα μάτια.
EN: Irritating to eyes.
FR: Irritant pour les yeux.
IT: Irritante per gli occhi.
NL: Irriterend voor de ogen.
PT: Irritante para os olhos.
FI: Ärsyttää silmiä.
SV: Irriterar ögonen.

R37

- ES: Irrita las vías respiratorias.
DA: Irriterer åndedrætsorganerne.
DE: Reizt die Atmungsorgane.
EL: Ερεθίζει το αναπνευστικό σύστημα.
EN: Irritating to respiratory system.
FR: Irritant pour les voies respiratoires.
IT: Irritante per le vie respiratorie.
NL: Irriterend voor de ademhalingswegen.
PT: Irritante para as vias respiratórias.
FI: Ärsyttää hengityselimiä.
SV: Irriterar andningsorganen.

R38

- ES: Irrita la piel.
DA: Irriterer huden.
DE: Reizt die Haut.
EL: Ερεθίζει το δέρμα.
EN: Irritating to skin.
FR: Irritant pour la peau.
IT: Irritante per la pelle.
NL: Irriterend voor de huid.
PT: Irritante para a pele.
FI: Ärsyttää ihoa.
SV: Irriterar huden.

R39

- ES: Peligro de efectos irreversibles muy graves.
DA: Fare for varig alvorlig skade på helbred.
DE: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens.
EL: Κίνδυνος πολύ σοβαρών μονίμων επιδράσεων.
EN: Danger of very serious irreversible effects.
FR: Danger d'effets irréversibles très graves.
IT: Pericolo di effetti irreversibili molto gravi.
NL: Gevaar voor ernstige onherstelbare effecten.
PT: Perigo de efeitos irreversíveis muito graves.
FI: Erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara.
SV: Risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador.

R40

- ES: Posibles efectos cancerígenos.
DA: Mulighed for kræftfremkaldende effekt.
DE: Verdacht auf krebserzeugende Wirkung.
EL: Ύποπτο καρκινογένησης.
EN: Limited evidence of a carcinogenic effect.
FR: Effet cancérogène suspecté — preuves insuffisantes.

- IT: Possibilità di effetti cancerogeni — prove insufficienti.
NL: Carcinogene effecten zijn niet uitgesloten.
PT: Possibilidade de efeitos cancerígenos.
FI: Epäillään aiheuttavan syöpäsairauden vaaraa.
SV: Misstänks kunna ge cancer.

R41

- ES: Riesgo de lesiones oculares graves.
DA: Risiko for alvorlig øjenskade.
DE: Gefahr ernster Augenschäden.
EL: Κίνδυνος σοβαρών οφθαλμικών βλαβών.
EN: Risk of serious damage to eyes.
FR: Risque de lésions oculaires graves.
IT: Rischio di gravi lesioni oculari.
NL: Gevaar voor ernstig oogletsel.
PT: Risco de lesões oculares graves .
FI: Vakavan silmävaurion vaara.
SV: Risk för allvarliga ögonskador.

R42

- ES: Posibilidad de sensibilización por inhalación.
DA: Kan give overfølsomhed ved indånding.
DE: Sensibilisierung durch Einatmen möglich.
EL: Μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση όταν εισπνέεται.
EN: May cause sensitisation by inhalation.
FR: Peut entraîner une sensibilisation par inhalation.
IT: Può provocare sensibilizzazione per inalazione.
NL: Kan overgevoeligheid veroorzaken bij inademing.
PT: Pode causar sensibilização por inalação.
FI: Altistuminen hengitysteitse voi aiheuttaa herkistymistä.
SV: Kan ge allergi vid inandning

R43

- ES: Posibilidad de sensibilización en contacto con la piel.
DA: Kan give overfølsomhed ved kontakt med huden.
DE: Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich.
EL: Μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση σε επαφή με το δέρμα.
EN: May cause sensitisation by skin contact.
FR: Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.
IT: Può provocare sensibilizzazione per contatto con la pelle.
NL: Kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid.
PT: Pode causar sensibilização em contacto com a pele.
FI: Ihokosketus voi aiheuttaa herkistymistä.
SV: Kan ge allergi vid hudkontakt.

R44

- ES: Riesgo de explosión al calentarlo en ambiente confinado.
DA: Eksplosionsfarlig ved opvarmning under indeslutning.
DE: Explosionsgefahr bei Erhitzen unter Einschluss.
EL: Κίνδυνος εκρήξεως εάν θερμανθεί υπό περιορισμό.
EN: Risk of explosion if heated under confinement.
FR: Risque d'explosion si chauffé en ambiance confinée.
IT: Rischio di esplosione per riscaldamento in ambiente confinato.
NL: Ontploffingsgevaar bij verwarming in afgesloten toestand.
PT: Risco de explosão se aquecido em ambiente fechado.
FI: Räjähdyksvaara kuumentettaessa suljetussa astiassa.
SV: Explosionsrisk vid uppvärmning i slutna behållare.

R45

- ES: Puede causar cáncer.
DA: Kan fremkalde kræft.
DE: Kann Krebs erzeugen.
EL: Μπορεί να προκαλέσει καρκίνο.
EN: May cause cancer.
FR: Peut provoquer le cancer.
IT: Può provocare il cancro.
NL: Kan kanker veroorzaken.
PT: Pode causar cancro.
FI: Aiheuttaa syöpäsairauden vaaraa.
SV: Kan ge cancer.

R46

- ES: Puede causar alteraciones genéticas hereditarias.
DA: Kan forårsage arvelige genetiske skader.
DE: Kann vererbare Schäden verursachen.
EL: Μπορεί να προκαλέσει κληρονομικές γενετικές βλάβες.
EN: May cause heritable genetic damage.
FR: Peut provoquer des altérations génétiques héréditaires.
IT: Può provocare alterazioni genetiche ereditarie.
NL: Kan erfelijke genetische schade veroorzaken.
PT: Pode causar alterações genéticas hereditárias.
FI: Saattaa aiheuttaa periytyviä perimävaurioita.
SV: Kan ge ärftliga genetiska skador.

R48

- ES: Riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada.
DA: Alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning.
DE: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition.
EL: Κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα απο παρατεταμένη έκθεση.
EN: Danger of serious damage to health by prolonged exposure.
FR: Risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée.

- IT: Pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata.
NL: Gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling.
PT: Risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada.
FI: Pitkääikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle.
SV: Risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering.

R49

- ES: Puede causar cáncer por inhalación.
DA: Kan fremkalde kræft ved indånding.
DE: Kann Krebs erzeugen beim Einatmen.
EL: Μπορεί να προκαλέσει καρκίνο όταν εισπνέεται.
EN: May cause cancer by inhalation.
FR: Peut provoquer le cancer par inhalation.
IT: Può provocare il cancro per inalazione.
NL: Kan kanker veroorzaken bij inademing.
PT: Pode causar cancro por inalação.
FI: Aiheuttaa syöpäsairauden vaaraa hengitettynä.
SV: Kan ge cancer vid inandning.

R50

- ES: Muy tóxico para los organismos acuáticos.
DA: Meget giftig for organismer, der lever i vand.
DE: Sehr giftig für Wasserorganismen.
EL: Πολύ τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς.
EN: Very toxic to aquatic organisms.
FR: Très toxique pour les organismes aquatiques.
IT: Altamente tossico per gli organismi acquatici.
NL: Zeer vergiftig voor in het water levende organismen.
PT: Muito tóxico para os organismos aquáticos.
FI: Erittäin myrkyllistä vesieliöille.
SV: Mycket giftigt för vattenlevande organismer.

R51

- ES: Tóxico para los organismos acuáticos.
DA: Giftig for organismer, der lever i vand.
DE: Giftig für Wasserorganismen.
EL: Τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς.
EN: Toxic to aquatic organisms.
FR: Toxique pour les organismes aquatiques.
IT: Tossico per gli organismi acquatici.
NL: Vergiftig voor in het water levende organismen.
PT: Tóxico para os organismos aquáticos.
FI: Myrkyllistä vesieliöille.
SV: Giftigt för vattenlevande organismer.

R52

- ES: Nocivo para los organismos acuáticos.
DA: Skadelig for organismer, der lever i vand.
DE: Schädlich für Wasserorganismen.
EL: Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς.
EN: Harmful to aquatic organisms.
FR: Nocif pour les organismes aquatiques.
IT: Nocivo per gli organismi acquatici.
NL: Schadelijk voor in het water levende organismen.
PT: Nocivo para os organismos aquáticos.
FI: Haitallista vesieliöille.
SV: Skadligt för vattenlevande organismer.

R53

- ES: Puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático.
DA: Kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet.
DE: Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.
EL: Μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στο υδάτινο περιβάλλον.
EN: May cause long-term adverse effects in the aquatic environment.
FR: Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
IT: Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.
NL: Kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.
PT: Pode causar efeitos nefastos a longo prazo no ambiente aquático.
FI: Voi aiheuttaa pitkäaikaisia haittavaikutuksia vesiympäristössä.
SV: Kan orsaka skadliga långtidseffekter i vattenmiljön.

R54

- ES: Tóxico para la flora.
DA: Giftig for planter.
DE: Giftig für Pflanzen.
EL: Τοξικό για τη χλωρίδα.
EN: Toxic to flora.
FR: Toxique pour la flore.
IT: Tossico per la flora.
NL: Vergiftig voor planten.
PT: Tóxico para a flora.
FI: Myrkyllistä kasveille.
SV: Giftigt för växter.

R55

- ES: Tóxico para la fauna.
DA: Giftig for dyr.
DE: Giftig für Tiere.
EL: Τοξικό για την πανίδα.
EN: Toxic to fauna.
FR: Toxique pour la faune.

IT: Tossico per la fauna.
NL: Vergiftig voor dieren.
PT: Tóxico para a fauna.
FI: Myrkyllistä eläimille.
SV: Giftigt för djur.

R56

ES: Tóxico para los organismos del suelo.
DA: Giftig for organismer i jordbunden.
DE: Giftig für Bodenorganismen.
EL: Τοξικό για τους οργανισμούς του εδάφους.
EN: Toxic to soil organisms.
FR: Toxique pour les organismes du sol.
IT: Tossico per gli organismi del terreno.
NL: Vergiftig voor bodemorganismen.
PT: Tóxico para os organismos do solo.
FI: Myrkyllistä maaperäeliöille.
SV: Giftigt för marklevande organismer.

R57

ES: Tóxico para las abejas.
DA: Giftig for bier.
DE: Giftig für Bienen.
EL: Τοξικό για τις μέλισσες.
EN: Toxic to bees.
FR: Toxique pour les abeilles.
IT: Tossico per le api.
NL: Vergiftig voor bijen.
PT: Tóxico para as abelhas.
FI: Myrkyllistä mehiläisille.
SV: Giftigt för bin.

R58

ES: Puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente.
DA: Kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i miljøet.
DE: Kann längerfristig schädliche Wirkungen auf die Umwelt haben.
EL: Μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στο περιβάλλον.
EN: May cause long-term adverse effects in the environment.
FR: Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement.
IT: Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente.
NL: Kan in het milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.
PT: Pode causar efeitos nefastos a longo prazo no ambiente.
FI: Voi aiheuttaa pitkäaikaisia haittavaikutuksia ympäristössä.
SV: Kan orsaka skadliga långtidseffekter i miljön.

R59

- ES: Peligroso para la capa de ozono.
DA: Farlig for ozonlaget.
DE: Gefährlich für die Ozonschicht.
EL: Επικίνδυνο για τη στιβάδα του όζοντος.
EN: Dangerous for the ozone layer.
FR: Dangereux pour la couche d'ozone.
IT: Pericoloso per lo strato di ozono.
NL: Gevaarlijk voor de ozonlaag.
PT: Perigoso para a camada de ozono .
FI: Vaarallista otsonikerrokselle.
SV: Farligt för ozonskiktet.

R60

- ES: Puede perjudicar la fertilidad.
DA: Kan skade forplantningsevnen.
DE: Kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen.
EL: Μπορεί να εξασθενήσει τη γονιμότητα.
EN: May impair fertility.
FR: Peut altérer la fertilité.
IT: Può ridurre la fertilità.
NL: Kan de vruchtbaarheid schaden.
PT: Pode comprometer a fertilidade.
FI: Voi heikentää hedelmällisyyttä.
SV: Kan ge nedsatt fortplantningsförmåga.

R61

- ES: Riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto.
DA: Kan skade barnet under graviditeten.
DE: Kann das Kind im Mutterleib schädigen.
EL: Μπορεί να βλάψει το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης.
EN: May cause harm to the unborn child.
FR: Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
IT: Può danneggiare i bambini non ancora nati.
NL: Kan het ongeboren kind schaden.
PT: Risco durante a gravidez com efeitos adversos na descendência.
FI: Vaarallista sikiölle.
SV: Kan ge fosterskador.

R62

- ES: Posible riesgo de perjudicar la fertilidad.
DA: Mulighed for skade på forplantningsevnen.
DE: Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen.
EL: Πιθανός κίνδυνος για εξασθένηση της γονιμότητας.
EN: Possible risk of impaired fertility.
FR: Risque possible d'altération de la fertilité.

- IT: Possibile rischio di ridotta fertilità.
NL: Mogelijk gevaar voor verminderde vruchtbaarheid.
PT: Possíveis riscos de comprometer a fertilidade.
FI: Voi mahdollisesti heikentää hedelmällisyyttä.
SV: Möjlig risk för nedsatt fortplantningsförmåga.

R63

- ES: Posible riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto.
DA: Mulighed for skade på barnet under graviditeten.
DE: Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen.
EL: Πιθανός κίνδυνος δυσμενών επιδράσεων στο έμβryo κατά τη διάρκεια της κύησης.
EN: Possible risk of harm to the unborn child.
FR: Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.
IT: Possibile rischio di danni ai bambini non ancora nati.
NL: Mogelijk gevaar voor beschadiging van het ongeboren kind.
PT: Possíveis riscos durante a gravidez com efeitos adversos na descendência.
FI: Voi olla vaarallista sikiölle.
SV: Möjlig risk för fosterskador.

R64

- ES: Puede perjudicar a los niños alimentados con leche materna.
DA: Kan skade børn i ammeperioden.
DE: Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen.
EL: Μπορεί να βλάψει τα βρέφη που τρέφονται με μητρικό γάλα.
EN: May cause harm to breastfed babies.
FR: Risque possible pour les bébés nourris au lait maternel.
IT: Possibile rischio per i bambini allattati al seno.
NL: Kan schadelijk zijn via de borstvoeding.
PT: Pode causar danos às crianças alimentadas com leite materno.
FI: Saattaa aiheuttaa haittaa rintaruokinnassa oleville lapsille.
SV: Kan skada spädbarn under amningsperioden.

R65

- ES: Nocivo: si se ingiere puede causar daño pulmonar.
DA: Farlig: kan give lungeskade ved indtagelse.
DE: Gesundheitsschädlich: kann beim Verschlucken Lungenschäden verursachen.
EL: Επιβλαβές: μπορεί να προκαλέσει βλάβη στους πνεύμονες σε περίπτωση κατάποσης.
EN: Harmful: may cause lung damage if swallowed.
FR: Nocif: peut provoquer une atteinte des poumons en cas d'ingestion.
IT: Nocivo: può causare danni ai polmoni in caso di ingestione.
NL: Schadelijk: kan longschade veroorzaken na verslikken.
PT: Nocivo: pode causar danos nos pulmões se ingerido.
FI: Haitallista: voi aiheuttaa keuhkovaurion nieltäessä.
SV: Farligt: kan ge lungskador vid förtäring.

R66

- ES: La exposición repetida puede provocar sequedad o formación de grietas en la piel.
DA: Gentagen udsættelse kan give tør eller revnet hud.
DE: Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen.
EL: Η παρατεταμένη έκθεση μπορεί να προκαλέσει ξηρότητα δέρματος ή σκάσιμο.
EN: Repeated exposure may cause skin dryness or cracking.
FR: L'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau.
IT: L'esposizione ripetuta può provocare secchezza e screpolature della pelle.
NL: Herhaalde blootstelling kan een droge of een gebarsten huid veroorzaken.
PT: Pode provocar secura da pele ou fissuras, por exposição repetida.
FI: Toistuva altistus voi aiheuttaa ihon kuivumista tai halkeilua.
SV: Upprepad kontakt kan ge torr hud eller hudsprickor.

R67

- ES: La inhalación de vapores puede provocar somnolencia y vértigo.
DA: Dampe kan give sløvhed og svimmelhed.
DE: Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen.
EL: Η εισπνοή ατμών μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και ζάλη.
EN: Vapours may cause drowsiness and dizziness.
FR: L'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges.
IT: L'inhalazione dei vapori può provocare sonnolenza e vertigini.
NL: Dampen kunnen slaperigheid en duizeligheid veroorzaken.
PT: Pode provocar sonolência e vertigens, por inalação dos vapores.
FI: Höyryt voivat aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta.
SV: Ångor kan göra att man blir dåsig och omtöcknad.

R68

- ES: Posibilidad de efectos irreversibles.
DA: Mulighed for varig skade på helbred.
DE: Irreversibler Schaden möglich.
EL: Πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων.
EN: Possible risk of irreversible effects.
FR: Possibilité d'effets irréversibles.
IT: Possibilità di effetti irreversibili.
NL: Onherstelbare effecten zijn niet uitgesloten.
PT: Possibilidade de efeitos irreversíveis.
FI: Pysyvien vaurioiden vaara.
SV: Möjlig risk för bestående hälsoskador.

Combinación de frases-R
Kombination af R-sætninger
Kombination der R-Sätze
Συνδυασμός των Ρ-φράσεων
Combination of R-phrases
Combinaison des phrases R
Combinazioni delle frasi R
Combinatie van R-zinnen
Combinação das frases R
Yhdistetyt R-lausekkeet
Sammansatta R-fraser

R14/15

ES: Reacciona violentamente con el agua, liberando gases extremadamente inflamables.
DA: Reagerer voldsomt med vand under dannelse af yderst brandfarlige gasser.
DE: Reagiert heftig mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase.
EL: Αντιδρά βίαια σε επαφή με νερό εκλύοντας αέρια εξόχως εύφλεκτα.
EN: Reacts violently with water, liberating extremely flammable gases.
FR: Réagit violemment au contact de l'eau en dégageant des gaz extrêmement inflammables.
IT: Reagisce violentemente con l'acqua liberando gas estremamente infiammabili.
NL: Reageert heftig met water en vormt daarbij zeer ontvlambaar gas.
PT: Reage violentamente com a água libertando gases extremamente inflamáveis.
FI: Reagoi voimakkaasti veden kanssa vapauttaen helposti syttyviä kaasuja.
SV: Reagerar häftigt med vatten varvid extremt brandfarliga gaser bildas.

R15/29

ES: En contacto con el agua, libera gases tóxicos y extremadamente inflamables.
DA: Reagerer med vand under dannelse af giftige og yderst brandfarlige gasser.
DE: Reagiert mit Wasser unter Bildung giftiger und hochentzündlicher Gase.
EL: Σε επαφή με νερό ελευθερώνονται τοξικά, εξόχως εύφλεκτα αέρια.
EN: Contact with water liberates toxic, extremely flammable gas.
FR: Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques et extrêmement inflammables.
IT: A contatto con acqua libera gas tossici ed estremamente infiammabili.
NL: Vormt vergiftig en zeer ontvlambaar gas in contact met water.
PT: Em contacto com a água liberta gases tóxicos e extremamente inflamáveis.
FI: Vapauttaa myrkyllisiä, helposti syttyviä kaasuja veden kanssa.
SV: Utvecklar giftig och extremt brandfarlig gas vid kontakt med vatten.

R20/21

- ES: Nocivo por inhalación y en contacto con la piel.
DA: Farlig ved indånding og ved hudkontakt.
DE: Gesundheitsschädlich beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut.
EL: Επιβλαβές όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.
EN: Harmful by inhalation and in contact with skin.
FR: Nocif par inhalation et par contact avec la peau.
IT: Nocivo per inalazione e contatto con la pelle.
NL: Schadelijk bij inademing en bij aanraking met de huid.
PT: Nocivo por inalação e em contacto com a pele.
FI: Terveydelle haitallista hengitettynä ja joutuessaan iholle.
SV: Farligt vid inandning och hudkontakt.

R20/22

- ES: Nocivo por inhalación y por ingestión.
DA: Farlig ved indånding og ved indtagelse.
DE: Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken.
EL: Επιβλαβές όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Harmful by inhalation and if swallowed.
FR: Nocif par inhalation et par ingestion.
IT: Nocivo per inalazione e ingestione.
NL: Schadelijk bij inademing en opname door de mond.
PT: Nocivo por inalação e ingestão.
FI: Terveydelle haitallista hengitettynä ja nieltynä.
SV: Farligt vid inandning och förtäring.

R20/21/22

- ES: Nocivo por inhalación, por ingestión y en contacto con la piel.
DA: Farlig ved indånding, ved hudkontakt og ved indtagelse.
DE: Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut.
EL: Επιβλαβές όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Harmful by inhalation, in contact with skin and if swallowed.
FR: Nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
IT: Nocivo per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione.
NL: Schadelijk bij inademing, opname door de mond en aanraking met de huid.
PT: Nocivo por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.
FI: Terveydelle haitallista hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.
SV: Farligt vid inandning, hudkontakt och förtäring.

R21/22

- ES: Nocivo en contacto con la piel y por ingestión.
DA: Farlig ved hudkontakt og ved indtagelse.
DE: Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken.
EL: Επιβλαβές σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Harmful in contact with skin and if swallowed.
FR: Nocif par contact avec la peau et par ingestion.

- IT: Nocivo a contatto con la pelle e per ingestione.
NL: Schadelijk bij aanraking met de huid en bij opname door de mond.
PT: Nocivo em contacto com a pele e por ingestão.
FI: Terveydelle haitallista joutuessaan iholle ja nieltynä.
SV: Farligt vid hudkontakt och förtäring.

R23/24

- ES: Tóxico por inhalación y en contacto con la piel.
DA: Giftig ved indånding og ved hudkontakt.
DE: Giftig beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut.
EL: Τοξικό όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.
EN: Toxic by inhalation and in contact with skin.
FR: Toxique par inhalation et par contact avec la peau.
IT: Tossico per inalazione e contatto con la pelle.
NL: Vergiftig bij inademing en bij aanraking met de huid.
PT: Tóxico por inalação e em contacto com a pele.
FI: Myrkyllistä hengitettynä ja joutuessaan iholle.
SV: Giftigt vid inandning och hudkontakt.

R23/25

- ES: Tóxico por inhalación y por ingestión.
DA: Giftig ved indånding og ved indtagelse.
DE: Giftig beim Einatmen und Verschlucken.
EL: Τοξικό όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Toxic by inhalation and if swallowed.
FR: Toxique par inhalation et par ingestion.
IT: Tossico per inalazione e ingestione.
NL: Vergiftig bij inademing en opname door de mond.
PT: Tóxico por inalação e ingestão.
FI: Myrkyllistä hengitettynä ja nieltynä.
SV: Giftigt vid inandning och förtäring.

R23/24/25

- ES: Tóxico por inhalación, por ingestión y en contacto con la piel.
DA: Giftig ved indånding, ved hudkontakt og ved indtagelse.
DE: Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut.
EL: Τοξικό όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed.
FR: Toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
IT: Tossico per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione.
NL: Vergiftig bij inademing, opname door de mond en aanraking met de huid.
PT: Tóxico por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.
FI: Myrkyllistä hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.
SV: Giftigt vid inandning, hudkontakt och förtäring.

R24/25

- ES: Tóxico en contacto con la piel y por ingestión.
DA: Giftig ved hudkontakt og ved indtagelse.
DE: Giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken.
EL: Τοξικό σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Toxic in contact with skin and if swallowed.
FR: Toxique par contact avec la peau et par ingestion.
IT: Tossico a contatto con la pelle e per ingestione.
NL: Vergiftig bij aanraking met de huid en bij opname door de mond.
PT: Tóxico em contacto com a pele e por ingestão.
FI: Myrkyllistä joutuessaan iholle ja nieltynä.
SV: Giftigt vid hudkontakt och förtäring.

R26/27

- ES: Muy tóxico por inhalación y en contacto con la piel.
DA: Meget giftig ved indånding og ved hudkontakt.
DE: Sehr giftig beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut.
EL: Πολύ τοξικό όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.
EN: Very toxic by inhalation and in contact with skin.
FR: Très toxique par inhalation et par contact avec la peau.
IT: Molto tossico per inalazione e contatto con la pelle.
NL: Zeer vergiftig bij inademing en bij aanraking met de huid.
PT: Muito tóxico por inalação e em contacto com a pele.
FI: Erittäin myrkyllistä hengitettynä ja joutuessaan iholle.
SV: Mycket giftigt vid inandning och hudkontakt.

R26/28

- ES: Muy tóxico por inhalación y por ingestión.
DA: Meget giftig ved indånding og ved indtagelse.
DE: Sehr giftig beim Einatmen und Verschlucken.
EL: Πολύ τοξικό όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Very toxic by inhalation and if swallowed.
FR: Très toxique par inhalation et par ingestion.
IT: Molto tossico per inalazione e per ingestione.
NL: Zeer vergiftig bij inademing en opname door de mond.
PT: Muito tóxico por inalação e ingestão.
FI: Erittäin myrkyllistä hengitettynä ja nieltynä.
SV: Mycket giftigt vid inandning och förtäring.

R26/27/28

- ES: Muy tóxico por inhalación, por ingestión y en contacto con la piel.
DA: Meget giftig ved indånding, ved hudkontakt og ved indtagelse.
DE: Sehr giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut.
EL: Πολύ τοξικό όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Very toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed.
FR: Très toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

- IT: Molto tossico per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione.
NL: Zeer vergiftig bij inademing, opname door de mond en aanraking met de huid.
PT: Muito tóxico por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.
FI: Erittäin myrkyllistä hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.
SV: Mycket giftigt vid inandning, hudkontakt och förtäring.

R27/28

- ES: Muy tóxico en contacto con la piel y por ingestión.
DA: Meget giftig ved hudkontakt og ved indtagelse.
DE: Sehr giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken.
EL: Πολύ τοξικό σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Very toxic in contact with skin and if swallowed.
FR: Très toxique par contact avec la peau et par ingestion.
IT: Molto tossico a contatto con la pelle e per ingestione.
NL: Zeer vergiftig bij aanraking met de huid en bij opname door de mond.
PT: Muito tóxico em contacto com a pele e por ingestão.
FI: Erittäin myrkyllistä joutuessaan iholle ja nieltynä.
SV: Mycket giftigt vid hudkontakt och förtäring.

R36/37

- ES: Irrita los ojos y las vías respiratorias.
DA: Irriterer øjnene og åndedrætsorganerne.
DE: Reizt die Augen und die Atmungsorgane.
EL: Ερεθίζει τα μάτια και το αναπνευστικό σύστημα.
EN: Irritating to eyes and respiratory system.
FR: Irritant pour les yeux et les voies respiratoires.
IT: Irritante per gli occhi e le vie respiratorie.
NL: Irriterend voor de ogen en de ademhalingswegen.
PT: Irritante para os olhos e vias respiratórias.
FI: Ärsyttää silmiä ja hengityselimiä.
SV: Irriterar ögonen och andningsorganen.

R36/38

- ES: Irrita los ojos y la piel.
DA: Irriterer øjnene og huden.
DE: Reizt die Augen und die Haut.
EL: Ερεθίζει τα μάτια και το δέρμα.
EN: Irritating to eyes and skin.
FR: Irritant pour les yeux et la peau.
IT: Irritante per gli occhi e la pelle.
NL: Irriterend voor de ogen en de huid.
PT: Irritante para os olhos e pele.
FI: Ärsyttää silmiä ja ihoa.
SV: Irriterar ögonen och huden.

R36/37/38

- ES: Irrita los ojos, la piel y las vías respiratorias.
DA: Irriterer øjnene, åndedrætsorganerne og huden.
DE: Reizt die Augen, die Atmungsorgane und die Haut.
EL: Ερεθίζει τα μάτια, το αναπνευστικό σύστημα και το δέρμα.
EN: Irritating to eyes, respiratory system and skin.
FR: Irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau.
IT: Irritante per gli occhi, le vie respiratorie e la pelle.
NL: Irriterend voor de ogen, de ademhalingswegen en de huid.
PT: Irritante para os olhos, vias respiratórias e pele.
FI: Ärsyttää silmiä, hengityselimiä ja ihoa.
SV: Irriterar ögonen, andningsorganen och huden.

R37/38

- ES: Irrita las vías respiratorias y la piel.
DA: Irriterer åndedrætsorganerne og huden.
DE: Reizt die Atmungsorgane und die Haut.
EL: Ερεθίζει το αναπνευστικό σύστημα και το δέρμα.
EN: Irritating to respiratory system and skin.
FR: Irritant pour les voies respiratoires et la peau.
IT: Irritante per le vie respiratorie e la pelle.
NL: Irriterend voor de ademhalingswegen en de huid.
PT: Irritante para as vias respiratórias e pele.
FI: Ärsyttää hengityselimiä ja ihoa.
SV: Irriterar andningsorganen och huden.

R39/23

- ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación.
DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding.
DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen.
EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται.
EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation.
FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation.
IT: Tossico: pericoli di effetti irreversibili molto gravi per inalazione.
NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing.
PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação.
FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä.
SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning.

R39/24

- ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por contacto con la piel.
DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved hudkontakt.
DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut.
EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα.
EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects in contact with skin.
FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau.

- IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle.
NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij aanraking met de huid.
PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves em contacto com a pele.
FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara joutuessaan iholle.
SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid hudkontakt.

R39/25

- ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por ingestión.
DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indtagelse.
DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Verschlucken.
EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects if swallowed.
FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par ingestion.
IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per ingestione.
NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij opname door de mond.
PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por ingestão.
FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara nieltynä.
SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid förtäring.

R39/23/24

- ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación y contacto con la piel.
DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding og hudkontakt.
DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut.
EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.
EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation and in contact with skin.
FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par contact avec la peau.
IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e a contatto con la pelle.
NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing en aanraking met de huid.
PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação e em contacto com a pele.
FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä ja joutuessaan iholle.
SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning och hudkontakt.

R39/23/25

- ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación e ingestión.
DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding og indtagelse.
DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken.
EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation and if swallowed.
FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par ingestion.
IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e ingestione.
NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing en opname door de mond.
PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação e ingestão.
FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä ja nieltynä.
SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning och förtäring.

R39/24/25

- ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por contacto con la piel e ingestión.
- DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved hudkontakt og indtagelse.
- DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
- EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects in contact with skin and if swallowed.
- FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau et par ingestion.
- IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle e per ingestione.
- NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij aanraking met de huid en opname door de mond.
- PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves em contacto com a pele e por ingestão.
- FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara joutuessaan iholle ja nieltynä.
- SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid hudkontakt och förtäring.

R39/23/24/25

- ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación, contacto con la piel e ingestión.
- DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding, hudkontakt og indtagelse.
- DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
- EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation, in contact with skin and if swallowed.
- FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione.
- NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond.
- PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.
- FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.
- SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning, hudkontakt och förtäring.

R39/26

- ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación.
- DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding.
- DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen.
- EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται.
- EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation.
- FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation.
- IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione.
- NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing.
- PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação.
- FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä.
- SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning.

R39/27

- ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por contacto con la piel.
- DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved hudkontakt.
- DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut.
- EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα.
- EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects in contact with skin.

- FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau.
IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle.
NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij aanraking met de huid.
PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves em contacto com a pele.
FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara joutuessaan iholle.
SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid hudkontakt.

R39/28

- ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por ingestión.
DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indtagelse.
DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Verschlucken.
EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects if swallowed.
FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par ingestion.
IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per ingestione.
NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij opname door de mond.
PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por ingestão.
FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara nieltynä.
SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid förtäring.

R39/26/27

- ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación y contacto con la piel.
DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding og hudkontakt.
DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut.
EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.
EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation and in contact with skin.
FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par contact avec la peau.
IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e a contatto con la pelle.
NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing en aanraking met de huid.
PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação e em contacto com a pele.
FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä ja joutuessaan iholle.
SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning och hudkontakt.

R39/26/28

- ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación e ingestión.
DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding og indtagelse.
DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken.
EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation and if swallowed.
FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par ingestion.
IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e ingestione.
NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing en opname door de mond.
PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação e ingestão.
FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä ja nieltynä.
SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning och förtäring.

R39/27/28

- ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por contacto con la piel e ingestión.
- DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved hudkontakt og indtagelse.
- DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
- EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects in contact with skin and if swallowed.
- FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau et par ingestion.
- IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle e per ingestione.
- NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij aanraking met de huid en opname door de mond.
- PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves em contacto com a pele e por ingestão.
- FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara joutuessaan iholle ja nieltynä.
- SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid hudkontakt och förtäring.

R39/26/27/28

- ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación, contacto con la piel e ingestión.
- DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding, hudkontakt og indtagelse.
- DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
- EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation, in contact with skin and if swallowed.
- FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione.
- NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond.
- PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.
- FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.
- SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning, hudkontakt och förtäring.

R42/43

- ES: Posibilidad de sensibilización por inhalación y por contacto con la piel.
- DA: Kan give overfølsomhed ved indånding og ved kontakt med huden.
- DE: Sensibilisierung durch Einatmen und Hautkontakt möglich.
- EL: Μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.
- EN: May cause sensitisation by inhalation and skin contact.
- FR: Peut entraîner une sensibilisation par inhalation et par contact avec la peau.
- IT: Può provocare sensibilizzazione per inalazione e contatto con la pelle.
- NL: Kan overgevoeligheid veroorzaken bij inademing of contact met de huid.
- PT: Pode causar sensibilização por inalação e em contacto com a pele.
- FI: Altistuminen hengitysteitse ja ihokosketus voi aiheuttaa herkistymistä.
- SV: Kan ge allergi vid inandning och hudkontakt.

R48/20

- ES: Nocivo: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por inhalación.
- DA: Farlig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indånding.
- DE: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen.
- EL: Επιβλαβές: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται.

- EN: Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure through inhalation.
FR: Nocif: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation.
IT: Nocivo: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per inalazione.
NL: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing.
PT: Nocivo: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada por inalação.
FI: Terveydelle haitallista: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle hengitettynä.
SV: Farligt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom inandning.

R48/21

- ES: Nocivo: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por contacto con la piel.
DA: Farlig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved hudkontakt.
DE: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut.
EL: Επιβλαβές: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε επαφή με το δέρμα.
EN: Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure in contact with skin.
FR: Nocif: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau.
IT: Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle.
NL: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij aanraking met de huid.
PT: Nocivo: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada em contacto com a pele.
FI: Terveydelle haitallista: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle joutuessaan iholle.
SV: Farligt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom hudkontakt.

R48/22

- ES: Nocivo: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por ingestión.
DA: Farlig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indtagelse.
DE: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken.
EL: Επιβλαβές: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure if swallowed.
FR: Nocif: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion.
IT: Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per ingestione.
NL: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij opname door de mond.
PT: Nocivo: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada por ingestão.
FI: Terveydelle haitallista: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle nieltynä.
SV: Farligt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom förtäring.

R48/20/21

- ES: Nocivo: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por inhalación y contacto con la piel.
DA: Farlig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indånding og hudkontakt.
DE: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Berührung mit der Haut.
EL: Επιβλαβές: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.
EN: Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure through inhalation and in contact with skin.
FR: Nocif: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par contact avec la peau.
IT: Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione e a contatto con la pelle.
NL: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing en aanraking met de huid.

- PT: Nocivo: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada por inalação e em contacto com a pele.
- FI: Terveydelle haitallista: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle hengitettynä ja joutuessaan iholle.
- SV: Farligt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom inandning och hudkontakt.

R48/20/22

- ES: Nocivo: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por inhalación e ingestión.
- DA: Farlig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indånding og indtagelse.
- DE: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Verschlucken.
- EL: Επιβλαβές: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.
- EN: Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure through inhalation and if swallowed.
- FR: Nocif: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par ingestion.
- IT: Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione e ingestione.
- NL: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing en opname door de mond.
- PT: Nocivo: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada por inalação e ingestão.
- FI: Terveydelle haitallista: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle hengitettynä ja nieltynä.
- SV: Farligt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom inandning och förtäring.

R48/21/22

- ES: Nocivo: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por contacto con la piel e ingestión.
- DA: Farlig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved hudkontakt og indtagelse.
- DE: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- EL: Επιβλαβές: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
- EN: Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure in contact with skin and if swallowed.
- FR: Nocif: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau et par ingestion.
- IT: Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle e per ingestione.
- NL: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij aanraking met de huid en opname door de mond.
- PT: Nocivo: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada em contacto com a pele e por ingestão.
- FI: Terveydelle haitallista: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle joutuessaan iholle ja nieltynä.
- SV: Farligt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom hudkontakt och förtäring.

R48/20/21/22

- ES: Nocivo: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por inhalación, contacto con la piel e ingestión.
- DA: Farlig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indånding, hudkontakt og indtagelse.
- DE: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- EL: Επιβλαβές: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
- EN: Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure through inhalation, in contact with skin and if swallowed.

- FR: Nocif: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- IT: Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione.
- NL: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond.
- PT: Nocivo: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.
- FI: Terveydelle haitallista: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.
- SV: Farligt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom inandning, hudkontakt och förtäring.

R48/23

- ES: Tóxico: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por inhalación.
- DA: Giftig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indånding.
- DE: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen.
- EL: Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται.
- EN: Toxic: danger of serious damage to health by prolonged exposure through inhalation.
- FR: Toxique: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation.
- IT: Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione.
- NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing.
- PT: Tóxico: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada por inalação.
- FI: Myrkyllistä: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle hengitettynä.
- SV: Giftigt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom inandning.

R48/24

- ES: Tóxico: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por contacto con la piel.
- DA: Giftig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved hudkontakt.
- DE: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut.
- EL: Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε επαφή με το δέρμα.
- EN: Toxic: danger of serious damage to health by prolonged exposure in contact with skin.
- FR: Toxique: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau.
- IT: Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle.
- NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij aanraking met de huid.
- PT: Tóxico: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada em contacto com a pele.
- FI: Myrkyllistä: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle joutuessaan iholle.
- SV: Giftigt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom hudkontakt.

R48/25

- ES: Tóxico: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por ingestión.
- DA: Giftig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indtagelse.
- DE: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken.
- EL: Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε περίπτωση καταπόσεως.
- EN: Toxic: danger of serious damage to health by prolonged exposure if swallowed.
- FR: Toxique: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par ingestion.
- IT: Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per ingestione.
- NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij opname door de mond.
- PT: Tóxico: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada por ingestão.

FI: Myrkyllistä: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle nieltynä.

SV: Giftigt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom förtäring.

R48/23/24

ES: Tóxico: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por inhalación y contacto con la piel.

DA: Giftig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indånding og hudkontakt.

DE: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Berührung mit der Haut.

EL: Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.

EN: Toxic: danger of serious damage to health by prolonged exposure through inhalation and in contact with skin.

FR: Toxique: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par contact avec la peau.

IT: Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione e a contatto con la pelle.

NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing en aanraking met de huid.

PT: Tóxico: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada por inalação e em contacto com a pele.

FI: Myrkyllistä: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle hengitettynä ja joutuessaan iholle.

SV: Giftigt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom inandning och hudkontakt.

R48/23/25

ES: Tóxico: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por inhalación e ingestión.

DA: Giftig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indånding og indtagelse.

DE: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Verschlucken.

EL: Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Toxic: danger of serious damage to health by prolonged exposure through inhalation and if swallowed.

FR: Toxique: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation et par ingestion.

IT: Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione ed ingestione.

NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing en opname door de mond.

PT: Tóxico: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada por inalação e ingestão.

FI: Myrkyllistä: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle hengitettynä ja nieltynä.

SV: Giftigt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom inandning och förtäring.

R48/24/25

ES: Tóxico: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por contacto con la piel e ingestión.

DA: Giftig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved hudkontakt og indtagelse.

DE: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.

EL: Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Toxic: danger of serious damage to health by prolonged exposure in contact with skin and if swallowed.

FR: Toxique: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle e per ingestione.

- NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij aanraking met de huid en opname door de mond.
- PT: Tóxico: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada em contacto com a pele e por ingestão.
- FI: Myrkyllistä: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle joutuessaan iholle ja nieltynä.
- SV: Giftigt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom hudkontakt och förtäring.

R48/23/24/25

- ES: Tóxico: riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada por inhalación, contacto con la piel e ingestión.
- DA: Giftig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indånding, hudkontakt og indtagelse.
- DE: Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- EL: Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
- EN: Toxic: danger of serious damage to health by prolonged exposure through inhalation, in contact with skin and if swallowed.
- FR: Toxique: risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- IT: Tossico: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione.
- NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond.
- PT: Tóxico: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.
- FI: Myrkyllistä: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.
- SV: Giftigt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom inandning, hudkontakt och förtäring.

R50/53

- ES: Muy tóxico para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático.
- DA: Meget giftig for organismer, der lever i vand; kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet.
- DE: Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.
- EL: Πολύ τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς, μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στο υδάτινο περιβάλλον.
- EN: Very toxic to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment.
- FR: Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- IT: Altamente tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.
- NL: Zeer vergiftig voor in het water levende organismen; kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.
- PT: Muito tóxico para os organismos aquáticos, podendo causar efeitos nefastos a longo prazo no ambiente aquático.
- FI: Erittäin myrkyllistä vesieliöille, voi aiheuttaa pitkäaikaisia haittavaikutuksia vesiympäristössä.
- SV: Mycket giftigt för vattenlevande organismer, kan orsaka skadliga långtidseffekter i vattenmiljön.

R51/53

- ES: Tóxico para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático.
- DA: Giftig for organismer, der lever i vand; kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet.
- DE: Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.

- EL: Τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς, μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στο υδάτινο περιβάλλον.
- EN: Toxic to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment.
- FR: Toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- IT: Tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.
- NL: Vergiftig voor in het water levende organismen; kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.
- PT: Tóxico para os organismos aquáticos, podendo causar efeitos nefastos a longo prazo no ambiente aquático.
- FI: Myrkyllistä vesieliöille, voi aiheuttaa pitkäaikaisia haittavaikutuksia vesiympäristössä.
- SV: Giftigt för vattenlevande organismer, kan orsaka skadliga långtidseffekter i vattenmiljön.

R52/53

- ES: Nocivo para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático.
- DA: Skadelig for organismer, der lever i vand; kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet.
- DE: Schädlich für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.
- EL: Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στο υδάτινο περιβάλλον.
- EN: Harmful to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment.
- FR: Nocif pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.
- IT: Nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.
- NL: Schadelijk voor in het water levende organismen; kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.
- PT: Nocivo para os organismos aquáticos, podendo causar efeitos nefastos a longo prazo no ambiente aquático.
- FI: Haitallista vesieliöille, voi aiheuttaa pitkäaikaisia haittavaikutuksia vesiympäristössä.
- SV: Skadligt för vattenlevande organismer, kan orsaka skadliga långtidseffekter i vattenmiljön.

R68/20

- ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por inhalación.
- DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved indånding.
- DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen.
- EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων όταν εισπνέεται.
- EN: Harmful: possible risk of irreversible effects through inhalation.
- FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par inhalation.
- IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione.
- NL: Schadelijk: bij inademing zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.
- PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis por inalação.
- FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä.
- SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid inandning.

R68/21

- ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por contacto con la piel
- DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved hudkontakt.
- DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut.
- EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα.
- EN: Harmful: possible risk of irreversible effects in contact with skin.
- FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par contact avec la peau.

- IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili a contatto con la pelle.
NL: Schadelijk: bij aanraking met de huid zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.
PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis em contacto com a pele.
FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara joutuessaan iholle.
SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid hudkontakt.

R68/22

- ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por ingestión.
DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved indtagelse.
DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Verschlucken.
EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Harmful: possible risk of irreversible effects if swallowed.
FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par ingestion.
IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per ingestione.
NL: Schadelijk: bij opname door de mond zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.
PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis por ingestão.
FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara nieltynä.
SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid förtäring.

R68/20/21

- ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por inhalación y contacto con la piel.
DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved indånding og hudkontakt.
DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut.
EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.
EN: Harmful: possible risk of irreversible effects through inhalation and in contact with skin.
FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par inhalation et par contact avec la peau.
IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione e a contatto con la pelle.
NL: Schadelijk: bij inademing en aanraking met de huid zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.
PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis por inalação e em contacto com a pele.
FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä ja joutuessaan iholle.
SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid inandning och hudkontakt.

R68/20/22

- ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por inhalación e ingestión.
DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved indånding og indtagelse.
DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken.
EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.
EN: Harmful: possible risk of irreversible effects through inhalation and if swallowed.
FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par inhalation et par ingestion.
IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione e ingestione.
NL: Schadelijk: bij inademing en opname door de mond zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.
PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis por inalação e ingestão.
FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä ja nieltynä.
SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid inandning och förtäring.

R68/21/22

- ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por contacto con la piel e ingestión.
- DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved hudkontakt og indtagelse.
- DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
- EN: Harmful: possible risk of irreversible effects in contact with skin and if swallowed.
- FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par contact avec la peau et par ingestion.
- IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili a contatto con la pelle e per ingestione.
- NL: Schadelijk: bij aanraking met de huid en opname door de mond zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.
- PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis em contacto com a pele e por ingestão.
- FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara joutuessaan iholle ja nieltynä.
- SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid hudkontakt och förtäring.

R68/20/21/22

- ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por inhalación, contacto con la piel e ingestión.
- DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved indånding, hudkontakt og indtagelse.
- DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.
- EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.
- EN: Harmful: possible risk of irreversible effects through inhalation, in contact with skin and if swallowed.
- FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.
- IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione.
- NL: Schadelijk: bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.
- PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.
- FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.
- SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid inandning, hudkontakt och förtäring.
-

ALLEGATO 4

ANEXO IV — BILAG IV — ANHANG IV — ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV — ANNEX IV — ANNEXE IV — ALLEGATO IV —
BIJLAGE IV — ANEXO IV — LIITE IV — BILAGA IV

ANEXO IV

Consejos de prudencia relativos a las sustancias y preparados peligrosos

BILAG IV

Forsigtighedsregler for farlige stoffer og præparater

ANHANG IV

Sicherheitsratschläge für gefährliche Stoffe und Zubereitungen

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

Οδηγίες ασφαλούς χρήσης που αφορούν επικίνδυνες χημικές ουσίες και παρασκευάσματα

ANNEX IV

Safety advice concerning dangerous substances and preparations

ANNEXE IV

Conseils de prudence concernant les substances et préparations dangereuses

ALLEGATO IV

Consigli di prudenza riguardanti le sostanze e preparati pericolosi

BIJLAGE IV

Veiligheidsaanbevelingen met betrekking tot gevaarlijke stoffen en preparaten

ANEXO IV

Conselhos de prudência relativos a substâncias e preparações perigosas

LIITE IV

Vaarallisten aineiden ja valmisteiden turvallisuuohjeet

BILAGA IV

Skyddsfraser för farliga ämnen och beredningar

S1

- ES: Consérvese bajo llave.
DA: Opbevares under lås.
DE: Unter Verschluss aufbewahren.
EL: Να φυλάσσεται κλειδωμένο.
EN: Keep locked up.
FR: Conserver sous clé.
IT: Conservare sotto chiave.
NL: Achter slot bewaren.
PT: Guardar fechado à chave.
FI: Säilytettävä lukitussa tilassa.
SV: Förvaras i låst utrymme.

S2

- ES: Manténgase fuera del alcance de los niños.
DA: Opbevares utilgængeligt for børn.
DE: Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen.
EL: Μακριά από παιδιά.
EN: Keep out of the reach of children.
FR: Conserver hors de portée des enfants.
IT: Conservare fuori della portata dei bambini.
NL: Buiten bereik van kinderen bewaren.
PT: Manter fora do alcance das crianças.
FI: Säilytettävä lasten ulottumattomissa.
SV: Förvaras oåtkomligt för barn.

S3

- ES: Consérvese en lugar fresco.
DA: Opbevares køligt.
DE: Kühl aufbewahren.
EL: Να φυλάσσεται σε δροσερό μέρος.
EN: Keep in a cool place.
FR: Conserver dans un endroit frais.
IT: Conservare in luogo fresco.
NL: Op een koele plaats bewaren.
PT: Guardar em lugar fresco.
FI: Säilytettävä viileässä.
SV: Förvaras svalt.

S4

- ES: Manténgase lejos de locales habitados.
DA: Må ikke opbevares i nærheden af beboelse.
DE: Von Wohnplätzen fernhalten.
EL: Μακριά από κατοικημένους χώρους.
EN: Keep away from living quarters.
FR: Conserver à l'écart de tout local d'habitation.

IT: Conservare lontano da locali di abitazione.

NL: Verwijderd van woonruimten opbergen.

PT: Manter fora de qualquer zona de habitação.

FI: Ei saa säilyttää asuintiloissa.

SV: Förvaras avskilt från bostadsutrymmen.

S5

ES: Consérvese en ... (*líquido apropiado a especificar por el fabricante*).

DA: Opbevares under ... (*en egnet væske, som angives af fabrikanten*).

DE: Unter ... aufbewahren (*geeignete Flüssigkeit vom Hersteller anzugeben*).

EL: Να διατηρείται το περιεχόμενο μέσα σε ... (το είδος του κατάλληλου υγρού καθορίζεται από τον παραγωγό).

EN: Keep contents under ... (*appropriate liquid to be specified by the manufacturer*).

FR: Conserver sous ... (*liquide approprié à spécifier par le fabricant*).

IT: Conservare sotto ... (*liquido appropriato da indicarsi da parte del fabbricante*).

NL: Onder ... houden (*geschikte vloeistof aan te geven door fabrikant*).

PT: Manter sob ... (*líquido apropriado a especificar pelo produtor*).

FI: Sisältö säilytettävä ... (*tarkoitukseen soveltuvan nesteen ilmoittaa valmistaja/maahantuojaja*).

SV: Förvara innehållet i ... (*lämplig vätska anges av tillverkaren*).

S6

ES: Consérvese en ... (*gas inerte a especificar por el fabricante*).

DA: Opbevares under ... (*en inaktiv gas, som angives af fabrikanten*).

DE: Unter ... aufbewahren (*inertes Gas vom Hersteller anzugeben*).

EL: Να διατηρείται σε ατμόσφαιρα ... (το είδος του αδρανούς αερίου καθορίζεται από τον παραγωγό).

EN: Keep under ... (*inert gas to be specified by the manufacturer*).

FR: Conserver sous ... (*gaz inerte à spécifier par le fabricant*).

IT: Conservare sotto ... (*gas inerte da indicarsi da parte del fabbricante*).

NL: Onder ... houden (*inert gas aan te geven door fabrikant*).

PT: Manter sob ... (*gás inerte a especificar pelo produtor*).

FI: Säilytettävä ... (*inertin kaasun ilmoittaa valmistaja/maahantuojaja*).

SV: Förvaras i ... (*inert gas anges av tillverkaren*).

S7

ES: Manténgase el recipiente bien cerrado.

DA: Emballagen skal holdes tæt lukket.

DE: Behälter dicht geschlossen halten.

EL: Το δοχείο να διατηρείται ερμητικά κλεισμένο.

EN: Keep container tightly closed.

FR: Conserver le récipient bien fermé.

IT: Conservare il recipiente ben chiuso.

NL: In goed gesloten verpakking bewaren.

PT: Manter o recipiente bem fechado.

FI: Säilytettävä tiiviisti suljettuna.

SV: Förpackningen förvaras väl tillsluten.

S8

- ES: Manténgase el recipiente en lugar seco.
DA: Emballagen skal opbevares tørt.
DE: Behälter trocken halten.
EL: Το δοχείο να προστατεύεται από την υγρασία.
EN: Keep container dry.
FR: Conserver le récipient à l'abri de l'humidité.
IT: Conservare al riparo dall'umidità.
NL: Verpakking droog houden.
PT: Manter o recipiente ao abrigo da humidade.
FI: Säilytettävä kuivana.
SV: Förpackningen förvaras torrt.

S9

- ES: Consérvese el recipiente en lugar bien ventilado.
DA: Emballagen skal opbevares på et godt ventileret sted.
DE: Behälter an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren.
EL: Το δοχείο να διατηρείται σε καλά αεριζόμενο μέρος.
EN: Keep container in a well-ventilated place.
FR: Conserver le récipient dans un endroit bien ventilé.
IT: Conservare il recipiente in luogo ben ventilato.
NL: Op een goed geventileerde plaats bewaren.
PT: Manter o recipiente num local bem ventilado.
FI: Säilytettävä paikassa, jossa on hyvä ilmanvaihto.
SV: Förpackningen förvaras på väl ventilerad plats.

S12

- ES: No cerrar el recipiente herméticamente.
DA: Emballagen må ikke lukkes tæt.
DE: Behälter nicht gasdicht verschließen.
EL: Μη διατηρείτε το δοχείο ερμητικά κλεισμένο.
EN: Do not keep the container sealed.
FR: Ne pas fermer hermétiquement le récipient.
IT: Non chiudere ermeticamente il recipiente.
NL: De verpakking niet hermetisch sluiten.
PT: Não fechar o recipiente hermeticamente.
FI: Pakkausta ei saa sulkea ilmatiiviisti.
SV: Förpackningen får inte tillslutas lufttätt.

S13

- ES: Manténgase lejos de alimentos, bebidas y piensos.
DA: Må ikke opbevares sammen med fødevarer, drikkevarer og foderstoffer.
DE: Von Nahrungsmitteln, Getränken und Futtermitteln fernhalten.
EL: Μακριά από τρόφιμα, ποτά και ζωοτροφές.
EN: Keep away from food, drink and animal feedingstuffs.
FR: Conserver à l'écart des aliments et boissons, y compris ceux pour animaux.

- IT: Conservare lontano da alimenti o mangimi e da bevande.
NL: Verwijderd houden van eet- en drinkwaren en van diervoeder.
PT: Manter afastado de alimentos e bebidas, incluindo os dos animais.
FI: Ei saa säilyttää yhdessä elintarvikkeiden eikä eläinravinnon kanssa.
SV: Förvaras åtskilt från livsmedel och djurfoder.

S14

- ES: Conservese lejos de ... (*materiales incompatibles a especificar por el fabricante*).
DA: Opbevares adskilt fra ... (*uforligelige stoffer, som angives af fabrikanten*).
DE: Von ... fernhalten (*inkompatible Substanzen sind vom Hersteller anzugeben*).
EL: Μακριά από ... (*ασύμβατες ουσίες καθορίζονται από τον παραγωγό*).
EN: Keep away from ... (*incompatible materials to be indicated by the manufacturer*).
FR: Conserver à l'écart des ... (*matières incompatibles à indiquer par le fabricant*).
IT: Conservare lontano da ... (*sostanze incompatibili da precisare da parte del produttore*).
NL: Verwijderd houden van ... (*stoffen waarmee contact vermeden dient te worden aan te geven door de fabrikant*).
PT: Manter afastado de ... (*matérias incompatíveis a indicar pelo produtor*).
FI: Säilytettävä erillään ... (*yhteensopimattomat aineet ilmoittaa valmistaja/maahantuoja*).
SV: Förvaras åtskilt från ... (*oförenliga ämnen anges av tillverkaren*).

S15

- ES: Conservar alejado del calor.
DA: Må ikke udsættes for varme.
DE: Vor Hitze schützen.
EL: Μακριά από θερμότητα.
EN: Keep away from heat.
FR: Conserver à l'écart de la chaleur.
IT: Conservare lontano dal calore.
NL: Verwijderd houden van warmte.
PT: Manter afastado do calor.
FI: Suojattava lämmöltä.
SV: Får inte utsättas för värme.

S16

- ES: Conservar alejado de toda llama o fuente de chispas — No fumar.
DA: Holdes væk fra antændelseskilder — Rygning forbudt.
DE: Von Zündquellen fernhalten — Nicht rauchen.
EL: Μακριά από πηγές ανάφλεξης — Απαγορεύεται το κάπνισμα.
EN: Keep away from sources of ignition — No smoking.
FR: Conserver à l'écart de toute flamme ou source d'étincelles — Ne pas fumer.
IT: Conservare lontano da fiamme e scintille — Non fumare.
NL: Verwijderd houden van ontstekingsbronnen — Niet roken.
PT: Manter afastado de qualquer chama ou fonte de ignição — Não fumar.
FI: Eristettävä sytytyslähteistä — Tupakointi kielletty.
SV: Förvaras åtskilt från antändningskällor — Rökning förbjuden.

S17

- ES: Manténgase lejos de materias combustibles.
DA: Holdes væk fra brandbare stoffer.
DE: Von brennbaren Stoffen fernhalten.
EL: Μακριά από καύσιμα υλικά.
EN: Keep away from combustible material.
FR: Tenir à l'écart des matières combustibles.
IT: Tenere lontano da sostanze combustibili.
NL: Verwijderd houden van brandbare stoffen.
PT: Manter afastado de matérias combustíveis.
FI: Säilytettävä erillään syttyvistä kemikaaleista.
SV: Förvaras åtskilt från brandfarliga ämnen.

S18

- ES: Manipúlese y ábrase el recipiente con prudencia.
DA: Emballagen skal behandles og åbnes med forsigtighed.
DE: Behälter mit Vorsicht öffnen und handhaben.
EL: Χειριστείτε και ανοίξτε το δοχείο προσεκτικά.
EN: Handle and open container with care.
FR: Manipuler et ouvrir le récipient avec prudence.
IT: Manipolare ed aprire il recipiente con cautela.
NL: Verpakking voorzichtig behandelen en openen.
PT: Manipular e abrir o recipiente com prudência.
FI: Pakkauksen käsittelyssä ja avaamisessa on noudatettava varovaisuutta.
SV: Förpackningen hanteras och öppnas försiktigt.

S20

- ES: No comer ni beber durante su utilización.
DA: Der må ikke spises eller drikkes under brugen.
DE: Bei der Arbeit nicht essen und trinken.
EL: Μην τρώτε ή πίνετε όταν το χρησιμοποιείτε.
EN: When using do not eat or drink.
FR: Ne pas manger et ne pas boire pendant l'utilisation.
IT: Non mangiare né bere durante l'impiego.
NL: Niet eten of drinken tijdens gebruik.
PT: Não comer nem beber durante a utilização.
FI: Syöminen ja juominen kielletty kemikaalia käsiteltäessä.
SV: Ät inte eller drick inte under hanteringen

S21

- ES: No fumar durante su utilización.
DA: Der må ikke ryges under brugen.
DE: Bei der Arbeit nicht rauchen.
EL: Μην καπνίζετε όταν το χρησιμοποιείτε.
EN: When using do not smoke.
FR: Ne pas fumer pendant l'utilisation.

- IT: Non fumare durante l'impiego.
NL: Niet roken tijdens gebruik.
PT: Não fumar durante a utilização.
FI: Tupakointi kielletty kemikaalia käytettäessä.
SV: Rök inte under hanteringen.

S22

- ES: No respirar el polvo.
DA: Undgå indånding af støv.
DE: Staub nicht einatmen.
EL: Μην αναπνέετε την σκόνη.
EN: Do not breathe dust.
FR: Ne pas respirer les poussières.
IT: Non respirare le polveri.
NL: Stof niet inademen.
PT: Não respirar as poeiras.
FI: Vältettävä pölyn hengittämistä.
SV: Undvik inandning av damm.

S23

- ES: No respirar los gases/humos/vapores/aerosoles [denominación(es) adecuada(s) a especificar por el fabricante].
DA: Undgå indånding af gas/røg/dampe/aerosol-tåger (den eller de pågældende betegnelser angives af fabrikanten).
DE: Gas/Rauch/Dampf/Aerosol nicht einatmen (geeignete Bezeichnung(en) vom Hersteller anzugeben).
EL: Μην αναπνέετε αέρια/αναθυμιάσεις/ατμούς/εκνεφώματα (η κατάλληλη διατύπωση καθορίζεται από τον παραγωγό).
EN: Do not breathe gas/fumes/vapour/spray (appropriate wording to be specified by the manufacturer).
FR: Ne pas respirer les gaz/fumées/vapeurs/aérosols [terme(s) approprié(s) à indiquer par le fabricant].
IT: Non respirare i gas/fumi/vapori/aerosoli [termine(i) appropriato(i) da precisare da parte del produttore].
NL: Gas/rook/damp/sputniveau niet inademen (toepasselijke term(en) aan te geven door de fabrikant).
PT: Não respirar os gases/vapores/fumos/aerossóis [termo(s) apropriado(s) a indicar pelo produtor].
FI: Vältettävä kaasun/huurun/höyryn/sumun hengittämistä (oikean sanamuodon valitsee valmistaja/maahantuojaja).
SV: Undvik inandning av gas/rök/ånga/dimma (lämplig formulering anges av tillverkaren).

S24

- ES: Evítase el contacto con la piel.
DA: Undgå kontakt med huden.
DE: Berührung mit der Haut vermeiden.
EL: Αποφεύγετε την επαφή με το δέρμα.
EN: Avoid contact with skin.
FR: Éviter le contact avec la peau.
IT: Evitare il contatto con la pelle.
NL: Aanraking met de huid vermijden.
PT: Evitar o contacto com a pele.
FI: Varottava kemikaalin joutumista iholle.
SV: Undvik kontakt med huden.

S25

- ES: Evítese el contacto con los ojos.
DA: Undgå kontakt med øjnene.
DE: Berührung mit den Augen vermeiden.
EL: Αποφεύγετε την επαφή με τα μάτια.
EN: Avoid contact with eyes.
FR: Éviter le contact avec les yeux.
IT: Evitare il contatto con gli occhi.
NL: Aanraking met de ogen vermijden.
PT: Evitar o contacto com os olhos.
FI: Varottava kemikaalin joutumista silmiin.
SV: Undvik kontakt med ögonen.

S26

- ES: En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase a un médico.
DA: Kommer stoffet i øjnene, skylles straks grundigt med vand og læge kontaktes.
DE: Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren.
EL: Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια πλύνετε τα αμέσως με άφθονο νερό και ζητήστε ιατρική συμβουλή.
EN: In case of contact with eyes, rinse immediately with plenty of water and seek medical advice.
FR: En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste.
IT: In caso di contatto con gli occhi, lavare immediatamente e abbondantemente con acqua e consultare un medico.
NL: Bij aanraking met de ogen onmiddellijk met overvloedig water afspoelen en deskundig medisch advies inwinnen.
PT: Em caso de contacto com os olhos, lavar imediata e abundantemente com água e consultar um especialista.
FI: Roiskeet silmistä huuhdeltava välittömästi runsaalla vedellä ja mentävä lääkäriin.
SV: Vid kontakt med ögonen, spola genast med mycket vatten och kontakta läkare.

S27

- ES: Quítese inmediatamente la ropa manchada o salpicada.
DA: Tilmudset tøj tages straks af.
DE: Beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen.
EL: Αφαιρέστε αμέσως όλα τα ενδύματα που έχουν μολυνθεί.
EN: Take off immediately all contaminated clothing.
FR: Enlever immédiatement tout vêtement souillé ou éclaboussé.
IT: Togliersi di dosso immediatamente gli indumenti contaminati.
NL: Verontreinigde kleding onmiddellijk uittrekken.
PT: Retirar imediatamente todo o vestuário contaminado.
FI: Riisuttava välittömästi saastunut vaatetus.
SV: Tag genast av alla nedstänkta kläder.

S28

- ES: En caso de contacto con la piel, lávese inmediata y abundantemente con ... (productos a especificar por el fabricante).
DA: Kommer stof på huden vaskes straks med store mængder ... (angives af fabrikanten).
DE: Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel ... (vom Hersteller anzugeben).
EL: Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλυθείτε αμέσως με άφθονο ... (το είδος του υγρού καθορίζεται από τον παραγωγό).
EN: After contact with skin, wash immediately with plenty of ... (to be specified by the manufacturer).

- FR: Après contact avec la peau, se laver immédiatement et abondamment avec ... (*produits appropriés à indiquer par le fabricant*).
- IT: In caso di contatto con la pelle lavarsi immediatamente ed abbondantemente con ... (*prodotti idonei da indicarsi da parte del fabbricante*).
- NL: Na aanraking met de huid onmiddellijk wassen met veel ... (*aan te geven door de fabrikant*).
- PT: Após contacto com a pele, lavar imediata e abundantemente com ... (*produtos adequados a indicar pelo produtor*).
- FI: Roiskeet iholta huuhdeltava välittömästi runsaalla määrällä ... (*aineen ilmoittaa valmistaja/maahantuojaa*).
- SV: Vid kontakt med huden tvätta genast med mycket ... (*anges av tillverkaren*).

S29

- ES: No tirar los residuos por el desagüe.
- DA: Må ikke tømmes i kloakfløb.
- DE: Nicht in die Kanalisation gelangen lassen.
- EL: Μην αδειάζετε το υπόλοιπο του περιεχομένου στην αποχέτευση.
- EN: Do not empty into drains.
- FR: Ne pas jeter les résidus à l'égout.
- IT: Non gettare i residui nelle fognature.
- NL: Afval niet in de gootsteen werpen.
- PT: Não deitar os resíduos no esgoto.
- FI: Ei saa tyhjentää viemäriin.
- SV: Töm ej i avloppet.

S30

- ES: No echar jamás agua a este producto.
- DA: Hæld aldrig vand på eller i produktet.
- DE: Niemals Wasser hinzugießen.
- EL: Ποτέ μην προσθέτετε νερό στο προϊόν αυτό.
- EN: Never add water to this product.
- FR: Ne jamais verser de l'eau dans ce produit.
- IT: Non versare acqua sul prodotto.
- NL: Nooit water op deze stof gieten.
- PT: Nunca adicionar água a este produto.
- FI: Tuotteeseen ei saa lisätä vettä.
- SV: Häll aldrig vatten på eller i produkten.

S33

- ES: Evítase la acumulación de cargas electroestáticas.
- DA: Træf foranstaltninger mod statisk elektricitet.
- DE: Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen.
- EL: Λάβετε προστατευτικά μέτρα έναντι ηλεκτροστατικών εκκενώσεων.
- EN: Take precautionary measures against static discharges.
- FR: Éviter l'accumulation de charges électrostatiques.
- IT: Evitare l'accumulo di cariche elettrostatiche.
- NL: Maatregelen treffen tegen ontladingen van statische elektriciteit.
- PT: Evitar acumulação de cargas electrostáticas.
- FI: Estettävä staattisen sähköön aiheuttama kipinöinti.
- SV: Vidtag åtgärder mot statisk elektricitet.

S35

- ES: Elimínense los residuos del producto y sus recipientes con todas las precauciones posibles.
- DA: Materialet og dets beholder skal bortskaffes på en sikker måde.
- DE: Abfälle und Behälter müssen in gesicherter Weise beseitigt werden.
- EL: Το υλικό και ο περιέκτης του πρέπει να διατεθεί με ασφαλή τρόπο.
- EN: This material and its container must be disposed of in a safe way.
- FR: Ne se débarrasser de ce produit et de son récipient qu'en prenant toutes les précautions d'usage.
- IT: Non disfarsi del prodotto e del recipiente se non con le dovute precauzioni.
- NL: Deze stof en de verpakking op veilige wijze afvoeren.
- PT: Não se desfazer deste produto e do seu recipiente sem tomar as precauções de segurança devidas.
- FI: Tämä aine ja sen pakkaus on hävitettävä turvallisesti.
- SV: Produkt och förpackning skall oskadliggöras på säkert sätt.

S36

- ES: Útese indumentaria protectora adecuada.
- DA: Brug særligt arbejdstøj.
- DE: Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen.
- EL: Να φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία.
- EN: Wear suitable protective clothing.
- FR: Porter un vêtement de protection approprié.
- IT: Usare indumenti protettivi adatti.
- NL: Draag geschikte beschermende kleding.
- PT: Usar vestuário de protecção adequado.
- FI: Käytettävä sopivaa suojavaatetusta.
- SV: Använd lämpliga skyddskläder.

S37

- ES: Úsense guantes adecuados.
- DA: Brug egnede beskyttelseshandsker under arbejdet.
- DE: Geeignete Schutzhandschuhe tragen.
- EL: Να φοράτε κατάλληλα γάντια.
- EN: Wear suitable gloves.
- FR: Porter des gants appropriés.
- IT: Usare guanti adatti.
- NL: Draag geschikte handschoenen.
- PT: Usar luvas adequadas.
- FI: Käytettävä sopivia suojakäsineitä.
- SV: Använd lämpliga skyddshandskar.

S38

- ES: En caso de ventilación insuficiente, útese equipo respiratorio adecuado.
- DA: Brug egnet åndedrætsværn, hvis effektiv ventilation ikke er mulig.
- DE: Bei unzureichender Belüftung Atemschutzgerät anlegen.
- EL: Σε περίπτωση ανεπαρκούς αερισμού, χρησιμοποιείτε κατάλληλη αναπνευστική συσκευή.
- EN: In case of insufficient ventilation, wear suitable respiratory equipment.
- FR: En cas de ventilation insuffisante, porter un appareil respiratoire approprié.

- IT: In caso di ventilazione insufficiente, usare un apparecchio respiratorio adatto.
- NL: Bij ontoereikende ventilatie een geschikte adembescherming dragen.
- PT: Em caso de ventilação insuficiente, usar equipamento respiratório adequado.
- FI: Kemikaalin käyttö edellyttää tehokasta ilmanvaihtoa tai sopivaa hengityksensuojainta.
- SV: Använd lämpligt andningskydd vid otillräcklig ventilation.

S39

- ES: Úse se protección para los ojos/la cara.
- DA: Brug beskyttelsesbriller/ansigtsskærm under arbejdet.
- DE: Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.
- EL: Χρησιμοποιείτε συσκευή προστασίας ματιών/προσώπου.
- EN: Wear eye/face protection.
- FR: Porter un appareil de protection des yeux/du visage.
- IT: Proteggersi gli occhi/la faccia.
- NL: Een bescherming voor de ogen/voor het gezicht dragen.
- PT: Usar um equipamento protector para os olhos/face.
- FI: Käytettävä silmien- tai kasvonsuojainta.
- SV: Använd skyddsglasögon eller ansiktsskydd.

S40

- ES: Para limpiar el suelo y los objetos contaminados por este producto, úse se ... (a especificar por el fabricante).
- DA: Gulvet og tilsmudsede genstande renses med ... (midlerne angives af fabrikanten).
- DE: Fußboden und verunreinigte Gegenstände mit ... reinigen (Material vom Hersteller anzugeben).
- EL: Για τον καθαρισμό του δαπέδου και όλων των αντικειμένων που έχουν μολυνθεί από το υλικό αυτό χρησιμοποιείτε ... (το είδος καθορίζεται από τον παραγωγό).
- EN: To clean the floor and all objects contaminated by this material, use ... (to be specified by the manufacturer).
- FR: Pour nettoyer le sol ou les objets souillés par ce produit, utiliser ... (à préciser par le fabricant).
- IT: Per pulire il pavimento e gli oggetti contaminati da questo prodotto, usare ... (da precisare da parte del produttore).
- NL: Voor de reiniging van de vloer en alle voorwerpen verontreinigd met dit materiaal, ... gebruiken (aan te geven door de fabrikant).
- PT: Para limpeza do chão e objectos contaminados por este produto, utilizar ... (a especificar pelo produtor).
- FI: Kemikaali puhdistettava pinnoilta käyttäen ... (kemikaalin ilmoittaa valmistaja/maahantuojaja).
- SV: Golv och förorenade föremål tvättas med ... (anges av tillverkaren).

S41

- ES: En caso de incendio y/o de explosión no respire los humos.
- DA: Undgå at indånde røgen ved brand eller eksplosion.
- DE: Explosions- und Brandgase nicht einatmen.
- EL: Σε περίπτωση πυρκαγιάς ή/και εκρήξεως μην αναπνέετε τους καπνούς.
- EN: In case of fire and/or explosion do not breathe fumes.
- FR: En cas d'incendie et/ou d'explosion, ne pas respirer les fumées.
- IT: In caso di incendio e/o esplosione non respirare i fumi.
- NL: In geval van brand en/of explosie inademen van rook vermijden.
- PT: Em caso de incêndio e/ou explosão não respirar os fumos.
- FI: Vältettävä palamisessa tai räjähdyksessä muodostuvan savun hengittämistä.
- SV: Undvik inandning av rök vid brand eller explosion.

S42

- ES: Durante las fumigaciones/pulverizaciones, úsese equipo respiratorio adecuado [denominación(es) adecuada(s) a especificar por el fabricante].
- DA: Brug egnet åndedrætsværn ved rygning/sprøjtning (den eller de pågældende betegnelser angives af fabrikanten).
- DE: Beim Räuchern/Versprühen geeignetes Atemschutzgerät anlegen (geeignete Bezeichnung(en) vom Hersteller anzugeben).
- EL: Κατά τη διάρκεια υποκαπνισμού/ψεκασμάτος χρησιμοποιείτε κατάλληλη αναπνευστική συσκευή (η κατάλληλη διατύπωση καθορίζεται από τον παραγωγό).
- EN: During fumigation/spraying wear suitable respiratory equipment (appropriate wording to be specified by the manufacturer).
- FR: Pendant les fumigations/pulvérisations, porter un appareil respiratoire approprié [terme(s) approprié(s) à indiquer par le fabricant].
- IT: Durante le fumigazioni/polimerizzazioni usare un apparecchio respiratorio adatto [termine(i) appropriato(i) da precisare da parte del produttore].
- NL: Tijdens de ontsmetting/bespuiting een geschikte adembescherming dragen (geschikte term(en) door de fabrikant aan te geven).
- PT: Durante as fumigações/pulverizações usar equipamento respiratório adequado [termo(s) adequado(s) a indicar pelo produtor].
- FI: Kaasutuksen/ruiskutuksen aikana käytettävä sopivaa hengityksensuojainta (oikean sanamuodon valitsee valmistaja/maahantuoja).
- SV: Använd lämpligt andningsskydd vid gasning/sprutning (specificeras av tillverkaren).

S43

- ES: En caso de incendio, utilizar ... (los medios de extinción los debe especificar el fabricante). (Si el agua aumenta el riesgo, se deberá añadir: «No usar nunca agua»).
- DA: Brug ... ved brandslukning (den nøjagtige type brandslukningsudstyr angives af fabrikanten. Såfremt vand ikke må bruges tilføjes: »Brug ikke vand«).
- DE: Zum Löschen ... (vom Hersteller anzugeben) verwenden. (Wenn Wasser die Gefahr erhöht, anfügen: „Kein Wasser verwenden“).
- EL: Σε περίπτωση πυρκαγιάς χρησιμοποιείτε ... (Αναφέρεται το ακριβές είδος μέσων πυρόσβεσης. Εάν το νερό αυξάνει τον κίνδυνο, προστίθεται: «Μη χρησιμοποιείτε ποτέ νερό»).
- EN: In case of fire, use ... (indicate in the space the precise type of fire-fighting equipment. If water increases risk, add 'Never use water').
- FR: En cas d'incendie, utiliser ... (moyens d'extinction à préciser par le fabricant. Si l'eau augmente les risques, ajouter: «Ne jamais utiliser d'eau»).
- IT: In caso di incendio usare ... (mezzi estinguenti idonei da indicarsi da parte del fabbricante. Se l'acqua aumenta il rischio precisare «Non usare acqua»).
- NL: In geval van brand ... gebruiken (blusmiddelen aan te duiden door de fabrikant. Indien water het risico vergroot toevoegen: „Nooit water gebruiken.“).
- PT: Em caso de incêndio, utilizar ... (meios de extinção a especificar pelo produtor. Se a água aumentar os riscos, acrescentar «Nunca utilizar água»).
- FI: Sammutukseen käytettävä ... (ilmoitettava sopiva sammutusmenetelmä. Jos vesi lisää vaaraa, lisättävä sanat: Sammutukseen ei saa käyttää vettä).
- SV: Vid brandsläckning använd ... (ange lämplig metod. Om vatten ökar riskerna, lägg till: "Använd aldrig vatten").

S45

- ES: En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta).
- DA: Ved ulykkestilfælde eller ved ildebefindende er omgående lægebehandling nødvendig; vis etiketten, hvis det er muligt.
- DE: Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich, dieses Etikett vorzeigen).
- EL: Σε περίπτωση ατυχήματος ή αν αισθανθείτε αδιαθεσία ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή (δείξτε την ετικέτα αν είναι δυνατό).
- EN: In case of accident or if you feel unwell, seek medical advice immediately (show the label where possible).
- FR: En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible, lui montrer l'étiquette).
- IT: In caso di incidente o di malessere consultare immediatamente il medico (se possibile, mostrargli l'etichetta).

- NL: Bij een ongeval of indien men zich onwel voelt, onmiddellijk een arts raadplegen (indien mogelijk hem dit etiket tonen).
- PT: Em caso de acidente ou de indisposição, consultar imediatamente o médico (se possível mostrar-lhe o rótulo).
- FI: Onnettomuuden sattuaessa tai tunnettaessa pahoinvointia hakeuduttava heti lääkärin hoitoon (näytettävä tätä etikettiä, mikäli mahdollista).
- SV: Vid olycksfall, illamående eller annan påverkan, kontakta omedelbart läkare. Visa om möjligt etiketten.

S46

- ES: En caso de ingestión, acúdase inmediatamente al médico y muéstresele la etiqueta o el envase.
- DA: Ved indtagelse, kontakt omgående læge og vis denne beholder eller etiket.
- DE: Bei Verschlucken sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen.
- EL: Σε περίπτωση κατάποσης ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε αυτό το δοχείο ή την ετικέτα.
- EN: If swallowed, seek medical advice immediately and show this container or label.
- FR: En cas d'ingestion, consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.
- IT: In caso d'ingestione consultare immediatamente il medico e mostrargli il contenitore o l'etichetta.
- NL: In geval van inslikken onmiddellijk een arts raadplegen en verpakking of etiket tonen.
- PT: Em caso de ingestão, consultar imediatamente o médico e mostrar-lhe a embalagem ou o rótulo.
- FI: Jos ainetta on nielty, hakeuduttava heti lääkärin hoitoon ja näytettävä tämä pakkaus tai etiketti.
- SV: Vid förtäring kontakta genast läkare och visa denna förpackning eller etiketten.

S47

- ES: Consérvese a una temperatura no superior a ... °C (a especificar por el fabricante).
- DA: Må ikke opbevares ved temperaturer på over ... °C (angives af fabrikanten).
- DE: Nicht bei Temperaturen über ... °C aufbewahren (vom Hersteller anzugeben).
- EL: Να διατηρείται σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους ... °C (καθορίζεται από τον παραγωγό).
- EN: Keep at temperature not exceeding ... °C (to be specified by the manufacturer).
- FR: Conserver à une température ne dépassant pas ... °C (à préciser par le fabricant).
- IT: Conservare a temperatura non superiore a ... °C (da precisare da parte del fabbricante).
- NL: Bewaren bij een temperatuur beneden ... °C (aan te geven door de fabrikant).
- PT: Conservar a uma temperatura que não exceda ... °C (a especificar pelo produtor).
- FI: Säilytettävä alle ... °C:n lämpötilassa (valmistaja/maahantuoja ilmoittaa lämpötilan).
- SV: Förvaras vid en temperatur som inte överstiger ... °C (anges av tillverkaren).

S48

- ES: Consérvese húmedo con ... (medio apropiado a especificar por el fabricante).
- DA: Holdes befugtet med ... (passende middel angives af fabrikanten).
- DE: Feucht halten mit ... (geeignetes Mittel vom Hersteller anzugeben).
- EL: Να διατηρείται υγρό με ... (το κατάλληλο υλικό καθορίζεται από τον παραγωγό).
- EN: Keep wet with ... (appropriate material to be specified by the manufacturer).
- FR: Maintenir humide avec ... (moyen approprié à préciser par le fabricant).
- IT: Mantenere umido con ... (mezzo appropriato da precisare da parte del fabbricante).
- NL: Inhoud vochtig houden met ... (middel aan te geven door de fabrikant).
- PT: Manter húmido com ... (material adequado a especificar pelo produtor).
- FI: Säilytettävä kosteana ... (valmistaja/maahantuoja ilmoittaa sopivan aineen).
- SV: Innehållet skall hållas fuktigt med ... (lämpligt material anges av tillverkaren).

S49

- ES: Consérvese únicamente en el recipiente de origen.
DA: Må kun opbevares i den originale emballage.
DE: Nur im Originalbehälter aufbewahren.
EL: Διατηρείται μόνο μέσα στο αρχικό δοχείο.
EN: Keep only in the original container.
FR: Conserver uniquement dans le récipient d'origine.
IT: Conservare soltanto nel recipiente originale.
NL: Uitsluitend in de oorspronkelijke verpakking bewaren.
PT: Conservar unicamente no recipiente de origem.
FI: Säilytettävä vain alkuperäispakkauksessa.
SV: Förvaras endast i originalförpackningen.

S50

- ES: No mezclar con ... (*a especificar por el fabricante*).
DA: Må ikke blandes med ... (*angives af fabrikanten*).
DE: Nicht mischen mit ... (*vom Hersteller anzugeben*).
EL: Να μην αναμειχθεί με ... (*καθορίζεται από τον παραγωγό*).
EN: Do not mix with ... (*to be specified by the manufacturer*).
FR: Ne pas mélanger avec ... (*à spécifier par le fabricant*).
IT: Non mescolare con ... (*da specificare da parte del fabbricante*).
NL: Niet vermengen met ... (*aan te geven door de fabrikant*).
PT: Não misturar com ... (*a especificar pelo produtor*).
FI: Ei saa sekoittaa ... (*valmistaja/maahantuojaa ilmoittaa aineen*) kanssa.
SV: Blanda inte med ... (*anges av tillverkaren*).

S51

- ES: Útese únicamente en lugares bien ventilados.
DA: Må kun bruges på steder med god ventilation.
DE: Nur in gut gelüfteten Bereichen verwenden.
EL: Να χρησιμοποιείται μόνο σε καλά αεριζόμενο χώρο.
EN: Use only in well-ventilated areas.
FR: Utiliser seulement dans des zones bien ventilées.
IT: Usare soltanto in luogo ben ventilato.
NL: Uitsluitend op goed geventileerde plaatsen gebruiken.
PT: Utilizar somente em locais bem ventilados.
FI: Huolehdittava hyvästä ilmanvaihdosta.
SV: Sörj för god ventilation.

S52

- ES: No usar sobre grandes superficies en locales habitados.
DA: Bør ikke anvendes til større flader i beboelses- eller opholdsrum.
DE: Nicht großflächig für Wohn- und Aufenthaltsräume zu verwenden.
EL: Δεν συνιστάται η χρήση σε ευρείες επιφάνειες σε εσωτερικούς χώρους.
EN: Not recommended for interior use on large surface areas.
FR: Ne pas utiliser sur de grandes surfaces dans les locaux habités.

- IT: Non utilizzare su grandi superfici in locali abitati.
- NL: Niet voor gebruik op grote oppervlakken in woon- en verblijfruimten.
- PT: Não utilizar em grandes superfícies nos locais habitados.
- FI: Ei suositella sisäkäyttöön laajoilla pinnoilla.
- SV: Olämpligt för användning inomhus vid behandling av stora ytor.

S53

- ES: Evítese la exposición — recábense instrucciones especiales antes del uso.
- DA: Undgå enhver kontakt — indhent særlige anvisninger før brug.
- DE: Exposition vermeiden — vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen.
- EL: Αποφύγετε την έκθεση — εφοδιαστείτε με τις ειδικές οδηγίες πριν από τη χρήση.
- EN: Avoid exposure — obtain special instructions before use.
- FR: Éviter l'exposition — se procurer des instructions spéciales avant l'utilisation.
- IT: Evitare l'esposizione — procurarsi speciali istruzioni prima dell'uso.
- NL: Blootstelling vermijden — vóór gebruik speciale aanwijzingen raadplegen.
- PT: Evitar a exposição — obter instruções específicas antes da utilização.
- FI: Vältettävä altistumista — ohjeet luettava ennen käyttöä.
- SV: Undvik exponering – Begär specialinstruktioner före användning.

S56

- ES: Elimínese esta sustancia y su recipiente en un punto de recogida pública de residuos especiales o peligrosos.
- DA: Aflever dette materiale og dets beholder til et indsamlingssted for farligt affald og problemaffald.
- DE: Dieses Produkt und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen.
- EL: Το υλικό αυτό και ο περιέκτης του να εναποτεθούν σε χώρο συλλογής επικινδύνων ή ειδικών αποβλήτων.
- EN: Dispose of this material and its container to hazardous or special waste collection point.
- FR: Éliminer ce produit et son récipient dans un centre de collecte des déchets dangereux ou spéciaux.
- IT: Smaltire questo materiale e i relativi contenitori in un punto di raccolta rifiuti pericolosi o speciali.
- NL: Deze stof en de verpakking naar inzamelpunt voor gevaarlijk of bijzonder afval brengen.
- PT: Eliminar este produto e o seu recipiente, enviando-os para local autorizado para a recolha de resíduos perigosos ou especiais.
- FI: Tämä aine ja sen pakkaus on toimitettava ongelmajätteen vastaanottoaikkaan.
- SV: Lämna detta material och dess behållare till insamlingsställe för farligt avfall.

S57

- ES: Utilícese un envase de seguridad adecuado para evitar la contaminación del medio ambiente.
- DA: Skal indesluttet forsvarligt for at undgå miljøforurening.
- DE: Zur Vermeidung einer Kontamination der Umwelt geeigneten Behälter verwenden.
- EL: Να χρησιμοποιηθεί ο κατάλληλος περιέκτης για να αποφευχθεί μόλυνση του περιβάλλοντος.
- EN: Use appropriate container to avoid environmental contamination.
- FR: Utiliser un récipient approprié pour éviter toute contamination du milieu ambiant.
- IT: Usare contenitori adeguati per evitare l'inquinamento ambientale.
- NL: Neem passende maatregelen om verspreiding in het milieu te voorkomen.
- PT: Utilizar um recipiente adequado para evitar a contaminação do ambiente.
- FI: Käytettävä sopivaa säilytystapaa ympäristön likaantumisen ehkäisemiseksi.
- SV: Förvaras på lämpligt sätt för att undvika miljöförorening.

S59

- ES: Remitirse al fabricante o proveedor para obtener información sobre su recuperación/reciclado.
- DA: Indhent oplysninger om genvinding/genanvendelse hos producenten/leverandøren.
- DE: Informationen zur Wiederverwendung/Wiederverwertung beim Hersteller/Lieferanten erfragen.
- EL: Ζητήστε πληροφορίες από τον παραγωγό/προμηθευτή για ανάκτηση/ανακύκλωση.
- EN: Refer to manufacturer/supplier for information on recovery/recycling.
- FR: Consulter le fabricant/fournisseur pour des informations relatives à la récupération/au recyclage.
- IT: Richiedere informazioni al produttore/fornitore per il recupero/riciclaggio.
- NL: Raadpleeg fabrikant/leverancier voor informatie over terugwinning/recycling.
- PT: Solicitar ao produtor/fornecedor informações relativas à sua recuperação/reciclagem.
- FI: Hanki valmistajalta/luovuttajalta tietoja uudelleenkäytöstä/kierrätyksestä.
- SV: Rådfråga tillverkare/leverantör om återvinning/återanvändning.

S60

- ES: Elimínense el producto y su recipiente como residuos peligrosos.
- DA: Dette materiale og dets beholder skal bortskaffes som farligt affald.
- DE: Dieses Produkt und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen.
- EL: Το υλικό και ο περιέκτης του να θεωρηθούν κατά τη διάθεση τους επικίνδυνα απόβλητα.
- EN: This material and its container must be disposed of as hazardous waste.
- FR: Éliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux.
- IT: Questo materiale e il suo contenitore devono essere smaltiti come rifiuti pericolosi.
- NL: Deze stof en de verpakking als gevaarlijk afval afvoeren.
- PT: Este produto e o seu recipiente devem ser eliminados como resíduos perigosos.
- FI: Tämä aine ja sen pakkaus on käsiteltävä ongelmajätteenä.
- SV: Detta material och dess behållare skall tas om hand som farligt avfall.

S61

- ES: Evítense su liberación al medio ambiente. Recábense instrucciones específicas de la ficha de datos de seguridad.
- DA: Undgå udledning til miljøet. Se særlig vejledning/leverandørbrugsanvisning.
- DE: Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen.
- EL: Αποφύγετε την ελευθέρωσή του στο περιβάλλον. Αναφερθείτε σε ειδικές οδηγίες/δελτίο δεδομένων ασφαλείας.
- EN: Avoid release to the environment. Refer to special instructions/safety data sheets.
- FR: Éviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité.
- IT: Non disperdere nell'ambiente. Riferirsi alle istruzioni speciali/schede informative in materia di sicurezza.
- NL: Voorkom lozing in het milieu. Vraag om speciale instructies/veiligheidskaart.
- PT: Evitar a libertação para o ambiente. Obter instruções específicas/fichas de segurança.
- FI: Vältettävä päästämistä ympäristöön. Lue erityisohjeet/käyttöturvallisuustiedote.
- SV: Undvik utsläpp till miljön. Läs särskilda instruktioner/varuinformationsblad.

S62

- ES: En caso de ingestión no provocar el vómito: acúdase inmediatamente al médico y muéstrele la etiqueta o el envase.
- DA: Ved indtagelse, undgå at fremprovokere opkastning: kontakt omgående læge og vis denne beholder eller etiket.
- DE: Bei Verschlucken kein Erbrechen herbeiführen. Sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder dieses Etikett vorzeigen.
- EL: Σε περίπτωση κατάποσης να μην προκληθεί εμετός: ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε αυτό το δοχείο ή την ετικέτα του.

- EN: If swallowed, do not induce vomiting; seek medical advice immediately and show this container or label.
- FR: En cas d'ingestion, ne pas faire vomir. Consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.
- IT: In caso di ingestione non provocare il vomito: consultare immediatamente il medico e mostrargli il contenitore o l'etichetta.
- NL: Bij inslikken niet het braken opwekken; direct een arts raadplegen en de verpakking of het etiket tonen.
- PT: Em caso de ingestão, não provocar o vômito. Consultar imediatamente um médico e mostrar-lhe a embalagem ou o rótulo.
- FI: Jos kemikaalia on nielty, ei saa oksennuttaa: hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon ja näytettävä tämä pakkaus tai etiketti.
- SV: Vid förtäring, framkalla ej kräkning. Kontakta genast läkare och visa denna förpackning eller etiketten.

S63

- ES: En caso de accidente por inhalación, alejar a la víctima de la zona contaminada y mantenerla en reposo.
- DA: Ved ulykkestilfælde ved indånding bringes tilskadekomne ud i frisk luft og holdes i ro.
- DE: Bei Unfall durch Einatmen: Verunfallten an die frische Luft bringen und ruhigstellen.
- EL: Σε περίπτωση ατυχήματος λόγω εισπνοής: απομακρύνετε το θύμα από το μολυσμένο χώρο και αφήστε το να ηρεμήσει.
- EN: In case of accident by inhalation: remove casualty to fresh air and keep at rest.
- FR: En cas d'accident par inhalation, transporter la victime hors de la zone contaminée et la garder au repos.
- IT: In caso di incidente per inalazione, allontanare l'infortunato dalla zona contaminata e mantenerlo a riposo.
- NL: Bij een ongeval door inademing: slachtoffer in de frisse lucht brengen en laten rusten.
- PT: Em caso de inalação acidental, remover a vítima da zona contaminada e mantê-la em repouso.
- FI: Jos ainetta on onnettomuuden sattuessa hengitetty: siirrä henkilö raittiiseen ilmaan ja pidä hänet levossa.
- SV: Vid olycksfall via inandning, flytta den drabbade till frisk luft och låt vila.

S64

- ES: En caso de ingestión, enjuáguese la boca con agua (solamente si la persona está consciente).
- DA: Ved indtagelse, skyl munden med vand (kun hvis personen er ved bevidsthed).
- DE: Bei Verschlucken Mund mit Wasser ausspülen (nur wenn Verunfallter bei Bewusstsein ist).
- EL: Σε περίπτωση κατάποσης, ξεπλύνετε το στόμα με νερό (μόνο εφόσον το θύμα διατηρεί τις αισθήσεις του).
- EN: If swallowed, rinse mouth with water (only if the person is conscious).
- FR: En cas d'ingestion, rincer la bouche avec de l'eau (seulement si la personne est consciente).
- IT: In caso di ingestione, sciacquare la bocca con acqua (solamente se l'infortunato è cosciente).
- NL: Bij inslikken, mond met water spoelen (alleen als de persoon bij bewustzijn is).
- PT: Em caso de ingestão, lavar repetidamente a boca com água (apenas se a vítima estiver consciente).
- FI: Jos ainetta on nielty, huuhtelee suu vedellä (vain jos henkilö on tajuissaan).
- SV: Vid förtäring, skölj munnen med vatten (endast om personen är vid medvetande)

Combinación de frases-S
Kombination af S-sætninger
Kombination der S-Sätze
Συνδυασμός των S-φράσεων
Combination of S-phrases
Combinaison des phrases S
Combinazioni delle frasi S
Combinatie van S-zinnen
Combinação das frases S
Yhdistetyt S-lausekkeet
Sammansatta S-fraser

S1/2

ES: Consérvese bajo llave y manténgase fuera del alcance de los niños.
DA: Opbevares under lås og utilgængeligt for børn.
DE: Unter Verschluss und für Kinder unzugänglich aufbewahren.
EL: Φυλάξτε το κλειδωμένο και μακριά από παιδιά.
EN: Keep locked up and out of the reach of children.
FR: Conserver sous clef et hors de portée des enfants.
IT: Conservare sotto chiave e fuori della portata dei bambini.
NL: Achter slot en buiten bereik van kinderen bewaren.
PT: Guardar fechado à chave e fora do alcance das crianças.
FI: Säilytettävä lukitussa tilassa ja lasten ulottumattomissa.
SV: Förvaras i låst utrymme och oåtkomligt för barn.

S3/7

ES: Consérvese el recipiente bien cerrado y en lugar fresco.
DA: Emballagen opbevares tæt lukket på et køligt sted.
DE: Behälter dicht geschlossen halten und an einem kühlen Ort aufbewahren.
EL: Διατηρείστε το δοχείο ερμητικά κλεισμένο σε δροσερό μέρος.
EN: Keep container tightly closed in a cool place.
FR: Conserver le récipient bien fermé dans un endroit frais.
IT: Tenere il recipiente ben chiuso in luogo fresco.
NL: Gesloten verpakking op een koele plaats bewaren.
PT: Conservar em recipiente bem fechado em lugar fresco.
FI: Säilytettävä tiiviisti suljettuna viileässä paikassa.
SV: Förpackningen förvaras väl tillsluten och svalt.

S3/9/14

ES: Consérvese en lugar fresco y bien ventilado y lejos de ... (*materiales incompatibles, a especificar por el fabricante*).
DA: Opbevares køligt, godt ventileret og adskilt fra ... (*uførlige stoffer angives af fabrikanten*).
DE: An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von ... aufbewahren (*die Stoffe, mit denen Kontakt vermieden werden muss, sind vom Hersteller anzugeben*).
EL: Διατηρείται σε δροσερό και καλά αεριζόμενο μέρος μακριά από ... (*ασύμβατα υλικά που υποδεικνύονται από τον παραγωγό*).
EN: Keep in a cool, well-ventilated place away from ... (*incompatible materials to be indicated by the manufacturer*).
FR: Conserver dans un endroit frais et bien ventilé à l'écart des ... (*matières incompatibles à indiquer par le fabricant*).

- IT: Conservare in luogo fresco e ben ventilato lontano da ... (*materiali incompatibili da precisare da parte del fabbricante*).
- NL: Bewaren op een koele, goed geventileerde plaats verwijderd van ... (*stoffen waarmee contact vermeden dient te worden, aan te geven door de fabrikant*).
- PT: Conservar em lugar fresco e bem ventilado ao abrigo de ... (*matérias incompatíveis a indicar pelo produtor*).
- FI: Säilytettävä erillään ... (*yhteensopimattomat aineet ilmoittaa valmistaja/maahantuoja*) viileässä paikassa, jossa on hyvä ilmanvaihto.
- SV: Förvaras svalt, på väl ventilerad plats åtskilt från ... (*oförenliga ämnen anges av tillverkaren*).

S3/9/14/49

- ES: Consérvese únicamente en el recipiente de origen, en lugar fresco y bien ventilado y lejos de ... (*materiales incompatibles, a especificar por el fabricante*).
- DA: Må kun opbevares i originalemballagen på et køligt, godt ventileret sted og adskilt fra ... (*uforligelige stoffer angives af fabrikanten*).
- DE: Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von ... aufbewahren (*die Stoffe, mit denen Kontakt vermieden werden muss, sind vom Hersteller anzugeben*).
- EL: Διατηρείται μόνο μέσα στο αρχικό δοχείο σε δροσερό και καλά αεριζόμενο μέρος μακριά από ... (*ασύμβατα υλικά που υποδεικνύονται από τον παραγωγό*).
- EN: Keep only in the original container in a cool, well-ventilated place away from ... (*incompatible materials to be indicated by the manufacturer*).
- FR: Conserver uniquement dans le récipient d'origine dans un endroit frais et bien ventilé à l'écart de ... (*matières incompatibles à indiquer par le fabricant*).
- IT: Conservare soltanto nel contenitore originale in luogo fresco e ben ventilato lontano da ... (*materiali incompatibili da precisare da parte del fabbricante*).
- NL: Uitsluitend in de oorspronkelijke verpakking bewaren op een koele, goed geventileerde plaats verwijderd van ... (*stoffen waarmee contact vermeden dient te worden, aan te geven door de fabrikant*).
- PT: Conservar unicamente no recipiente de origem, em lugar fresco e bem ventilado ao abrigo de ... (*matérias incompatíveis a indicar pelo produtor*).
- FI: Säilytettävä alkuperäispakkauksessa viileässä paikassa, jossa on hyvä ilmanvaihto erillään ... (*yhteensopimattomat aineet ilmoittaa valmistaja/maahantuoja*).
- SV: Förvaras endast i originalförpackningen på sval, väl ventilerad plats åtskilt från ... (*oförenliga ämnen anges av tillverkaren*).

S3/9/49

- ES: Consérvese únicamente en el recipiente de origen, en lugar fresco y bien ventilado.
- DA: Må kun opbevares i originalemballagen på et køligt, godt ventileret sted.
- DE: Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort aufbewahren.
- EL: Διατηρείται μόνο μέσα στο αρχικό δοχείο σε δροσερό και καλά αεριζόμενο μέρος.
- EN: Keep only in the original container in a cool, well-ventilated place.
- FR: Conserver uniquement dans le récipient d'origine dans un endroit frais et bien ventilé.
- IT: Conservare soltanto nel contenitore originale in luogo fresco e ben ventilato.
- NL: Uitsluitend in de oorspronkelijke verpakking bewaren op een koele, goed geventileerde plaats.
- PT: Conservar unicamente no recipiente de origem, em lugar fresco e bem ventilado.
- FI: Säilytettävä alkuperäispakkauksessa viileässä paikassa, jossa on hyvä ilmanvaihto.
- SV: Förvaras endast i originalförpackningen på sval, väl ventilerad plats.

S3/14

- ES: Consérvese en lugar fresco y lejos de ... (*materiales incompatibles, a especificar por el fabricante*).
- DA: Opbevares køligt og adskilt fra ... (*uforligelige stoffer angives af fabrikanten*).
- DE: An einem kühlen, von ... entfernten Ort aufbewahren (*die Stoffe, mit denen Kontakt vermieden werden muss, sind vom Hersteller anzugeben*).
- EL: Διατηρείται σε δροσερό μέρος μακριά από ... (*ασύμβατα υλικά που υποδεικνύονται από τον παραγωγό*).
- EN: Keep in a cool place away from ... (*incompatible materials to be indicated by the manufacturer*).

- FR: Conserver dans un endroit frais à l'écart des ... (*matières incompatibles à indiquer par le fabricant*).
- IT: Conservare in luogo fresco lontano da ... (*materiali incompatibili da precisare da parte del fabbricante*).
- NL: Bewaren op een koele plaats verwijderd van ... (*stoffen waarmee contact vermeden dient te worden, aan te geven door de fabrikant*).
- PT: Conservar em lugar fresco ao abrigo de ... (*matérias incompatíveis a indicar pelo produtor*).
- FI: Säilytettävä viileässä erillään ... (*yhhteensopimattomat aineet ilmoittaa valmistaja/maahantuoja*).
- SV: Förvaras svalt och åtskilt från ... (*oförenliga ämnen anges av tillverkaren*).

S7/8

- ES: Manténgase el recipiente bien cerrado y en lugar seco.
- DA: Emballagen skal holdes tæt lukket og opbevares tørt.
- DE: Behälter trocken und dicht geschlossen halten.
- EL: Το δοχείο να διατηρείται ερμητικά κλεισμένο και να προστατεύεται από την υγρασία.
- EN: Keep container tightly closed and dry.
- FR: Conserver le récipient bien fermé et à l'abri de l'humidité.
- IT: Conservare il recipiente ben chiuso e al riparo dall'umidità.
- NL: Droog houden en in een goed gesloten verpakking bewaren.
- PT: Conservar o recipiente bem fechado e ao abrigo da humidade.
- FI: Säilytettävä kuivana ja tiiviisti suljettuna.
- SV: Förpackningen förvaras väl tillsluten och torrt.

S7/9

- ES: Manténgase el recipiente bien cerrado y en lugar bien ventilado.
- DA: Emballagen skal holdes tæt lukket og opbevares på et godt ventileret sted.
- DE: Behälter dicht geschlossen an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren.
- EL: Το δοχείο να διατηρείται ερμητικά κλεισμένο και σε καλά αεριζόμενο μέρος.
- EN: Keep container tightly closed and in a well-ventilated place.
- FR: Conserver le récipient bien fermé et dans un endroit bien ventilé.
- IT: Tenere il recipiente ben chiuso e in luogo ben ventilato.
- NL: Gesloten verpakking op een goed geventileerde plaats bewaren.
- PT: Manter o recipiente bem fechado em local bem ventilado.
- FI: Säilytettävä tiiviisti suljettuna paikassa, jossa on hyvä ilmanvaihto.
- SV: Förpackningen förvaras väl tillsluten på väl ventilerad plats.

S7/47

- ES: Manténgase el recipiente bien cerrado y consérvese a una temperatura no superior a ... °C (*a especificar por el fabricante*).
- DA: Emballagen skal holdes tæt lukket og opbevares ved temperaturer på ikke over ... °C (*angives af fabrikanten*).
- DE: Behälter dicht geschlossen und nicht bei Temperaturen über ... °C aufbewahren (*vom Hersteller anzugeben*).
- EL: Διατηρείστε το δοχείο καλά κλεισμένο σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους ... °C (*να καθοριστεί από τον παραγωγό*).
- EN: Keep container tightly closed and at a temperature not exceeding ... °C (*to be specified by the manufacturer*).
- FR: Conserver le récipient bien fermé et à une température ne dépassant pas ... °C (*à préciser par le fabricant*).
- IT: Tenere il recipiente ben chiuso e a temperatura non superiore a ... °C (*da precisare da parte del fabbricante*).
- NL: Gesloten verpakking bewaren bij een temperatuur beneden ... °C (*aan te geven door de fabrikant*).
- PT: Manter o recipiente bem fechado e conservar a uma temperatura que não exceda ... °C (*a especificar pelo produtor*).
- FI: Säilytettävä tiiviisti suljettuna ja alle ... °C:n lämpötilassa (*valmistaja/maahantuoja ilmoittaa lämpötilan*).
- SV: Förpackningen förvaras väl tillsluten vid en temperatur som inte överstiger ... °C (*anges av tillverkaren*).

S20/21

- ES: No comer, ni beber, ni fumar durante su utilización.
- DA: Der må ikke spises, drikkes eller ryges under brugen.
- DE: Bei der Arbeit nicht essen, trinken oder rauchen.
- EL: Όταν το χρησιμοποιείτε μην τρώτε, μην πίνετε, μην καπνίζετε.
- EN: When using do not eat, drink or smoke.
- FR: Ne pas manger, ne pas boire et ne pas fumer pendant l'utilisation.
- IT: Non mangiare, né bere, né fumare durante l'impiego.
- NL: Niet eten, drinken of roken tijdens gebruik.
- PT: Não comer, beber ou fumar durante a utilização.
- FI: Syöminen, juominen ja tupakointi kielletty kemikaalia käytettäessä.
- SV: Ät inte, drick inte eller rök inte under hanteringen.

S24/25

- ES: Evítese el contacto con los ojos y la piel.
- DA: Undgå kontakt med huden og øjnene.
- DE: Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden.
- EL: Αποφεύγετε επαφή με το δέρμα και τα μάτια.
- EN: Avoid contact with skin and eyes.
- FR: Éviter le contact avec la peau et les yeux.
- IT: Evitare il contatto con gli occhi e con la pelle.
- NL: Aanraking met de ogen en de huid vermijden.
- PT: Evitar o contacto com a pele e os olhos.
- FI: Varottava kemikaalin joutumista iholle ja silmiin.
- SV: Undvik kontakt med huden och ögonen.

S27/28

- ES: Después del contacto con la piel, quítese inmediatamente toda la ropa manchada o salpicada y lávese inmediata y abundantemente con ... (*productos a especificar por el fabricante*).
- DA: Kommer stof på huden, tages tilsmudset tøj straks af og der vaskes med store mængder ... (*angives af fabrikanten*).
- DE: Bei Berührung mit der Haut beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen und Haut sofort abwaschen mit viel ... (*vom Hersteller anzugeben*).
- EL: Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, αφαιρέστε αμέσως όλα τα μολυσμένα ρούχα και πλύνετε αμέσως με άφθονο ... (*το είδος του υγρού καθορίζεται από τον παραγωγό*).
- EN: After contact with skin, take off immediately all contaminated clothing, and wash immediately with plenty of ... (*to be specified by the manufacturer*).
- FR: Après contact avec la peau, enlever immédiatement tout vêtement souillé ou éclaboussé et se laver immédiatement et abondamment avec ... (*produits appropriés à indiquer par le fabricant*).
- IT: In caso di contatto con la pelle, togliersi di dosso immediatamente gli indumenti contaminati e lavarsi immediatamente e abbondantemente con ... (*prodotti idonei da indicarsi da parte del fabbricante*).
- NL: Na contact met de huid, alle besmette kleding onmiddellijk uittrekken en de huid onmiddellijk wassen met veel ... (*aan te geven door de fabrikant*).
- PT: Em caso de contacto com a pele, retirar imediatamente toda a roupa contaminada e lavar imediata e abundantemente com ... (*produto adequado a indicar pelo produtor*).
- FI: Ihokosketuksen jälkeen, saastunut vaatetus on riisuttava välittömästi ja roiskeet huuhdeltava välittömästi runsaalla määrällä ... (*aineen ilmoittaa valmistaja/maahantuojaja*).
- SV: Vid kontakt med huden, tag genast av alla nedstänkta kläder och tvätta genast med mycket ... (*anges av tillverkaren*).

S29/35

- ES: No tirar los residuos por el desagüe; eliminense los residuos del producto y sus recipientes con todas las precauciones posibles.
- DA: Må ikke tømmes i kloakfløb; materialet og dets beholder skal bortskaffes på en sikker måde.
- DE: Nicht in die Kanalisation gelangen lassen; Abfälle und Behälter müssen in gesicherter Weise beseitigt werden.
- EL: Μην αδειάζετε το υπόλοιπο του περιεχομένου στην αποχέτευση, διαθέστε αυτό το υλικό και τον περιέκτη του κατά ασφαλή τρόπο.
- EN: Do not empty into drains; dispose of this material and its container in a safe way.
- FR: Ne pas jeter les résidus à l'égout; ne se débarrasser de ce produit et de son récipient qu'en prenant toutes les précautions d'usage.
- IT: Non gettare i residui nelle fognature; non disfarsi del prodotto e del recipiente se non con le dovute precauzioni.
- NL: Afval niet in de gootsteen werpen; stof en verpakking op veilige wijze afvoeren.
- PT: Não deitar os resíduos no esgoto; não eliminar o produto e o seu recipiente sem tomar as precauções de segurança devidas.
- FI: Ei saa tyhjentää viemäriin; tämä aine ja sen pakkaus on hävitettävä turvallisesti.
- SV: Töm ej i avloppet, oskadliggör produkt och förpackning på säkert sätt.

S29/56

- ES: No tirar los residuos por el desagüe; elimínese esta sustancia y su recipiente en un punto de recogida pública de residuos especiales o peligrosos.
- DA: Må ikke tømmes i kloakfløb, aflever dette materiale og dets beholder til et indsamlingssted for farligt affald og problemaffald.
- DE: Nicht in die Kanalisation gelangen lassen; dieses Produkt und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen.
- EL: Μην αδειάζετε το υπόλοιπο του περιεχομένου στην αποχέτευση. Το υλικό αυτό και ο περιέκτης του να εναποτεθούν σε δημόσιο χώρο συλλογής επικινδύνων ή ειδικών αποβλήτων.
- EN: Do not empty into drains, dispose of this material and its container at hazardous or special waste collection point.
- FR: Ne pas jeter les résidus à l'égout, éliminer ce produit et son récipient dans un centre de collecte des déchets dangereux ou spéciaux.
- IT: Non gettare i residui nelle fognature; smaltire questo materiale e i relativi contenitori in un punto di raccolta rifiuti pericolosi o speciali.
- NL: Afval niet in de gootsteen werpen; deze stof en de verpakking naar een inzamelpunt voor gevaarlijk of bijzonder afval brengen.
- PT: Não deitar os resíduos no esgoto; eliminar este produto e o seu recipiente enviando-os para local autorizado para a recolha de resíduos perigosos ou especiais.
- FI: Ei saa tyhjentää viemäriin; tämä aine ja sen pakkaus on toimitettava ongelmajätteen vastaanottopaikkaan.
- SV: Töm ej i avloppet, lämna detta material och dess behållare till insamlingsställe för farligt avfall.

S36/37

- ES: Úsense indumentaria y guantes de protección adecuados.
- DA: Brug særligt arbejdstøj og egnede beskyttelseshandsker.
- DE: Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen.
- EL: Φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία και γάντια.
- EN: Wear suitable protective clothing and gloves.
- FR: Porter un vêtement de protection et des gants appropriés.
- IT: Usare indumenti protettivi e guanti adatti.
- NL: Draag geschikte handschoenen en beschermende kleding.
- PT: Usar vestuário de protecção e luvas adequadas.
- FI: Käytettävä sopivaa suojavaatetusta ja suojakäsineitä.
- SV: Använd lämpliga skyddskläder och skyddshandskar.

S36/37/39

- ES: Úsense indumentaria y guantes adecuados y protección para los ojos/la cara.
- DA: Brug særligt arbejdstøj, egnede beskyttelseshandsker og -briller/ansigtsskærm.
- DE: Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.
- EL: Φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία, γάντια και συσκευή προστασίας ματιών/προσώπου.
- EN: Wear suitable protective clothing, gloves and eye/face protection.
- FR: Porter un vêtement de protection approprié, des gants et un appareil de protection des yeux/du visage.
- IT: Usare indumenti protettivi e guanti adatti e proteggersi gli occhi/la faccia.
- NL: Draag geschikte beschermende kleding, handschoenen en een beschermingsmiddel voor de ogen/het gezicht.
- PT: Usar vestuário de protecção, luvas e equipamento protector para os olhos/face adequados.
- FI: Käytettävä sopivaa suojavaatetusta, suojäkäsineitä ja silmien- tai kasvonsuojainta.
- SV: Använd lämpliga skyddskläder, skyddshandskar samt skyddsglasögon eller ansiktsskydd.

S36/39

- ES: Úsense indumentaria adecuada y protección para los ojos/la cara.
- DA: Brug særligt arbejdstøj og egnede beskyttelsesbriller/ansigtsskærm.
- DE: Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.
- EL: Φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία και συσκευή προστασίας ματιών/προσώπου.
- EN: Wear suitable protective clothing and eye/face protection.
- FR: Porter un vêtement de protection approprié et un appareil de protection des yeux/du visage.
- IT: Usare indumenti protettivi adatti e proteggersi gli occhi/la faccia.
- NL: Draag geschikte beschermende kleding en een beschermingsmiddel voor de ogen/het gezicht.
- PT: Usar vestuário de protecção e equipamento protector para os olhos/face adequados.
- FI: Käytettävä sopivaa suojavaatetusta ja silmien- tai kasvonsuojainta.
- SV: Använd lämpliga skyddskläder samt skyddsglasögon eller ansiktsskydd.

S37/39

- ES: Úsense guantes adecuados y protección para los ojos/la cara.
- DA: Brug egnede beskyttelseshandsker og -briller/ansigtsskærm under arbejdet.
- DE: Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.
- EL: Φοράτε κατάλληλα γάντια και συσκευή προστασίας ματιών/προσώπου.
- EN: Wear suitable gloves and eye/face protection.
- FR: Porter des gants appropriés et un appareil de protection des yeux/du visage.
- IT: Usare guanti adatti e proteggersi gli occhi/la faccia.
- NL: Draag geschikte handschoenen en een beschermingsmiddel voor de ogen/het gezicht.
- PT: Usar luvas e equipamento protector para os olhos/face adequados.
- FI: Käytettävä sopivia suojäkäsineitä ja silmien- tai kasvonsuojainta.
- SV: Använd lämpliga skyddshandskar samt skyddsglasögon eller ansiktsskydd.

S47/49

- ES: Consérvese únicamente en el recipiente de origen y a temperatura no superior a ... °C (a especificar por el fabricante).
- DA: Må kun opbevares i originalemballagen ved en temperatur på ikke over ... °C (angives af fabrikanten).
- DE: Nur im Originalbehälter bei einer Temperatur von nicht über ... °C (vom Hersteller anzugeben) aufbewahren.
- EL: Διατηρείται μόνο μέσα στο αρχικό δοχείο σε θερμοκρασία που δέν υπερβαίνει τους ... °C (καθορίζεται από τον παραγωγό).
- EN: Keep only in the original container at a temperature not exceeding ... °C (to be specified by the manufacturer).

- FR: Conserver uniquement dans le récipient d'origine à une température ne dépassant pas ... °C (*à préciser par le fabricant*).
- IT: Conservare soltanto nel contenitore originale a temperatura non superiore a ... °C (*da precisare da parte del fabbricante*).
- NL: Uitsluitend in de oorspronkelijke verpakking bewaren bij een temperatuur beneden ... °C (*aan te geven door de fabrikant*).
- PT: Conservar unicamente no recipiente de origem a temperatura que não exceda ... °C (*a especificar pelo produtor*).
- FI: Säilytettävä alkuperäispakkauksessa alle ... °C:n lämpötilassa (*valmistaja/maahantuoja ilmoittaa lämpötilan*).
- SV: Förvaras endast i originalförpackningen vid en temperatur som inte överstiger ... °C (*anges av tillverkaren*).
-

ALLEGATO 5A

EN: B.13/14. Mutagenicity — reverse mutation test using bacteria.

(Non riguarda la versione ES)

(Non riguarda la versione DA)

(Non riguarda la versione DE)

(Non riguarda la versione EL)

(Non riguarda la versione FR)

(Non riguarda la versione IT)

(Non riguarda la versione NL)

(Non riguarda la versione PT)

(Non riguarda la versione FI)

(Non riguarda la versione SV)

—

ALLEGATO 5B

FR: L'administration du témoin positif par une voie différente de celle utilisée pour la substance d'essai est acceptable.

(Non riguarda la versione ES)

(Non riguarda la versione DA)

(Non riguarda la versione DE)

(Non riguarda la versione EL)

(Non riguarda la versione EN)

(Non riguarda la versione IT)

(Non riguarda la versione NL)

(Non riguarda la versione PT)

(Non riguarda la versione FI)

(Non riguarda la versione SV)

—

ALLEGATO 5C

$$\text{EN: } t(\text{min}) = \frac{\text{Irradiation dose } (\text{J}/\text{cm}^2 \times 1\,000)}{\text{Irradiance } (\text{mW}/\text{cm}^2 \times 60)} \quad (1 \text{ J} = 1 \text{ W sec})$$

(Non riguarda la versione ES)

(Non riguarda la versione DA)

(Non riguarda la versione DE)

(Non riguarda la versione EL)

(Non riguarda la versione FR)

(Non riguarda la versione IT)

(Non riguarda la versione NL)

(Non riguarda la versione PT)

(Non riguarda la versione FI)

(Non riguarda la versione SV)

ALLEGATO 5D

TEST DI TOSSICITÀ ORALE SUBCRONICA

STUDIO DELLA TOSSICITÀ ORALE CON SOMMINISTRAZIONE RIPETUTA DI DOSI PER 90 GIORNI SUI RODITORI

1. METODO

Questo metodo di tossicità subcronica corrisponde al TG 408 (1998) dell'OCSE.

1.1. INTRODUZIONE

Nella valutazione e nel giudizio delle caratteristiche tossiche di una sostanza chimica è possibile determinare la tossicità orale subcronica con dosi ripetute dopo aver ottenuto dati preliminari sulla tossicità mediante test di tossicità acuta o con dosi ripetute per 28 giorni. Lo studio di 90 giorni fornisce informazioni sui possibili rischi per la salute che potrebbero derivare dall'esposizione ripetuta per un periodo di tempo prolungato che copre la maturazione post-svezzamento e la crescita, fino all'età adulta. Con questo studio si otterranno dati sui principali effetti tossici, sugli organi bersaglio e sulla possibilità di accumulo, mediante i quali si potrà stimare il livello di esposizione al quale non si osservano effetti avversi, che può essere utilizzato per scegliere i livelli delle dosi per gli studi cronici e per definire i criteri di sicurezza relativi all'esposizione di soggetti umani.

Il metodo pone ulteriore enfasi sugli endpoint neurologici e fornisce un'indicazione degli effetti immunologici e riproduttivi. Si sottolinea inoltre la necessità di sottoporre gli animali ad attente osservazioni cliniche, allo scopo di ottenere il maggior numero possibile di informazioni. Il presente studio dovrebbe permettere l'identificazione di sostanze chimiche che abbiano la capacità potenziale di provocare effetti neurotossici, o sul sistema immunologico o sugli organi della riproduzione che potrebbero richiedere ulteriori indagini approfondite.

Cfr. anche Introduzione generale, parte B.

1.2. Definizioni

Dose: quantità della sostanza di prova somministrata. La dose si esprime in termini di peso (g, mg) o di peso della sostanza in esame per unità di peso dell'animale sperimentale (ad esempio mg/kg), oppure in termini di concentrazioni dietetiche costanti (ppm).

Dosaggio: termine generico che comprende la dose, la frequenza e la durata della somministrazione.

NOAEL: abbreviazione di «no observed adverse effect level» (livello al quale non si osservano effetti dannosi): il più alto livello di dose a cui non si osservano effetti avversi correlati al trattamento.

1.3. PRINCIPIO DEL METODO UTILIZZATO

Ogni giorno, per un periodo di 90 giorni, si somministra per via orale la sostanza in esame in dosi crescenti a vari gruppi di animali da esperimento, laddove ad ogni gruppo corrisponde un determinato livello di dose. Durante il periodo di somministrazione si tengono gli animali sotto attenta osservazione per individuare eventuali segni di tossicità. Gli animali che muoiono o vengono sacrificati durante il test sono sottoposti a esame necroscopico e, a conclusione del test, anche gli animali sopravvissuti vengono sacrificati e sottoposti a esame necroscopico.

1.4. DESCRIZIONE DEL METODO UTILIZZATO

1.4.1. Preparazione degli animali

Si utilizzano solo animali sani che siano stati acclimatati alle condizioni di laboratorio per almeno 5 giorni e non siano stati sottoposti a precedenti procedure sperimentali. Gli animali in esame vanno caratterizzati per specie, ceppo, origine, sesso, peso e/o età. L'assegnazione degli animali al gruppo di controllo e di trattamento avviene mediante randomizzazione. Le gabbie vanno disposte in modo da ridurre al minimo eventuali effetti dovuti alla collocazione. A ogni animale deve essere assegnato un numero di identificazione esclusivo.

1.4.2. Preparazione delle dosi

La sostanza di prova viene somministrata mediante sonda gastrica, oppure con la dieta o l'acqua di abbeveraggio. Il metodo di somministrazione orale dipende dallo scopo dello studio e dalle caratteristiche fisico-chimiche del materiale da esaminare.

Se necessario, la sostanza di prova viene disciolta o posta in sospensione in un veicolo adeguato. Dove possibile, si raccomanda di prendere anzitutto in considerazione la possibilità di utilizzare una soluzione/sospensione acquosa, indi una soluzione/emulsione in olio (ad esempio olio di mais) e infine una soluzione in altri veicoli. Se si usano veicoli diversi dall'acqua è necessario conoscerne le caratteristiche tossiche. Occorre inoltre determinare la stabilità della sostanza di prova nelle condizioni di somministrazione.

1.4.3. Condizioni di esecuzione del test

1.4.3.1. *Animali sperimentali*

La specie di elezione è il ratto, sebbene si possano utilizzare anche altre specie di roditori, come il topo. È bene usare ceppi di animali giovani adulti sani comunemente utilizzati in laboratorio. Le femmine devono essere nullipare e non gravide. La somministrazione dovrebbe iniziare al più presto possibile dopo lo svezzamento e comunque prima che gli animali abbiano raggiunto le nove settimane di vita. All'inizio dello studio la variazione di peso degli animali deve essere minima e non superare il $\pm 20\%$ del peso medio per ciascun sesso. Per gli studi preliminari a studi della tossicità cronica a lungo termine, è necessario usare animali dello stesso ceppo e provenienti dalla stessa origine in entrambi gli studi.

1.4.3.2. *Numero e sesso*

Per ciascun livello di dose vanno usati almeno 20 animali (dieci femmine e dieci maschi). Qualora si preveda di sacrificare a intervalli intermedi alcuni animali, il numero iniziale va aumentato del numero di animali che si prevede di sacrificare prima che gli animali abbiano raggiunto lo studio. In base alle precedenti conoscenze sulla sostanza chimica o su una sostanza analoga, occorre valutare la possibilità di includere un ulteriore gruppo satellite di dieci animali (cinque per sesso) nel gruppo di controllo e in quello trattato col livello di dose più elevato, allo scopo di osservare, dopo il periodo di trattamento, la reversibilità o la persistenza di eventuali effetti tossici. La durata di tale periodo post-trattamento va stabilita adeguatamente tenendo conto degli effetti osservati.

1.4.3.3. *Livelli di dose*

Occorre utilizzare almeno tre livelli di dose e un controllo concomitante, tranne quando si esegue un test limite (cfr. 1.4.3.4). I livelli di dose possono essere basati sui risultati di precedenti studi con dosi ripetute o di definizione del range e devono tenere conto dei dati tossicologici e tossicocinetici esistenti relativi alla sostanza in esame o a materiali analoghi. A meno che non sia limitato dalla natura fisico-chimica o dagli effetti biologici della sostanza in esame, il livello di dose più elevato va scelto con l'obiettivo di indurre tossicità, senza provocare il decesso o gravi sofferenze agli animali. Occorre scegliere una sequenza decrescente dei livelli di dose per poter eventualmente dimostrare la correlazione dosaggio/risposta e un NOAEL al livello di dose più basso. In genere, per definire i livelli decrescenti di dose si consiglia l'impiego di intervalli multipli di un numero compreso fra due e quattro e, spesso, l'aggiunta di un quarto gruppo sperimentale è preferibile all'uso di intervalli molto ampi (ad esempio, più di un fattore di circa 6-10) fra i dosaggi.

Il gruppo di controllo deve essere non trattato oppure, se per somministrare la sostanza di prova si impiega un veicolo, trattato solo con il veicolo. Salvo il trattamento con la sostanza in esame, gli animali del gruppo di controllo vanno manipolati esattamente come quelli dei gruppi sperimentali. Se si utilizza un veicolo, il gruppo di controllo deve riceverne il volume più elevato somministrato. Se la sostanza di prova viene somministrata con la dieta e concorre a ridurre l'assunzione di cibo da parte degli animali, per distinguere fra la riduzione dovuta a questo fatto e quella determinata dalle alterazioni tossicologiche può essere utile un gruppo di controllo pair-fed.

Occorre tenere conto delle seguenti caratteristiche del veicolo e di eventuali altri additivi: effetti su assorbimento, distribuzione, metabolismo o ritenzione della sostanza di prova; effetti sulle proprietà chimiche della sostanza di prova che potrebbero alterarne le caratteristiche tossiche; effetti sul consumo di cibo o di acqua o sulle condizioni nutrizionali degli animali.

1.4.3.4. *Test limite*

Se, impiegando la procedura descritta per il presente studio, un test a un livello di dose equivalente ad almeno 1 000 mg/kg di peso corporeo/die non produce effetti avversi e se, sulla base dei dati relativi a sostanze strutturalmente affini non si prevede tossicità, ci si può esimere dal condurre uno studio completo con tre livelli di dose. Il test limite non si applica quando l'esposizione di soggetti umani indica la necessità di utilizzare un livello di dose più elevato.

1.5. PROCEDURA

1.5.1. Somministrazione delle dosi

Le dosi della sostanza in esame devono essere somministrate quotidianamente, sette giorni alla settimana, per 90 giorni. Occorre giustificare la scelta di eventuali altri regimi di dosaggio (ad esempio cinque giorni alla settimana). Se si utilizza una sonda gastrica o una cannula per intubazione, la somministrazione deve avvenire in dose unica. Il volume massimo di liquido somministrabile ogni volta dipende dalle dimensioni dell'animale sperimentale, ma non deve superare 1 ml/100 g di peso corporeo, tranne in caso di soluzioni acquose per le quali si possono usare 2 ml/100 g di peso corporeo. Ad eccezione delle sostanze irritanti o corrosive, che in genere producono effetti più forti a concentrazioni più elevate, occorre ridurre al minimo la variabilità del volume da somministrare regolando la concentrazione in modo da mantenere il volume costante a tutti i livelli di dose.

Per le sostanze somministrate con la dieta o l'acqua di abbeveraggio è importante impedire che la quantità della sostanza in esame interferisca con la normale alimentazione o il normale bilancio dei liquidi. Quando la sostanza in esame viene somministrata nella dieta si possono usare sia una concentrazione dietetica costante (ppm), sia un livello di dose costante in termini di peso corporeo dell'animale ed occorre motivare l'opzione scelta. Se si utilizza invece l'alimentazione forzata con sonda gastrica, la dose va somministrata ogni giorno più o meno alla stessa ora, regolandola adeguatamente per mantenere la dose a un livello costante rispetto al peso corporeo dell'animale. Se lo studio sul periodo di 90 giorni è preliminare ad uno studio sulla tossicità cronica a lungo termine, occorre utilizzare una dieta simile in entrambi.

1.5.2. Osservazioni

Il periodo di osservazione deve essere di almeno 90 giorni. Gli animali del gruppo satellite destinato a osservazioni di follow-up non vanno trattati per un periodo adeguato, allo scopo di individuare la persistenza o la remissione degli effetti tossici.

Le osservazioni cliniche vanno effettuate almeno una volta al giorno, preferibilmente alla/e stessa/e ora/e, tenendo conto del periodo di picco degli effetti previsti dopo la somministrazione. Occorre registrare le condizioni cliniche degli animali. Per identificare segni di morbilità e mortalità tutti gli animali vanno osservati almeno due volte al giorno, in genere all'inizio e alla fine della giornata.

Tutti gli animali vanno sottoposti a dettagliate osservazioni cliniche almeno una volta prima della prima esposizione (per consentire il confronto all'interno dei gruppi di soggetti) e, successivamente, una volta alla settimana. Le osservazioni vanno eseguite fuori dalla gabbia di stabulazione, preferibilmente in un ambiente standard e sempre all'incirca allo stesso orario. Occorre registrare con cura le osservazioni, preferibilmente usando sistemi di punteggio statistico definiti appositamente dal laboratorio che esegue l'esperimento. Occorre adottare ogni misura per ridurre al minimo le variazioni delle condizioni di osservazione. I segni da osservare sono almeno i seguenti: cambiamenti a livello cutaneo, del pelo, degli occhi e delle mucose, presenza di secrezioni ed escrezioni e attività neurovegetativa (ad esempio lacrimazione, piloerezione, reazioni pupillari, alterazioni della respirazione). Vanno inoltre registrati cambiamenti dell'andatura, della postura e della risposta alla manipolazione, nonché la presenza di movimenti tonici o clonici, stereotipie (ad esempio tendenza a pulirsi eccessivamente, a girare in cerchio) e comportamenti insoliti (ad esempio automutilazione, deambulazione a ritroso) (1).

Prima della somministrazione della sostanza in esame e a conclusione dello studio occorre eseguire un esame oftalmologico, mediante un oftalmoscopio o analogo dispositivo idoneo, preferibilmente su tutti gli animali o comunque almeno sul gruppo a cui viene somministrata la dose più elevata e sui controlli. Se si riscontrano alterazioni degli occhi è necessario esaminare tutti gli animali.

Verso la fine del periodo di esposizione e comunque non prima della 11^a settimana si valutano i seguenti parametri: reattività sensoriale a stimoli di vario tipo (1) (ad esempio stimoli uditivi, visivi e propriocettivi) (2), (3), (4), forza di presa (5) e attività motoria (6). Ulteriori particolari sulle procedure ammesse si trovano nei rispettivi riferimenti bibliografici, ma sono comunque accettabili procedure alternative.

Le osservazioni funzionali da effettuare verso la fine dello studio possono essere omesse se sono disponibili dati a questo riguardo derivati da altri studi e se le osservazioni cliniche quotidiane non hanno rivelato deficit funzionali.

Eccezionalmente è possibile omettere le osservazioni funzionali anche per i gruppi che evidenzino comunque segni di tossicità tale da interferire in modo significativo con l'esecuzione dei test di funzionalità.

1.5.2.1. *Peso corporeo e assunzione di cibo/acqua*

Tutti gli animali vanno pesati almeno una volta alla settimana. La misurazione del consumo di cibo va eseguita almeno con cadenza settimanale. Se la sostanza in esame viene somministrata con l'acqua di abbeveraggio, anche il consumo di acqua va misurato almeno a cadenza settimanale. È utile tener conto del consumo di acqua anche negli studi con somministrazione mediante dieta o sonda gastrica perché potrebbe risultare alterato.

1.5.2.2. *Ematologia e biochimica clinica*

Occorre prelevare campioni di sangue da un sito specifico e conservarli, se opportuno, in condizioni adeguate. Alla fine del test si raccolgono campioni di sangue subito prima o nel corso della procedura di soppressione degli animali.

I seguenti esami ematologici vanno eseguiti sui campioni prelevati alla fine e nel corso del test: ematocrito, concentrazione di emoglobina, conta degli eritrociti, conta totale e differenziale dei leucociti, conta delle piastrine e misurazione del potenziale di coagulazione (tempo).

Le determinazioni di biochimica clinica per lo studio degli effetti tossici gravi sui tessuti e, più specificamente, degli effetti su reni e fegato, vanno condotte su campioni di sangue prelevati da ciascun animale subito prima o nel corso della procedura di soppressione degli animali (salvo gli esemplari moribondi e/o sacrificati nel frattempo). Analogamente agli esami ematologici, si possono raccogliere campioni di sangue a intervalli intermedi per eseguire test di biochimica clinica. Si raccomanda di lasciare gli animali a digiuno la notte precedente la raccolta dei campioni ⁽¹⁾. Le determinazioni, nel plasma o nel siero, devono comprendere sodio, potassio, glucosio, colesterolo totale, urea, azoto ureico, creatinina, proteine totali e albumina, ed almeno tre enzimi indicativi degli effetti epatocellulari (ad esempio alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, fosfatasi alcalina, gamma-glutamyl-transpeptidasi e deidrogenasi del sorbitolo). Possono essere aggiunte anche misurazioni di altri enzimi (epatici o di altra origine) e degli acidi biliari, che in alcune circostanze possono fornire utili informazioni.

A scelta, nel corso dell'ultima settimana di studio, è possibile eseguire le seguenti analisi delle urine, raccolte in tempi prestabiliti: aspetto, volume, osmolalità o densità relativa, pH, proteine, glucosio e sangue/cellule ematiche.

È inoltre necessario considerare la possibilità di condurre studi sui marker sierologici dei danni generici ai tessuti. Altre determinazioni da eseguire se le proprietà note della sostanza possono, o si sospetta che possano, influire sui profili metabolici sono calcio, fosforo, trigliceridi a digiuno, ormoni specifici, metaemoglobina e colinesterasi. Queste determinazioni vanno effettuate per alcune classi di sostanze chimiche oppure caso per caso.

Nel complesso è necessario adottare un approccio flessibile in funzione delle specie e dell'effetto osservato e/o previsto relativo ad una data sostanza.

Non disponendo di sufficienti dati pregressi occorre valutare se sia necessario determinare le variabili ematologiche e di biochimica clinica prima della somministrazione; in generale non è raccomandabile che tali dati siano generati prima del trattamento (7).

1.5.2.3. *Necropsia macroscopica*

Tutti gli animali dello studio vanno sottoposti a completa e dettagliata necropsia macroscopica che comprende un attento esame della superficie esterna del corpo, di tutti gli orifizi e delle cavità cranica, toracica e addominale e del loro contenuto. Fegato, reni, ghiandole surrenali, testicoli, epididimi, utero, ovaie, timo, milza, cervello e cuore di tutti gli animali (tranne quelli trovati moribondi e/o sacrificati nel frattempo) vanno opportunamente liberati da eventuali tessuti aderenti e pesati umidi immediatamente dopo la dissezione, per evitare l'essiccamento.

⁽¹⁾ Per svariate misurazioni del siero e del plasma, e soprattutto per il glucosio, sarebbe preferibile mantenere il digiuno per tutta la notte. Il motivo principale è che l'aumento della variabilità dovuto inevitabilmente al mancato digiuno tenderebbe a mascherare effetti meno evidenti rendendo più difficile l'interpretazione. D'altro lato, però, il digiuno notturno può interferire con il metabolismo generale degli animali e, soprattutto negli studi sull'alimentazione, può incidere sull'esposizione quotidiana alla sostanza in esame. Se si adotta il digiuno notturno le osservazioni biochimiche cliniche vanno eseguite dopo le osservazioni funzionali.

I seguenti tessuti vanno conservati nel mezzo di fissazione più adatto, sia per il tipo di tessuto, sia per il successivo esame istopatologico che si intende effettuare: tutte le lesioni macroscopiche, cervello (porzioni rappresentative comprendenti cervello, cervelletto, bulbo e/o ponte), midollo spinale (a tre livelli: cervicale, mediotoracico e lombare), ghiandola pituitaria, tiroide, paratiroide, timo, esofago, ghiandole salivari, stomaco, intestino tenue e crasso (comprese le placche di Peyer), fegato, pancreas, reni, ghiandole surrenali, milza, cuore, trachea e polmoni (conservati con dilatazione e poi immersione in fissativo), aorta, gonadi, utero, annessi, ghiandola mammaria delle femmine, prostata, vescica, cistifellea (topo), linfonodi (preferibilmente un linfonodo interessato dalla via di somministrazione e un altro distante dalla via di somministrazione per coprire gli effetti sistemici), un nervo periferico (sciatico o tibiale) preferibilmente in prossimità del muscolo, una sezione di midollo osseo (e/o un aspirato di midollo osseo fresco), cute e occhi (se gli esami oftalmologici hanno evidenziato alterazioni). I reperti clinici e di altro tipo possono evidenziare la necessità di esaminare altri tessuti. Vanno inoltre conservati tutti gli organi considerati organi bersaglio in base alle proprietà note della sostanza in esame.

1.5.2.4. *Esame istopatologico*

Gli organi e i tessuti conservati di tutti gli animali del gruppo di controllo e del gruppo che riceve la dose più elevata vanno sottoposti a esame istopatologico completo. Si procede a questi esami anche sugli animali degli altri gruppi se nel gruppo a cui viene somministrata la dose più elevata si osservano alterazioni correlate al trattamento.

Vanno esaminate tutte le lesioni macroscopiche.

Quando si utilizza un gruppo satellite l'esame istopatologico va eseguito sui tessuti e sugli organi per i quali sono stati osservati effetti nei gruppi trattati.

2. **DATI E RELAZIONE**

2.1. **DATI**

I dati devono essere forniti separatamente per ogni soggetto. Inoltre, tutti i dati vanno riassunti sotto forma di tabelle che indichino per ogni gruppo sperimentale il numero di animali presenti all'inizio della prova, il numero di animali trovati morti durante il test o sacrificati per motivi umanitari e il momento di tutti i decessi o soppressioni, il numero di animali che presentano segni di tossicità, una descrizione dei segni di tossicità osservati, quali momento dell'esordio, durata e gravità di tutti gli effetti tossici, il numero di animali che presentano lesioni, il tipo di lesioni e la percentuale di animali rapportata al tipo di lesione.

I risultati numerici vanno valutati mediante un metodo statistico adeguato e generalmente accettabile. I metodi statistici e i dati da analizzare vanno scelti già in sede di determinazione del disegno sperimentale.

2.2. **RELAZIONE SUL TEST**

La relazione sul test deve contenere le seguenti informazioni:

2.2.1. **Sostanza di prova:**

- natura fisica, purezza e proprietà fisico-chimiche,
- dati identificativi,
- veicolo (se utilizzato): motivazione per la scelta del veicolo, se diverso dall'acqua.

2.2.2. **Specie di prova:**

- specie e ceppo usati,
- numero, età e sesso degli animali,

- origine, condizioni di stabulazione, dieta, ecc.,
- peso dei singoli animali all'inizio del test.

2.2.3. Condizioni di esecuzione del test

- motivo della scelta del livello di dose,
- dettagli sulla formulazione della sostanza in esame/preparazione dietetica, sulla concentrazione ottenuta, sulla stabilità e l'omogeneità della preparazione,
- dettagli sulla somministrazione della sostanza in esame,
- dosi effettive (mg/kg di peso corporeo/die) e fattore di conversione dalla concentrazione della sostanza di prova nella dieta/acqua di abbeveraggio (ppm) alla dose effettiva, se del caso,
- particolari sulla qualità del cibo e dell'acqua.

2.2.4. Risultati:

- peso corporeo e cambiamenti del peso corporeo,
- assunzione di cibo ed eventualmente di acqua,
- dati sulla risposta tossica per sesso e livello di dose, compresi i segni di tossicità,
- natura, gravità e durata delle osservazioni cliniche (reversibili o meno),
- risultati dell'esame oftalmologico,
- valutazioni di attività sensoriale, forza di presa e attività motoria (se disponibili),
- test ematologici con i relativi valori basali,
- test biochimici clinici con i relativi valori basali,
- peso corporeo terminale, peso degli organi e rapporti tra peso degli organi e peso corporeo,
- risultati della necropsia,
- descrizione dettagliata di tutti i reperti istopatologici,
- dati sull'assorbimento, se disponibili,
- elaborazione statistica dei risultati, se del caso,

Discussione dei risultati.

Conclusioni.

3. BIBLIOGRAFIA

- (1) IPCS (1986). Principles and Methods for the Assessment of Neurotoxicity Associated with Exposure to Chemicals. Environmental Health Criteria Document No 60.
- (2) Tupper, D. E., Wallace, R.B. (1980). Utility of the Neurologic Examination in Rats. *Acta Neurobiol. Exp.*, 40, pp. 999-1003.
- (3) Gad, S. C. (1982). A Neuromuscular Screen for Use in Industrial Toxicology. *J. Toxicol. Environ. Health*, 9, pp. 691-704.
- (4) Moser, V. C., Mc Daniel, K. M., Phillips, P. M. (1991). Rat Strain and Stock Comparisons Using a Functional Observational Battery: Baseline Values and Effects of Amitraz. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 108, pp. 267-283.

- (5) Meyer O. A., Tilson H. A., Byrd W. C., Riley M. T. (1979). A Method for the Routine Assessment of Fore- and Hind- limb grip Strength of Rats and Mice. *Neurobehav. Toxicol.*, 1, pp. 233-236.
 - (6) Crofton K. M., Howard J. L., Moser V. C., Gill M. W., Reiter L. W., Tilson H. A., MacPhail R. C. (1991). Interlaboratory Comparison of Motor Activity Experiments: Implication for Neurotoxicological Assessments. *Neurotoxicol. Teratol.*, 13, pp. 599-609.
 - (7) Weingand K., Brown G., Hall R. et al. (1996). 'Harmonisation of Animal Clinic Pathology Testing in Toxicity and Safety Studies', *Fundam. & Appl. Toxicol.*, 29, pp. 198-201.
-

ALLEGATO 5E

B.27. TEST DI TOSSICITÀ ORALE SUBCRONICA**STUDIO DELLA TOSSICITÀ ORALE CON SOMMINISTRAZIONE RIPETUTA DI DOSI PER 90 GIORNI SUI NON RODITORI****1. METODO**

Questo metodo di tossicità orale subcronica corrisponde al TG 409 (1998) dell'OCSE.

1.1. INTRODUZIONE

Nella valutazione e nel giudizio delle caratteristiche tossiche di una sostanza chimica è possibile determinare la tossicità orale subcronica con dosi ripetute dopo aver ottenuto dati preliminari sulla tossicità mediante test di tossicità acuta o con dosi ripetute per 28 giorni. Lo studio di 90 giorni fornisce informazioni sui possibili rischi per la salute che potrebbero derivare dall'esposizione ripetuta in un periodo di rapida crescita, fino alla giovane età adulta. Con questo studio si otterranno dati sui principali effetti tossici, sugli organi bersaglio e sulla possibilità di accumulo, mediante i quali si potrà stimare il livello di esposizione al quale non si osservano effetti avversi che può essere utilizzato per scegliere i livelli delle dosi per gli studi cronici e per definire i criteri di sicurezza relativi all'esposizione di soggetti umani.

Il metodo di test consente di identificare gli effetti avversi dell'esposizione a sostanze chimiche in specie di non roditori e va usato solo:

- nei casi in cui gli effetti osservati in altri studi indichino la necessità di procedere ad un chiarimento o ad una caratterizzazione in un secondo test su specie di non roditori, oppure
- nei casi in cui gli studi tossicocinetici indichino che sia meglio utilizzare una particolare specie di non roditori, oppure
- nei casi in cui altri motivi specifici giustifichino l'uso di una specie di non roditori.

Cfr. anche Introduzione generale, parte B.

1.2. DEFINIZIONI

Dose: quantità della sostanza di prova somministrata. La dose si esprime in termini di peso (g, mg) o di peso della sostanza in esame per unità di peso dell'animale sperimentale (ad esempio mg/kg), oppure in termini di concentrazioni dietetiche costanti (ppm).

Dosaggio: termine generico che comprende la dose, la frequenza e la durata della somministrazione.

NOAEL: abbreviazione di «no observed adverse effect level» (livello al quale non si osservano effetti dannosi): il più alto livello di dose a cui non si osservano effetti avversi correlati al trattamento.

1.3. PRINCIPIO DEL METODO UTILIZZATO

Ogni giorno, per un periodo di 90 giorni, si somministra per via orale la sostanza in esame in dosi crescenti a vari gruppi di animali da esperimento, laddove ad ogni gruppo corrisponde un determinato livello di dose. Durante il periodo di somministrazione si tengono gli animali sotto attenta osservazione per individuare eventuali segni di tossicità. Gli animali che muoiono o vengono sacrificati durante il test sono sottoposti a esame necroscopico e, a conclusione del test, anche gli animali sopravvissuti vengono sacrificati e sottoposti a esame necroscopico.

1.4. DESCRIZIONE DEL METODO UTILIZZATO**1.4.1. Selezione delle specie di animali**

La specie di non roditori comunemente utilizzata è il cane, preferibilmente di razza definita; spesso si utilizza la razza beagle. È possibile utilizzare anche altre specie, come il maiale, il mini-pig ed altri. Si raccomanda di non utilizzare primati, la cui scelta va motivata. Si utilizzano animali giovani e sani e, nel caso del cane, la somministrazione deve iniziare preferibilmente a 4-6 mesi e comunque entro il 9° mese di vita.

Per gli studi preliminari a studi della tossicità cronica a lungo termine, è necessario usare la stessa specie o la stessa razza in entrambi gli studi.

1.4.2. Preparazione degli animali

Si utilizzano solo animali sani e giovani che siano stati acclimatati alle condizioni di laboratorio e non siano stati sottoposti a precedenti procedure sperimentali. La durata dell'acclimatazione dipende dalla specie selezionata per il test e dalla sua origine. Si raccomanda un periodo di almeno 5 giorni per cani o maiali di una colonia residente allevati a scopo sperimentale, e di almeno 2 settimane per gli stessi animali provenienti da fonti esterne. Gli animali sperimentali vanno caratterizzati per specie, ceppo, origine, sesso, peso e/o età. L'assegnazione degli animali al gruppo di controllo e di trattamento avviene mediante randomizzazione. Le gabbie vanno disposte in modo da ridurre al minimo eventuali effetti dovuti alla loro collocazione. A ogni animale deve essere assegnato un numero di identificazione esclusivo.

1.4.3. Preparazione delle dosi

La sostanza in esame può essere somministrata nella dieta o nell'acqua di abbeveraggio, mediante sonda gastrica o in capsule. Il metodo di somministrazione orale dipende dallo scopo dello studio e dalle caratteristiche fisico-chimiche del materiale in esame.

Se necessario, la sostanza di prova viene disciolta o posta in sospensione in un veicolo adeguato. Dove possibile, si raccomanda di prendere anzitutto in considerazione la possibilità di utilizzare una soluzione/sospensione acquosa, indi una soluzione/emulsione in olio (ad esempio olio di mais) e infine una soluzione in altri veicoli. Se si usano veicoli diversi dall'acqua è necessario conoscerne le caratteristiche tossiche. Occorre determinare inoltre la stabilità della sostanza di prova nelle condizioni di somministrazione.

1.5. PROCEDURA

1.5.1. Numero e sesso degli animali

Per ciascun livello di dose vanno usati almeno otto animali (quattro femmine e quattro maschi). Qualora si preveda di sacrificare a intervalli intermedi alcuni animali, il numero va aumentato del numero di animali che si prevede di sacrificare prima del completamento dello studio. Il numero di animali al termine dello studio deve essere tale da consentire di effettuare una valutazione significativa degli effetti tossici. In base alle precedenti conoscenze sulla sostanza chimica o su una sostanza analoga, occorre valutare la possibilità di includere un ulteriore gruppo satellite di otto animali (quattro per sesso) nel gruppo di controllo e in quello trattato col livello di dose più elevato, allo scopo di osservare, dopo il periodo di trattamento, la reversibilità o la persistenza di eventuali effetti tossici. La durata di tale periodo post-trattamento va stabilita adeguatamente tenendo conto degli effetti osservati.

1.5.2. Dosaggio

Occorre utilizzare almeno tre livelli di dose e un controllo concomitante, tranne quando si esegue un test limite (cfr. 1.5.3). I livelli di dose possono essere basati sui risultati di precedenti studi con dosi ripetute o di definizione del range e devono tenere conto dei dati tossicologici e tossicocinetici esistenti disponibili relativi al composto in esame o a materiali analoghi. A meno che non sia limitato dalla natura fisico-chimica o dagli effetti biologici della sostanza in esame, il livello di dose più elevato va scelto con l'obiettivo di indurre tossicità, senza provocare il decesso o arrecare gravi sofferenze. Occorre scegliere una sequenza decrescente dei livelli di dose per poter eventualmente dimostrare la correlazione dosaggio/risposta e un NOAEL al livello di dose più basso. In genere, per definire i livelli decrescenti di dose è ottimale l'impiego di intervalli multipli di un numero compreso fra due e quattro e, spesso, l'aggiunta di un quarto gruppo sperimentale è preferibile all'uso di intervalli molto ampi (ad esempio, più di un fattore di circa 6-10) fra i dosaggi.

Il gruppo di controllo deve essere non trattato oppure, se per somministrare la sostanza di prova si impiega un veicolo, trattato solo con il veicolo. Salvo il trattamento con la sostanza in esame, gli animali del gruppo di controllo vanno manipolati esattamente come quelli dei gruppi sperimentali. Se si utilizza un veicolo, il gruppo di controllo deve riceverne il volume più elevato somministrato. Se la sostanza di prova viene somministrata con la dieta e concorre a ridurre l'assunzione di cibo da parte degli animali, per distinguere fra la riduzione dovuta a questo fatto e quella determinata dalle alterazioni tossicologiche può essere utile un gruppo di controllo pair-fed.

Occorre tenere conto delle seguenti caratteristiche del veicolo e di eventuali altri additivi: effetti su assorbimento, distribuzione, metabolismo o ritenzione della sostanza di prova; effetti sulle proprietà chimiche della sostanza di prova che potrebbero alterarne le caratteristiche tossiche; effetti sul consumo di cibo o di acqua o sulle condizioni nutrizionali degli animali.

1.5.3. **Test limite**

Se, impiegando la procedura descritta per il presente studio, un test a un livello di dose equivalente ad almeno 1 000 mg/kg di peso corporeo/die non produce effetti avversi e se, sulla base dei dati relativi a sostanze strutturalmente affini, non si prevede tossicità, ci si può esimere dal condurre uno studio completo con tre livelli di dose. Il test limite non si applica quando l'esposizione di soggetti umani indica la necessità di utilizzare un livello di dose più elevato.

1.5.4. **Somministrazione delle dosi**

Le dosi della sostanza in esame devono essere amministrate quotidianamente, sette giorni alla settimana, per 90 giorni. Occorre giustificare la scelta di eventuali altri regimi di dosaggio (ad esempio cinque giorni alla settimana). Se si utilizza una sonda gastrica o una cannula per intubazione, la somministrazione deve avvenire in dose unica. Il volume massimo di liquido somministrabile ogni volta dipende dalle dimensioni dell'animale sperimentale e di norma va mantenuto al minimo possibile. Ad eccezione delle sostanze irritanti o corrosive, che in genere producono effetti più forti a concentrazioni più elevate, occorre ridurre al minimo la variabilità del volume da somministrare regolando la concentrazione in modo da mantenere il volume costante a tutti i livelli di dose.

Per le sostanze somministrate con la dieta o l'acqua di abbeveraggio è importante impedire che le quantità della sostanza in esame interferiscano con la normale alimentazione o il normale bilancio dei liquidi. Quando la sostanza in esame viene somministrata nella dieta si possono usare sia una concentrazione dietetica costante (ppm), sia un livello di dose costante in termini di peso corporeo dell'animale ed occorre motivare l'opzione scelta. Se si utilizza invece l'alimentazione forzata mediante sonda gastrica o se si somministrano capsule, la dose va somministrata ogni giorno più o meno alla stessa ora, regolandola adeguatamente per mantenere la dose a un livello costante rispetto al peso corporeo dell'animale. Se lo studio sul periodo di 90 giorni è preliminare ad uno studio sulla tossicità cronica a lungo termine, occorre utilizzare una dieta simile in entrambi.

1.5.5. **Osservazioni**

Il periodo di osservazione deve essere di almeno 90 giorni. Gli animali del gruppo satellite destinato a osservazioni di follow-up non vanno trattati per un periodo adeguato, allo scopo di individuare la persistenza o la remissione degli effetti tossici.

Le osservazioni cliniche vanno effettuate almeno una volta al giorno, preferibilmente alla/e stessa/e ora/e, tenendo conto del periodo di picco degli effetti previsti dopo la somministrazione. Occorre registrare le condizioni cliniche degli animali. Per identificare segni di morbilità e mortalità tutti gli animali vanno osservati almeno due volte al giorno, in genere all'inizio e alla fine della giornata.

Tutti gli animali vanno sottoposti a dettagliate osservazioni cliniche almeno una volta prima della prima esposizione (per consentire il confronto all'interno dei gruppi di soggetti) e, successivamente, una volta alla settimana. Le osservazioni vanno eseguite, se fattibile, fuori dalla gabbia di stabulazione, preferibilmente in un ambiente standard e sempre all'incirca allo stesso orario. Occorre adottare ogni misura per ridurre al minimo le variazioni delle condizioni di osservazione. I segni di tossicità, compresi il momento dell'esordio, il grado e la durata, vanno accuratamente registrati. I segni da osservare sono almeno i seguenti: cambiamenti a livello cutaneo, del pelo, degli occhi e delle mucose, presenza di secrezioni ed escrezioni e attività neurovegetativa (ad esempio lacrimazione, piloerezione, reazioni pupillari, alterazioni della respirazione). Vanno inoltre registrati cambiamenti dell'andatura, della postura e della risposta alla manipolazione, nonché la presenza di movimenti tonici o clonici, stereotipie (ad esempio tendenza a pulirsi eccessivamente, a girare in cerchio) e qualsiasi comportamento insolito.

Prima della somministrazione della sostanza in esame e a conclusione dello studio occorre eseguire un esame oftalmologico, mediante un oftalmoscopio o analogo dispositivo idoneo, preferibilmente su tutti gli animali o comunque almeno sul gruppo a cui viene somministrata la dose più elevata e sui controlli. Se si riscontrano alterazioni degli occhi correlate al trattamento è necessario esaminare tutti gli animali.

1.5.5.1. *Peso corporeo e assunzione di cibo/acqua*

Tutti gli animali vanno pesati almeno una volta alla settimana. La misurazione del consumo di cibo va eseguita almeno con cadenza settimanale. Se la sostanza in esame viene somministrata con l'acqua di abbeveraggio, anche il consumo di acqua va misurato almeno con cadenza settimanale. È utile tener conto del consumo di acqua anche negli studi con somministrazione mediante dieta o sonda gastrica perché potrebbe risultare alterato.

1.5.5.2. *Ematologia e biochimica clinica*

Occorre prelevare campioni di sangue da un sito specifico e conservarli, se opportuno, in condizioni adeguate. Alla fine del test si raccolgono campioni di sangue subito prima o nel corso della procedura di soppressione degli animali.

Gli esami ematologici, compresi ematocrito, concentrazione di emoglobina, conta degli eritrociti, conta totale e differenziale dei leucociti, conta delle piastrine e una misurazione del potenziale di coagulazione scelta tra tempo di coagulazione, tempo di protrombina o tempo di tromboplastina, vanno eseguiti all'inizio dello studio e successivamente a intervalli mensili o a metà del periodo di test e infine alla conclusione del test.

Le determinazioni biochimiche cliniche per lo studio degli effetti tossici gravi sui tessuti e, specificamente, gli effetti sui reni e fegato, vanno condotte su campioni di sangue prelevati da tutti gli animali all'inizio dello studio, poi a intervalli mensili o a metà del test, e infine a conclusione del periodo di test. Gli elementi da valutare sono l'equilibrio elettrolitico, il metabolismo dei carboidrati e la funzionalità epatica e renale. La scelta di test specifici sarà influenzata dalle osservazioni sulla modalità di azione della sostanza di prova. Prima della raccolta dei campioni di sangue, gli animali vanno lasciati a digiuno per un periodo adeguato alla specie. Si consiglia di determinare calcio, fosforo, cloruro, sodio, potassio, glucosio a digiuno, alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, ornitindecarbossilasi, gamma-glutamyl-transpeptidasi, azoto ureico, albumina, creatinemia, bilirubina totale e proteine sieriche totali.

L'analisi delle urine va effettuata almeno all'inizio dello studio e successivamente a metà e alla conclusione, raccogliendo le urine in tempi prestabiliti. Le determinazioni da effettuare comprendono aspetto, volume, osmolalità o densità relativa, pH, proteine, glucosio e sangue/cellule ematiche. Se necessario, per ampliare lo studio dell'effetto o degli effetti osservato/i è possibile impiegare ulteriori parametri.

È inoltre necessario considerare la possibilità di condurre studi sui marker dei danni generici ai tessuti. Altre determinazioni che possono rendersi necessarie per un'adeguata valutazione tossicologica comprendono le analisi dei lipidi, degli ormoni, equilibrio acidi/basi, metaemoglobina e inibizione della colinesterasi. Se necessario, per ampliare lo studio degli effetti osservati è possibile effettuare ulteriori esami biochimici clinici. Queste determinazioni vanno effettuate per alcune classi di sostanze chimiche oppure caso per caso.

Nel complesso è necessario adottare un approccio flessibile, in funzione delle specie e dell'effetto osservato e/o previsto relativo ad una data sostanza.

1.5.5.3. *Necropsia macroscopica*

Tutti gli animali dello studio vanno sottoposti a completa e dettagliata necropsia macroscopica che comprende un attento esame della superficie esterna del corpo, di tutti gli orifizi e delle cavità cranica, toracica e addominale e del loro contenuto. Fegato (compresa la cistifellea), reni, ghiandole surrenali, testicoli, epididimi, ovaie, utero, tiroide (con paratiroidi), timo, milza, cervello e cuore di tutti gli animali (tranne quelli trovati moribondi e/o sacrificati nel frattempo) vanno opportunamente liberati da eventuali tessuti aderenti e pesati umidi immediatamente dopo la dissezione, per evitare l'essiccamento.

I seguenti tessuti vanno conservati nel mezzo di fissazione più adatto, sia per il tipo di tessuto, sia per il successivo esame istopatologico che si intende effettuare: tutte le lesioni macroscopiche, cervello (porzioni rappresentative comprendenti cervello, cervelletto, bulbo e/o ponte), midollo spinale (a tre livelli: cervicale, mediotoracico e lombare), ghiandola pituitaria, occhi, tiroide, paratiroide, timo, esofago, ghiandole salivari, stomaco, intestino tenue e crasso (comprese le placche di Peyer), fegato, cistifellea, pancreas, reni, ghiandole surrenali, milza, cuore, trachea e polmoni, aorta, gonadi, utero, annessi, ghiandola mammaria delle femmine, prostata, vescica, linfonodi (preferibilmente un linfonodo interessato dalla via di somministrazione e un altro distante dalla via di somministrazione per coprire gli effetti sistemici), un nervo periferico (sciatico o tibiale) preferibilmente in prossimità del muscolo, una sezione di midollo osseo (e/o un aspirato di

midollo osseo fresco) e cute. I reperti clinici e di altro tipo possono evidenziare la necessità di esaminare altri tessuti. Vanno inoltre conservati tutti gli organi considerati organi bersaglio in base alle proprietà note della sostanza in esame.

1.5.5.4. *Esame istopatologico*

Vanno sottoposti a esame istopatologico completo gli organi e i tessuti conservati di almeno tutti gli animali del gruppo di controllo e del gruppo che riceve la dose più elevata. Si procede a questo esame anche sugli animali degli altri gruppi qualora nel gruppo a cui viene somministrata la dose più elevata si osservano alterazioni correlate al trattamento.

Vanno esaminate tutte le lesioni macroscopiche.

Quando si utilizza un gruppo satellite l'esame istopatologico va eseguito sui tessuti e sugli organi per i quali sono stati osservati effetti nei gruppi trattati.

2. **DATI E RELAZIONE**

2.1. **DATI**

I dati devono essere forniti separatamente per ogni soggetto. Inoltre, tutti i dati vanno riassunti sotto forma di tabelle che indichino per ogni gruppo sperimentale il numero di animali presenti all'inizio della prova, il numero di animali trovati morti durante il test o sacrificati per motivi umanitari e il momento di tutti i decessi/soppressioni, il numero di animali che presentano segni di tossicità, una descrizione dei segni di tossicità osservati, quali momento dell'esordio, durata e gravità di tutti gli effetti tossici, il numero di animali che presentano lesioni, il tipo di lesioni e la percentuale di animali rapportata al tipo di lesione.

I risultati numerici vanno valutati mediante un metodo statistico adeguato e generalmente accettabile. I metodi statistici e i dati da analizzare vanno scelti già in sede di determinazione del disegno sperimentale.

2.2. **RELAZIONE SUL TEST**

La relazione sul test deve contenere le seguenti informazioni:

2.2.1. **Sostanza di prova:**

- natura fisica, purezza e proprietà fisico-chimiche,
- dati identificativi,
- veicolo (se utilizzato): motivazione per la scelta del veicolo, se diverso dall'acqua.

2.2.2. **Specie di prova:**

- specie e ceppo usati,
- numero, età e sesso degli animali,
- origine, condizioni di stabulazione, dieta, ecc.,
- peso dei singoli animali all'inizio del test.

2.2.3. **Condizioni di esecuzione del test:**

- motivo della scelta del livello di dose,
- dettagli sulla formulazione della sostanza in esame/preparazione dietetica, sulla concentrazione ottenuta, sulla stabilità e l'omogeneità della preparazione,

- dettagli sulla somministrazione della sostanza in esame,
- dosi effettive (mg/kg di peso corporeo/die) e fattore di conversione dalla concentrazione della sostanza di prova nella dieta/acqua di abbeveraggio (ppm) alla dose effettiva, se del caso,
- particolari sulla qualità del cibo e dell'acqua.

2.2.4. **Risultati:**

- peso corporeo/cambiamenti del peso corporeo,
- assunzione di cibo, ed eventualmente di acqua,
- dati sulla risposta tossica per sesso e livello di dose, compresi segni di tossicità,
- natura, gravità e durata delle osservazioni cliniche (reversibili o meno),
- esame oftalmologico,
- test ematologici con i relativi valori basali,
- test biochimici clinici con i relativi valori basali,
- peso corporeo terminale, peso degli organi e rapporti tra peso degli organi e peso corporeo,
- risultati della necropsopia,
- descrizione dettagliata di tutti i reperti istopatologici,
- dati sull'assorbimento, se disponibili,
- elaborazione statistica dei risultati, se del caso.

Discussione dei risultati.

Conclusioni.

ALLEGATO 5F

C.14. TEST SULLA CRESCITA DEI PESCI GIOVANI

1. METODO

Questo metodo di test di tossicità sulla crescita corrisponde al TG 215 (2000) dell'OCSE.

1.1. INTRODUZIONE

L'obiettivo di questo test è valutare gli effetti dell'esposizione prolungata alle sostanze chimiche sulla crescita dei pesci giovani. Il test si basa su un metodo, sviluppato e sottoposto ad esercizi di intercalibrazione (ring test) (1) (3) all'interno dell'Unione europea, per valutare gli effetti delle sostanze chimiche sulla crescita di giovani di trota iridea (*Oncorhynchus mykiss*) in condizioni di flusso continuo. È possibile utilizzare anche altre specie ben documentate. Per esempio, esistono esperienze di test sulla crescita con il danio zebrato (*Danio rerio*) (2) (4) (5) e *Oryzias latipes* (6) (7) (8).

Cfr. anche Introduzione generale, parte C.

1.2. DEFINIZIONI

Minima concentrazione con effetto (Lowest Observed Effect Concentration, LOEC): è la più bassa concentrazione testata di una sostanza in esame alla quale si osserva un effetto significativo ($p < 0,05$) rispetto alla sostanza di controllo. Tuttavia, tutte le concentrazioni al di sopra della LOEC devono avere un effetto dannoso uguale o superiore a quelli osservati alla LOEC.

Massima concentrazione senza effetto (No Observed Effect Concentration, NOEC): concentrazione di prova immediatamente inferiore alla LOEC.

EC_x: in questo metodo di test è la concentrazione della sostanza in esame che provoca una variazione x % nel tasso di crescita dei pesci rispetto ai controlli.

Regime di carico: peso fresco dei pesci per volume di acqua.

Densità della popolazione: numero di pesci per volume di acqua.

Tasso di crescita specifico del singolo pesce: esprime il tasso di crescita di un individuo in base al suo peso iniziale.

Tasso di crescita specifico medio della vasca: esprime il tasso di crescita medio della popolazione di una vasca a una specifica concentrazione.

Tasso di crescita pseudo specifico: esprime il tasso di crescita di un individuo rispetto al peso iniziale medio della popolazione della vasca.

1.3. PRINCIPIO DEL METODO DI TEST

I pesci giovani in fase di crescita esponenziale vengono pesati e collocati in contenitori di prova e quindi esposti a un intervallo di concentrazioni subletali della sostanza in esame disciolta in acqua, preferibilmente in condizioni di flusso continuo o, ove non sia possibile, in adeguate condizioni semistatiche (statiche con rinnovo del medium). La durata del test è di 28 giorni. I pesci sono alimentati quotidianamente. La razione di cibo è basata sul peso iniziale dei pesci e può essere ricalcolata dopo 14 giorni. Al termine del test, i pesci vengono nuovamente pesati. Gli effetti sui tassi di crescita vengono analizzati tramite un modello di regressione per stimare la concentrazione che causerebbe una variazione x % del tasso di crescita, cioè EC_x (ad esempio EC₁₀, EC₂₀ o EC₃₀). In alternativa, è possibile paragonare i dati con valori di controllo per determinare la minima concentrazione con effetto LOEC) e di conseguenza la concentrazione senza effetto (NOEC).

1.4. INFORMAZIONI SULLA SOSTANZA IN ESAME

Dovrebbero essere disponibili i risultati di un test di tossicità acuta (cfr. metodo C.1) eseguito preferibilmente sulle stesse specie scelte per il presente test. Occorre pertanto che siano note la solubilità in acqua e la tensione di vapore della sostanza in esame e che sia disponibile un metodo analitico affidabile per la quantificazione della sostanza nelle soluzioni di prova, di cui devono essere noti e riportati i dati relativi all'accuratezza e al limite di rivelabilità.

Le informazioni utili comprendono: formula di struttura, purezza della sostanza, stabilità in acqua e alla luce, pK_a , P_{ow} e risultati di un test di biodegradabilità immediata (cfr. metodo C.4).

1.5. VALIDITÀ DEL TEST

Perché il test sia valido devono realizzarsi le seguenti condizioni:

- la mortalità del/i controllo/i non deve superare il 10 % alla fine del test,
- il peso medio dei pesci di controllo deve essere aumentato a sufficienza da consentire di individuare la variazione minima del tasso di crescita considerata significativa. Un ring-test (3) ha dimostrato che, per la trota iridea, il peso medio dei pesci controlli deve essere aumentato, nei 28 giorni, di almeno la metà (50 %) del loro peso medio iniziale; ad esempio, peso iniziale: 1 g/pesce (= 100 %), peso finale dopo 28 giorni: $\geq 1,5$ g/pesce (≥ 150 %),
- la concentrazione dell'ossigeno disciolto deve essere rimasta almeno al 60 % del valore di saturazione in aria per tutta la durata del test,
- la temperatura dell'acqua non deve mai differire di oltre ± 1 °C fra i diversi contenitori, né fra i vari giorni e dovrebbe essere mantenuta in un intervallo di 2 °C entro gli intervalli di temperatura specificati per la specie utilizzata (appendice 1).

1.6. DESCRIZIONE DEL METODO

1.6.1. **Apparecchiatura**

Normale attrezzatura da laboratorio e in particolare:

- a) misuratori dell'ossigeno e del pH,
- b) attrezzatura per la determinazione della durezza e dell'alcalinità dell'acqua,
- c) apparecchiatura adeguata per il controllo della temperatura e preferibilmente per il monitoraggio continuo,
- d) vasche in materiale chimicamente inerte e di capacità adeguata in relazione al carico e alla densità di popolazione raccomandati (cfr. sezione 1.8.5 e appendice 1),
- e) bilancia sufficientemente precisa (precisione a $\pm 0,5$ %).

1.6.2. **Acqua**

Per il test si può utilizzare qualunque tipo di acqua in cui la specie in esame dimostra di sopravvivere a lungo termine e di crescere in modo adeguato. La qualità dell'acqua deve essere costante per tutta la durata del test. Il pH deve essere compreso entro 6,5 e 8,5, ma nel corso di un dato test deve essere compreso entro un intervallo di $\pm 0,5$ unità di pH. Si raccomanda una durezza superiore a 140 mg/l (come CaCO_3). Per evitare effetti indesiderati dell'acqua di diluizione sui risultati del test (ad esempio per complessazione della sostanza in esame), ad intervalli si dovrebbero prelevare campioni e analizzarli. La misura dei metalli pesanti (ad esempio Cu, Pb, Zn, Hg, Cd e Ni), dei principali anioni e cationi (ad esempio Ca, Mg, Na, K, Cl e SO_4), dei pesticidi (ad esempio pesticidi organofosforati totali e organoclorurati totali), del carbonio organico totale e dei solidi in sospensione va effettuata ad esempio ogni tre mesi, se l'acqua di diluizione è di qualità relativamente costante. Se la qualità dell'acqua è risultata costante per almeno un anno, le determinazioni possono essere effettuate con minore frequenza (ad esempio ogni sei mesi). Alcune caratteristiche chimiche di un'acqua di diluizione accettabile sono elencate nell'appendice 2.

1.6.3. **Soluzioni di prova**

Le soluzioni di prova alle concentrazioni scelte vanno preparate per diluizione di una soluzione madre.

La soluzione madre deve essere di preferenza preparata semplicemente miscelando o agitando la sostanza di prova nell'acqua di diluizione con mezzi meccanici (cioè agitazione o ultrasuoni). Per ottenere una concentrazione adeguata della soluzione madre si possono utilizzare colonne di saturazione (colonne di solubilità).

In alcuni casi può rendersi necessario l'utilizzo di solventi o disperdenti (agenti solubilizzanti) per ottenere una soluzione madre di adeguata concentrazione. A tale scopo si prestano, ad esempio, solventi quali acetone, etanolo, metanolo, dimetilsolfossido, dimetilformammide e glicole trietilenico o disperdenti quali Cremophor

RH40, Tween 80, metilcellulosa 0,01 % e HCO-40. Quando si impiegano agenti a rapida biodegradabilità, come l'acetone, e/o altamente volatili è necessario procedere con cautela, poiché potrebbero causare problemi nelle prove a flusso continuo dovuti a sviluppo batterico. Eventuali agenti solubilizzanti non devono avere effetti significativi sulla crescita dei pesci, né effetti negativi visibili sui giovani; come deve risultare da un controllo con solo solvente.

Per le prove a flusso continuo occorre un sistema che eroghi e diluisca in continuo una soluzione madre della sostanza in esame (ad esempio una pompa dosatrice, un diluente proporzionale, un sistema di saturazione) per fornire alle camere di prova una serie di concentrazioni. Le portate di soluzione madre e acqua di diluizione dovrebbero essere controllate a intervalli, preferibilmente ogni giorno, e non devono variare di oltre il 10 % per tutta la durata del test. Un ring-test (3) ha dimostrato che, per la trota iridea, è accettabile una rimozione dell'acqua, durante il test, di 6 litri/g di pesce/die (cfr. sezione 1.8.2.2).

Per i test semistatici (con rinnovo), la frequenza di rinnovo del mezzo dipende dalla stabilità della sostanza in esame, ma si raccomanda di sostituire l'acqua quotidianamente. Se da test preliminari di stabilità (cfr. sezione 1.4) la concentrazione della sostanza in esame non risulta stabile (cioè è al di fuori dell'intervallo dell'80-120 % della concentrazione nominale o al di sotto dell'80 % della concentrazione iniziale misurata) durante l'intervallo di tempo tra due rinnovi dell'acqua, occorre prendere in considerazione l'uso di un test a flusso continuo.

1.6.4. Selezione della specie

La trota iridea (*Oncorhynchus mykiss*) è la specie raccomandata per questo test, in quanto la maggior parte dell'esperienza deriva da ring-test effettuati su questa specie (1) (3). È però possibile utilizzare altre specie ben documentate, ma in questo caso potrebbe essere necessario adattare la procedura sperimentale per fornire condizioni sperimentali adeguate. Ad esempio, sono state fatte esperienze anche con il danio zebrato (*Danio rerio*) (4) (5) e l'*Oryzias latipes* (6) (7) (8). In questo caso occorre motivare la scelta della specie e descrivere dettagliatamente il metodo sperimentale.

1.6.5. Mantenimento dei pesci

I pesci vanno selezionati da una popolazione di un solo stock, preferibilmente dalla stessa nidata che sia stata mantenuta in condizioni di qualità dell'acqua e di illuminazione simili a quelle usate nel test per almeno due settimane prima della sperimentazione. Essi vanno alimentati con una razione minima quotidiana pari al 2 % del peso corporeo (razione quotidiana ideale = 4 % del peso corporeo) per tutto il periodo di mantenimento e durante il test.

Dopo un periodo di acclimatazione di 48 h si registra la mortalità e si applicano i seguenti criteri:

- mortalità di oltre il 10 % della popolazione in sette giorni: respingere l'intero lotto,
- mortalità fra il 5 % e il 10 % della popolazione: acclimatazione per altri sette giorni; se nel corso della seconda settimana la mortalità supera il 5 %, respingere l'intero lotto,
- mortalità inferiore al 5 % della popolazione in sette giorni: accettare il lotto.

Durante le due settimane precedenti il test e durante il test ai pesci non vanno somministrate sostanze terapeutiche.

1.7. DISEGNO SPERIMENTALE

Il «disegno sperimentale» comprende la selezione del numero delle concentrazioni di prova, e dell'intervallo fra esse, il numero di vasche per ciascun livello di concentrazione e il numero di pesci per vasca. Idealmente, il disegno sperimentale dovrebbe essere scelto tenendo conto dei seguenti aspetti:

- a) obiettivo dello studio;
- b) metodo di analisi statistica che verrà impiegato;
- c) disponibilità e costo delle risorse sperimentali.

Nel dichiarare l'obiettivo occorre possibilmente specificare il potere statistico a cui occorre rilevare una data differenza (ad esempio nel tasso di crescita) o, alternativamente, la precisione con cui occorre stimare la EC_x (ad esempio con $x = 10, 20$ o 30 , comunque di preferenza non meno di 10). In assenza di questi dati è impossibile dare indicazioni precise sulle dimensioni dello studio.

È importante riconoscere che un disegno che risulta ottimale (ovvero utilizza al meglio le risorse) per un dato metodo di analisi statistica non è necessariamente ottimale per un altro metodo. Il disegno raccomandato per la stima della LOEC/NOEC non sarebbe pertanto lo stesso raccomandato per l'analisi con la regressione.

Nella maggior parte dei casi l'analisi di regressione è preferibile all'analisi della varianza per i motivi discussi da Stephan e Rogers (9). Comunque, qualora non si trovi un modello di regressione adeguato ($r^2 < 0,9$), si dovrebbe utilizzare la NOEC/LOEC.

1.7.1. Disegno per l'analisi con la regressione

Nel definire il disegno sperimentale di un test cui applicare l'analisi di regressione occorre considerare quanto segue:

- a) la concentrazione con effetto (ad esempio $EC_{10;20;30}$) e l'intervallo di concentrazioni a cui interessa l'effetto della sostanza in esame dovrebbero necessariamente essere compresi dalle concentrazioni incluse nel test. La precisione con cui si possono stimare le concentrazioni con effetto sarà maggiore quando la concentrazione con effetto è al centro dell'intervallo di concentrazioni da testare. Un test preliminare di ricerca dell'intervallo può risultare utile per selezionare le concentrazioni di prova più adeguate;
- b) per consentire l'intervallo di un modello statistico soddisfacente il test dovrebbe comprendere almeno una vasca di controllo e cinque vasche ulteriori a concentrazioni diverse fra loro. Se del caso, quando si utilizza un agente solubilizzante, occorre predisporre un controllo contenente l'agente solubilizzante alla più alta concentrazione utilizzata, oltre alla serie prevista dal test (cfr. sezioni 1.8.3 e 1.8.4);
- c) è possibile usare una serie geometrica adeguata allo scopo o una serie logaritmica (10) (cfr. allegato 3). È preferibile un intervallo logaritmico fra le concentrazioni sperimentali;
- d) se sono disponibili più di sei vasche, le vasche in eccedenza dovrebbero essere utilizzate come repliche o distribuite per tutto il intervallo di concentrazioni per ridurre gli intervalli tra le concentrazioni. Entrambi i metodi sono ugualmente accettabili.

1.7.2. Disegno per la stima di una NOEC/LOEC mediante analisi della varianza (ANOVA)

È preferibile che vi siano vasche di replica per ciascuna concentrazione e l'analisi statistica dovrebbe essere fatta a livello di vasca (11). La mancanza di vasche di replica non consente di tener conto della variabilità fra le vasche al di là di quella dovuta ai singoli pesci. Tuttavia, l'esperienza (12) ha dimostrato che, nel caso esaminato, la variabilità fra le vasche era molto bassa rispetto alla variabilità all'interno della vasca (ovvero fra i pesci). Pertanto un'alternativa relativamente accettabile è quella di effettuare l'analisi statistica a livello dei singoli pesci.

Di norma si utilizzano almeno cinque concentrazioni sperimentali in una serie geometrica con un fattore preferibilmente non superiore a 3,2.

Generalmente, quando si eseguono test con repliche, il numero di vasche di replica nel controllo e pertanto il numero di pesci dovrebbe corrispondere al doppio del numero in ciascuna delle concentrazioni sperimentali, che dovrebbero essere di dimensioni uguali (13) (14) (15). Per contro, in mancanza di repliche il numero di pesci nel gruppo di controllo dovrebbe essere uguale a quello in ciascuna concentrazione sperimentale.

Se l'ANOVA deve essere basata sulle vasche invece che sui singoli pesci [cosa che comporterebbe la marcatura individuale dei pesci o l'uso dei tassi di crescita «pseudo» specifici (cfr. sezione 2.1.2)], il numero di vasche di replica deve essere sufficiente per consentire la determinazione della deviazione standard delle «vasche all'interno delle concentrazioni». Ciò significa che i gradi di libertà dell'errore nell'analisi della varianza sono almeno 5 (11). Replicando solo i controlli si rischia di influenzare la variabilità dell'errore poiché essa può aumentare con il valore medio del tasso di crescita in questione. Poiché è probabile che il tasso di crescita diminuisca con l'aumentare della concentrazione, ciò tenderà a portare a una sovrastima della variabilità.

1.8. PROCEDURA

1.8.1. Selezione e pesatura dei pesci da sottoporre al test

È importante ridurre al minimo la differenza di peso tra i pesci all'inizio del test. L'appendice 1 fornisce gli intervalli adeguati di misura per le diverse specie raccomandate per questo test. Per l'intero lotto di pesci utilizzato nel test, la differenza di peso tra i singoli individui all'inizio del test dovrebbe essere idealmente mante-

nuta entro $\pm 10\%$ del peso medio aritmetico e, in ogni caso, non deve superare il 25%. Si raccomanda di pesare un sottocampione di pesci prima del test per stimare il peso medio.

La popolazione dello stock non va nutrita per 24 ore prima dell'inizio del test. Successivamente, i pesci vanno scelti in maniera casuale. Utilizzando un anestetico generale [ad esempio con una soluzione acquosa di 100 mg/l di metilsolfonato di tricaina (MS 222) neutralizzato con l'aggiunta di due parti di bicarbonato di sodio per parte di MS 222], occorre pesare individualmente i pesci asciugati per tamponamento come peso fresco alla precisione indicata nell'appendice 1. I pesci con pesi entro il intervallo desiderato vanno tenuti e quindi distribuiti a caso tra le vasche sperimentali. È necessario registrare il peso fresco totale dei pesci in ciascuna vasca sperimentale. L'impiego di anestetici e la manipolazione dei pesci (compresi l'asciugatura e la pesatura) possono provocare stress e lesioni nei pesci giovani, in particolare nelle specie di piccola taglia. I pesci giovani vanno pertanto maneggiati con la massima cura per evitare di stressare e danneggiare gli animali sperimentali.

I pesci vanno nuovamente pesati il giorno 28 del test (cfr. sezione 1.8.6). Se tuttavia si ritiene necessario ricalcolare la razione di cibo, i pesci possono essere pesati anche il giorno 14 del test (cfr. sezione 1.8.2.3). Per determinare i cambiamenti di dimensione dei pesci, su cui basarsi per adeguare le razioni di cibo, si possono utilizzare metodi diversi come quello fotografico.

1.8.2. Condizioni di esposizione

1.8.2.1. Durata

La durata del test è di ≥ 28 giorni.

1.8.2.2. Regimi di carico e densità della popolazione

È importante che il regime di carico e la densità della popolazione siano adeguate per la specie usata nel test (cfr. appendice 1). Se la densità della popolazione è eccessivamente alta, si verificherà uno stress da sovraffollamento, con conseguente diminuzione dei tassi di crescita e, verosimilmente, sviluppo di malattie. Se è eccessivamente bassa, è possibile che si induca un comportamento territoriale passibile di influenzare anche la crescita degli individui. In ogni caso il regime di carico dovrebbe essere sufficientemente basso da consentire di mantenere, senza areazione, una concentrazione di ossigeno disciolto pari ad almeno il 60% del valore di saturazione in aria. Un ring test (3) ha dimostrato che, per la trota iridea, è accettabile un regime di carico di 16 trote di 3-5 g in un volume di 40 litri. La frequenza raccomandata di rimozione dell'acqua durante il test è di 6 litri/g di pesce/die.

1.8.2.3. Alimentazione

I pesci vanno nutriti con cibo adatto (allegato 1) in quantità sufficiente da indurre un tasso di crescita accettabile. Occorre evitare la crescita microbica e l'intorbidimento dell'acqua. Per la trota iridea una quantità quotidiana pari al 4% del peso corporeo dovrebbe soddisfare queste condizioni (3) (16) (17) (18). La razione quotidiana può essere suddivisa in due porzioni uguali e offerta ai pesci in due pasti al giorno, a distanza di almeno 5 ore l'uno dall'altro. La razione si basa sul peso totale iniziale dei pesci per ciascuna vasca sperimentale. Se i pesci vengono pesati anche il giorno 14, la razione viene ricalcolata. Nelle 24 ore precedenti alla pesatura i pesci non dovrebbero essere nutriti.

Il cibo avanzato e il materiale fecale vanno rimossi dalle vasche sperimentali ogni giorno, pulendo con cura il fondo di ciascuna vasca con un aspiratore.

1.8.2.4. Luce e temperatura

Il fotoperiodo e la temperatura dell'acqua devono essere adatti alla specie utilizzata (appendice 1).

1.8.3. Concentrazioni sperimentali

Normalmente occorrono cinque concentrazioni della sostanza in esame, a prescindere dal disegno sperimentale scelto (cfr. sezione 1.7.2). La conoscenza preliminare della tossicità della sostanza in esame (ad esempio mediante un test di tossicità acuta e/o uno studio di ricerca dell'intervallo di tossicità) dovrebbe essere d'aiuto nella selezione delle opportune concentrazioni sperimentali. Se si utilizzano meno di cinque concentrazioni occorre spiegarne il motivo. La più alta concentrazione utilizzata nel test non deve superare il limite di solubilità in acqua della sostanza.

Se nella preparazione delle soluzioni madre si utilizza un agente solubilizzante, la sua concentrazione finale non deve superare 0,1 ml/l e, di preferenza, essere uguale in tutte le vasche (cfr. sezione 1.6.3). L'uso di tali materiali dovrebbe comunque essere evitato il più possibile.

1.8.4. Controlli

Il numero di controlli dell'acqua di diluizione dipende dal disegno sperimentale (cfr. sezioni 1.7-1.7.2). Se si utilizza un agente solubilizzante, il numero di controlli dell'agente solubilizzante deve corrispondere a quello dei controlli dell'acqua di diluizione.

1.8.5. Frequenza delle determinazioni analitiche e delle misure

Durante il test vanno determinate a intervalli regolari le concentrazioni della sostanza in esame (cfr. sotto).

Nei test a flusso continuo le portate del diluente e della soluzione madre della sostanza tossica dovrebbero essere controllati a intervalli, preferibilmente ogni giorno, e non dovrebbero variare di oltre il 10 % per tutta la durata del test. Quando si suppone che le concentrazioni della sostanza in esame siano entro ± 20 % dei valori nominali (cioè entro l'intervallo 80-120 %; cfr. sezioni 1.6.2 e 1.6.3), si raccomanda di analizzare, come minimo, la concentrazione minima e massima all'inizio del test e, successivamente, a intervalli settimanali. Per i test in cui non si ritiene che la concentrazione della sostanza in esame resti entro ± 20 % dei valori nominali (sulla base dei dati di stabilità relativi alla sostanza in esame), è necessario analizzare tutte le concentrazioni sperimentali, ma seguendo lo stesso regime.

Nei test semistatici (con rinnovo) in cui si suppone che la concentrazione della sostanza in esame resti entro ± 20 % dei valori nominali, si raccomanda di analizzare, come minimo, la concentrazione minima e massima appena preparate e subito prima del rinnovo, all'inizio dello studio e, successivamente, ogni settimana. Per i test in cui non si ritiene che la concentrazione della sostanza in esame resti entro ± 20 % dei valori nominali, si devono analizzare tutte le concentrazioni sperimentali seguendo lo stesso regime adottato per le sostanze più stabili.

Si raccomanda che i risultati siano basati sulle concentrazioni misurate. Se tuttavia vi sono prove che dimostrino che la concentrazione della sostanza in esame in soluzione è stata mantenuta in modo soddisfacente entro ± 20 % della concentrazione iniziale nominale o misurata per tutta la durata del test, allora i risultati possono essere basati sui valori nominali o misurati.

Qualora si rendesse necessario filtrare (ad esempio con pori di 0,45 μm) o centrifugare i campioni, la centrifugazione è la procedura raccomandata. Comunque, se il materiale da testare non adsorbe ai filtri, può essere accettabile anche la filtrazione.

Durante il test l'ossigeno disciolto, il pH e la temperatura dovrebbero essere misurati in tutte le vasche sperimentali. La durezza totale, l'alcalinità e la salinità (se del caso) vanno misurate nei controlli e in una vasca alla concentrazione massima. L'ossigeno disciolto e, eventualmente la salinità, vanno misurati almeno tre volte (all'inizio, verso la metà e alla fine del test). Nei test semistatici si raccomanda di misurare l'ossigeno disciolto con maggiore frequenza, preferibilmente prima e dopo ogni rinnovo dell'acqua o almeno una volta alla settimana. Il pH dovrebbe essere misurato all'inizio e alla fine di ogni rinnovo dell'acqua nei test semistatici e almeno una volta alla settimana nei test a flusso continuo. La durezza e l'alcalinità vanno misurate una sola volta per ciascun test. È auspicabile che la temperatura sia controllata continuamente in almeno in una vasca sperimentale.

1.8.6. Osservazioni

Peso: alla fine del test tutti i pesci sopravvissuti devono essere pesati come peso fresco dopo essere stati asciugati per tamponamento o in gruppo per ogni vasca sperimentale o singolarmente. La pesatura degli animali per vasca è preferibile a quella dei singoli individui, poiché evita di marcare i pesci uno per uno. Nel caso della misura individuale per la determinazione del tasso di crescita specifico di ogni singolo pesce, la tecnica di marcatura selezionata non deve causare stress agli animali (possono risultare adatte delle alternative alla marcatura per congelamento come ad esempio l'uso di una sottile lenza da pesca colorata).

I pesci dovrebbero essere esaminati ogni giorno durante il periodo di test ed eventuali anomalie esterne (quali emorragie, scoloramento) o comportamenti anomali dovrebbero essere registrati. Eventuali casi di mortalità vanno registrati e i pesci morti devono essere rimossi appena possibile. Questi non vanno sostituiti, in quanto il regime di carico e la densità della popolazione sono sufficienti per evitare effetti sulla crescita dovuti al cambiamento del numero di pesci per vasca. Sarà invece necessario adeguare la quantità di cibo somministrata.

2. DATI E RELAZIONE

2.1. TRATTAMENTO DEI RISULTATI

Si raccomanda di ricorrere ad uno statistico sia per la concezione del disegno sperimentale che per l'analisi statistica dei risultati del test, in quanto il metodo consente considerevoli variazioni, ad esempio nel numero di vasche e di concentrazioni di prova, nel numero dei pesci e così via. Viste le diverse opzioni di disegno sperimentale, in questa sede non si forniscono indicazioni specifiche sulle procedure statistiche.

Non vanno calcolati i tassi di crescita per le vasche in cui la mortalità supera il 10 %. Il tasso di mortalità dovrebbe però essere indicato per tutte le concentrazioni di prova.

Qualsiasi metodo venga utilizzato per l'analisi dei dati, il concetto centrale è il tasso di crescita specifico r fra il tempo t_1 e il tempo t_2 . Esso può essere definito in vari modi, a seconda che i pesci siano marcati individualmente o meno, o che sia richiesta una media della vasca.

$$r_1 = \frac{\log_e w_2 - \log_e w_1}{t_2 - t_1} \times 100$$

$$r_2 = \frac{\overline{\log_e w_2} - \overline{\log_e w_1}}{t_2 - t_1} \times 100$$

$$r_3 = \frac{\log_e w_2 - \overline{\log_e w_1}}{t_2 - t_1} \times 100$$

dove,

r_1 = tasso di crescita specifico del singolo pesce

r_2 = tasso di crescita specifico medio della vasca

r_3 = tasso di crescita «pseudo» specifico

w_1, w_2 = pesi di un particolare pesce rispettivamente ai tempi t_1 e t_2

$\log_e w_1$ = logaritmo del peso di un singolo pesce all'inizio del periodo di studio

$\log_e w_2$ = logaritmo del peso di un singolo pesce alla fine del periodo di studio

$\overline{\log_e w_1}$ = media dei logaritmi dei valori w_1 per i pesci nella vasca all'inizio del periodo di studio

$\overline{\log_e w_2}$ = media dei logaritmi dei valori w_2 per i pesci nella vasca alla fine del periodo di studio

t_1, t_2 = tempo (giorni) all'inizio e alla fine del periodo di studio

r_1, r_2, r_3 possono essere calcolati per il periodo compreso fra i giorni 0 e 28 ed eventualmente (cioè quando è stata effettuata la misurazione al giorno 14) per i periodi fra i giorni 0 e 14 e 14 e 28.

2.1.1. Analisi dei risultati con la regressione (modello concentrazione-risposta)

Questo metodo di analisi trova una relazione matematica adeguata fra il tasso di crescita specifico e la concentrazione, e dunque consente la stima della «EC_x», ovvero qualsiasi valore di EC richiesto. Con questo metodo non è necessario calcolare r per ogni singolo pesce (r_1); l'analisi può invece essere basata sul valore di r medio per la vasca (r_2). Quest'ultimo metodo è preferibile, nonché più adatto nel caso si utilizzino le specie più piccole.

I tassi di crescita specifici medi per la vasca (r_2) dovrebbero essere riportati in grafico contro la concentrazione, allo scopo di esaminare la relazione concentrazione-risposta.

Per esprimere la relazione fra r_2 e la concentrazione occorre scegliere un modello adatto e la sua scelta deve essere sostenuta da opportune considerazioni.

Se il numero dei pesci sopravvissuti varia di vasca in vasca, il processo di adattamento del modello ai punti sperimentali (fitting) che sia semplice o non lineare, dovrebbe essere pesato per tenere conto delle diverse dimensioni dei gruppi.

Il metodo di adattamento del modello deve permettere di ricavare una stima, ad esempio, della EC_{20} e della sua dispersione (errore standard o intervallo di confidenza). Il grafico del modello trovato va presentato in relazione ai dati in modo tale da mostrare l'adeguatezza dell'adattamento (fit) del modello (9) (19) (20) (21).

2.1.2. **Analisi dei risultati per la stima della LOEC**

Se il test prevedeva repliche a tutti i livelli di concentrazione, la stima della LOEC può essere basata su un'analisi della varianza (ANOVA) del tasso di crescita specifico medio della vasca (cfr. sezione 2.1), seguita da un metodo adeguato [ad esempio il test di Dunnett o di Williams (13) (14) (15) (22)] di confronto tra l' r media per ciascuna concentrazione con l' r media per i controlli, allo scopo di identificare la concentrazione più bassa alla quale tale differenza risulti significativa a un livello di probabilità dello 0,05. Se non vengono soddisfatte le assunzioni richieste per i metodi parametrici, — distribuzione non normale (ad esempio al test di Shapiro-Wilk) o varianza eterogenea (al test di Bartlett) —, potrebbe essere necessario trasformare i dati per rendere omogenee le varianze prima di eseguire l'ANOVA oppure effettuare un'ANOVA ponderata.

Se il test non comprendeva repliche a ciascuna concentrazione, un'ANOVA basata sulle vasche non sarà sensibile o risulterà impossibile. In tal caso un compromesso accettabile è quello di basare l'ANOVA sul tasso di crescita «pseudo» specifico r_3 dei singoli pesci.

L' r_3 medio di ciascuna concentrazione sperimentale può quindi essere paragonato con l' r_3 medio dei controlli. La LOEC può quindi essere identificata come in precedenza. Va detto che questo metodo non consente di tenere conto della variabilità fra le vasche, (né di salvaguardarsi da essa) ma solo di quella dovuta alla variabilità esistente fra i singoli pesci. Tuttavia, l'esperienza ha dimostrato (9) che la variabilità fra le vasche era molto piccola rispetto alla variabilità all'interno della vasca (cioè fra i pesci). Se nell'analisi non sono compresi i singoli pesci, occorre indicare il metodo di identificazione dei valori anomali e giustificare l'utilizzo.

2.2. INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

I risultati vanno interpretati con cautela nel caso in cui nelle soluzioni di prova si misurino concentrazioni di sostanze tossiche a livelli vicini al limite di rivelabilità del metodo analitico o, nei test semistatici, quando la concentrazione della sostanza in esame prima del rinnovo risulta diminuita rispetto alla soluzione appena preparata.

2.3. RELAZIONE SUL TEST

La relazione sul test deve contenere le seguenti informazioni:

2.3.1. **Sostanza in esame:**

- natura fisica e proprietà chimico-fisiche rilevanti,
- dati chimici di identificazione, compresi purezza e metodo analitico per la quantificazione della sostanza in esame, se del caso.

2.3.2. **Specie utilizzata:**

- nome scientifico, se possibile,
- ceppo, dimensioni, fornitore, eventuali pretrattamenti, ecc.

2.3.3. **Condizioni di esecuzione del test:**

- procedura sperimentale utilizzata (ad esempio semistatica con rinnovo, a flusso continuo, carico, densità della popolazione, ecc.),
- disegno sperimentale (ad esempio numero di vasche, concentrazioni e repliche, numero di pesci per vasca),

- metodo di preparazione delle soluzioni madre e frequenza di rinnovo (l'agente solubilizzante, se usato, va indicato insieme alla sua concentrazione),
- concentrazioni sperimentali nominali, medie dei valori misurati e loro deviazioni standard nelle vasche sperimentali nonché metodo con cui sono state calcolate e dimostrazione che le misure si riferiscono alle concentrazioni della sostanza in esame in soluzione vera,
- caratteristiche dell'acqua di diluizione: pH, durezza, alcalinità, temperatura, concentrazione di ossigeno disciolto, livelli di cloro residuo (se misurati), carbonio organico totale, solidi in sospensione, salinità del mezzo di prova (se misurata) ed eventuali altre misurazioni effettuate,
- qualità dell'acqua nelle vasche sperimentali: pH, durezza, temperatura e concentrazione dell'ossigeno disciolto,
- informazioni dettagliate sull'alimentazione (ad esempio tipo/i di cibo, origine, quantità somministrata e frequenza).

2.3.4. Risultati:

- dimostrazione che i controlli soddisfino i criteri di validità per la sopravvivenza, nonché dati sulla eventuale mortalità in tutte le concentrazioni sperimentali,
- tecniche di analisi statistica utilizzate, statistica basata sulle repliche o sui pesci, trattamento dei dati e giustificazione delle tecniche usate,
- dati tabulati sui pesi individuali e medi dei pesci nei giorni 0,14 (se misurati) e 28, valori dei tassi di crescita medi per vasca o pseudo specifici (a seconda del caso) per i periodi da 0 a 28 giorni o eventualmente 0 a 14 e da 14 a 28,
- risultati dell'analisi statistica (analisi di regressione o ANOVA) preferibilmente mostrati in tabelle e grafici, nonché la LOEC ($p = 0,05$) e la NOEC o EC_x con gli errori standard, se possibile, a seconda dei casi,
- incidenza delle eventuali reazioni anomale da parte dei pesci e di eventuali effetti visibili indotti dalla sostanza in esame.

3. BIBLIOGRAFIA

- (1) Solbe J. F. de LG (1987). Environmental Effects of Chemicals (CFM 9350 SLD). Report on a UK Ring Test of a Method for Studying the Effects of Chemicals on the Growth Rate of Fish. WRC Report No PRD 1388-M/2.
- (2) Meyer, A., Bierman, C. H. and Orti, G. (1993). The phylogenetic position of the zebrafish (*Danio rerio*), a model system in developmental biology: an invitation to the comparative method. Proc. R. Soc. Lond. B. 252, pp. 231-236.
- (3) Ashley S., Mallett M. J. and Grandy N. J. (1990). EEC Ring Test of a Method for Determining the Effects of Chemicals on the Growth Rate of Fish. Final Report to the Commission of the European Communities. WRC Report No EEC 2600-M.
- (4) Crossland N. O. (1985). A method to evaluate effects of toxic chemicals on fish growth. Chemosphere, 14, pp. 1855-1870.
- (5) Nagel R., Bresh H., Caspers N., Hansen P. D., Market M., Munk R., Scholz N. and Höfte B. B. (1991). Effect of 3,4-dichloroaniline on the early life stages of the Zebrafish (*Brachydanio rerio*): results of a comparative laboratory study. Ecotox. Environ. Safety, 21, pp. 157-164.
- (6) Yamamoto, Tokio. (1975). Series of stock cultures in biological field. Medaka (killifish) biology and strains. Keigaku Publish. Tokio, Japan.
- (7) Holcombe, G. W., Benoit D. A., Hammermeister, D. E., Leonard, E. N. and Johnson, R. D. (1995). Acute and long-term effects of nine chemicals on the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). Arch. Environ. Conta. Toxicol. 28, pp. 287-297.
- (8) Benoit, D. A., Holcombe, G. W. and Spehar, R. L. (1991). Guidelines for conducting early life toxicity tests with Japanese medaka (*Oryzias latipes*). Ecological Research Series EPA-600/3-91-063. US Environmental Protection Agency, Duluth, Minnesota.

- (9) Stephan C. E. and Rogers J. W. (1985). Advantages of using regression analysis to calculate results of chronic toxicity tests. Aquatic Toxicology and Hazard Assessment: Eighth Symposium, ASTM STP 891, R. C. Bahner and D. J. Hansen, eds., American Society for Testing and Materials, Philadelphia, pp. 328-338.
 - (10) Environment Canada (1992). Biological test method: toxicity tests using early life stages of salmonid fish (rainbow trout, coho salmon, or atlantic salmon). Conservation and Protection, Ontario, Report EPS 1/RM/28, 81 pp.
 - (11) Cox D. R. (1958). Planning of experiments. Wiley Edt.
 - (12) Pack S. (1991). Statistical issues concerning the design of tests for determining the effects of chemicals on the growth rate of fish. Room Document 4, OECD Ad Hoc Meeting of Experts on Aquatic Toxicology, WRc Medmenham, UK, 10-12 December 1991.
 - (13) Dunnett C. W. (1955). A Multiple Comparisons Procedure for Comparing Several Treatments with a Control, J. Amer. Statist. Assoc., 50, pp. 1096-1121.
 - (14) Dunnett C. W. (1964). New tables for multiple comparisons with a control. Biometrics, 20, pp. 482-491.
 - (15) Williams D. A. (1971). A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose control. Biometrics 27, pp. 103-117.
 - (16) Johnston, W. L., Atkinson, J. L., Glanville N. T. (1994). A technique using sequential feedings of different coloured food to determine food intake by individual rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*: effect of feeding level. Aquaculture 120, pp. 123-133.
 - (17) Quinton, J. C. and Blake, R. W. (1990). The effect of feed cycling and ration level on the compensatory growth response in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. Journal of Fish Biology, 37, pp. 33-41.
 - (18) Post, G. (1987). Nutrition and Nutritional Diseases of Fish. Chapter IX in Testbook of Fish Health. T.F.H. Publications, Inc. Neptune City, New Jersey, USA. 288 pp.
 - (19) Bruce, R. D. and Versteeg D. J. (1992). A statistical procedure for modelling continuous toxicity data . Environ. Toxicol. Chem. 11, pp. 1485-1494.
 - (20) DeGraeve, G. M., Cooney, J. M., Pollock, T. L., Reichenbach, J. H., Dean, Marcus, M. D. and McIntyre, D. O. (1989). Precision of EPA seven-day fathead minnow larval survival and growth test; intra and interlaboratory study. Report EA-6189 (American Petroleum Institute Publication, No 4468). Electric Power Research Institute, Palo Alto, CA.
 - (21) Norbert-King T. J. (1988). An interpolation estimate for chronic toxicity: the ICp approach. US Environmental Protection Agency. Environmental Research Lab., Duluth, Minnesota. Tech. Rep. No 05-88 of National Effluent Toxicity Assesment Center. Sept. 1988. 12 pp.
 - (22) Williams D. A. (1972). The comparison of several dose levels with a zero dose control. Biometrics 28, pp. 510-531.
-

APPENDICE 1

SPECIE DI PESCI RACCOMANDATE PER IL TEST E CONDIZIONI SPERIMENTALI ADEGUATE

Specie	Intervallo di temperatura raccomandato (°C)	Fotoperiodo (ore)	Intervallo raccomandato per il peso iniziale dei pesci (g)	Precisione della misura richiesta	Regime di carico (g/l)	Densità della popolazione (per litro)	Cibo	Durata del test (giorni)
Specie raccomandate: Oncorhynchus mykiss Trota iridea	12,5-16,0	12-16	1-5	Ai 100 mg più vicini	1,2-2,0	4	Cibo secco commerciale per avannotti di salmonidi	≥ 28
Altre specie ben documentate: Danio rerio Danio zebrato	21-25	12-16	0,050-0,100	All'1 mg più vicino	0,2-1,0	5-10	Cibo vivo (Brachionus Artemia)	≥ 28
Oryzias latipes	21-25	12-16	0,050-0,100	All'1 mg più vicino	0,2-1,0	5-20	Cibo vivo (Brachionus Artemia)	≥ 28

APPENDICE 2

ALCUNE CARATTERISTICHE CHIMICHE DI UN'ACQUA DI DILUIZIONE ACCETTABILE

Sostanza	Concentrazioni
Particolato	< 20 mg/l
Carbonio organico totale	< 2 mg/l
Ammoniaca non ionizzata	< 1 µg/l
Cloro residuo	< 10 µg/l
Pesticidi organofosforati totali	< 50 ng/l
Pesticidi organoclorurati totali più difenili policlorurati	< 50 ng/l
Cloro organico totale	< 25 ng/l

APPENDICE 3

SERIE LOGARITMICHE DI CONCENTRAZIONI ADATTE PER I TEST DI TOSSICITÀ (9)

Colonna (numero di concentrazioni fra 100 e 10 o fra 10 e 1) ⁽¹⁾						
1	2	3	4	5	6	7
100	100	100	100	100	100	100
32	46	56	63	68	72	75
10	22	32	40	46	52	56
3,2	10	18	25	32	37	42
1,0	4,6	10	16	22	27	32
	2,2	5,6	10	15	19	24
	1,0	3,2	6,3	10	14	18
		1,8	4,0	6,8	10	13
		1,0	2,5	4,6	7,2	10
			1,6	3,2	5,2	7,5
			1,0	2,2	3,7	5,6
				1,5	2,7	4,2
				1,0	1,9	3,2
					1,4	2,4
					1,0	1,8
						1,3
						1,0

⁽¹⁾ Da ciascuna colonna è possibile scegliere una serie di cinque (o più) concentrazioni successive. I punti intermedi fra le concentrazioni nella colonna (x) si trovano nella colonna (2x + 1). I valori elencati possono rappresentare le concentrazioni espresse come percentuale per volume o peso (mg/l o µg/l). I valori possono essere moltiplicati o divisi per qualsiasi potenza di 10 a seconda del caso. È possibile usare la colonna 1 in caso di notevoli incertezze sul livello di tossicità.

C.15. PESCI, PROVA DI TOSSICITÀ A BREVE TERMINE SUGLI STADI DI EMBRIONI E DI LARVA CON SACCO VITELLINO

1. METODO

Questo metodo di prova della tossicità a breve termine corrisponde al TG 212 (1998) dell'OCSE.

1.1. INTRODUZIONE

Questa prova di tossicità a breve termine sugli stadi di embrione e di larve con sacco vitellino di pesci è una prova a breve termine in cui vengono esposti i pesci negli stadi che vanno dall'uovo appena fertilizzato alla fine dello stadio di larve con sacco vitellino. La prova sugli embrioni e sulle larve con sacco vitellino non prevede alcun tipo di alimentazione e va pertanto concluso mentre le larve con sacco vitellino sono ancora nutrite dal sacco vitellino.

L'obiettivo della prova è definire gli effetti letali e, limitatamente, subletali di sostanze chimiche sugli specifici stadi vitali e specie sottoposti alla prova. Questa prova è in grado di fornire informazioni utili in quanto: a) può fare da nesso fra le prove letali e subletali; b) può essere utilizzato come prova di screening in una «prova completa su stadi di vita precoci» per una prova di tossicità cronica e c) può essere usato per saggiare specie per le quali le tecniche di allevamento non sono sufficientemente avanzate per coprire il periodo di transizione dall'alimentazione endogena a quella esogena.

È necessario ricordare che, in generale, solo le prove che comprendono tutti gli stadi del ciclo vitale dei pesci sono in grado di fornire una stima accurata della tossicità cronica delle sostanze chimiche nei confronti dei pesci e che eventuali riduzioni dell'esposizione in funzione dei diversi stadi di vita possono diminuire la sensibilità della prova e quindi sottovalutare la tossicità cronica. Si ritiene pertanto che la prova sugli embrioni e su larve con sacco vitellino sia meno sensibile di una «prova completa su stadi di vita precoci», soprattutto rispetto a sostanze chimiche altamente lipofile ($\log P_{ow} > 4$) e a sostanze chimiche con un meccanismo di azione tossica specifico. Comunque, si prevede che per sostanze chimiche con un modo di azione narcotico non specifico le differenze di sensibilità fra le due prove siano minori (1).

Prima della sua pubblicazione la presente prova sugli embrioni e su larve con sacco vitellino è stata per la maggior parte condotta sul pesce d'acqua dolce Danio rerio Hamilton-Buchanan (Teleostei, Cyprinidae — nome comune: danio zebrato). Per questo motivo l'appendice 1 contiene indicazioni più dettagliate sull'esecuzione della prova su questa specie, ma ciò non impedisce di utilizzare altre specie con le quali sono già state fatte esperienze (tabelle 1A e 1B).

1.2. DEFINIZIONI

Minima concentrazione con effetti significativi (Lowest observed effect concentration, LOEC): è la più bassa concentrazione saggiata di una sostanza di prova alla quale si osserva un effetto significativo ($p < 0,05$) rispetto al controllo. Tuttavia, tutte le concentrazioni al di sopra della LOEC devono avere un effetto dannoso uguale o superiore a quello osservato alla LOEC.

Massima concentrazione senza effetti significativi (No observed effect concentration, NOEC): è la concentrazione di prova immediatamente inferiore alle LOEC.

1.3. PRINCIPIO DELLA PROVA

Gli stadi di embrione e di larva con sacco vitellino vengono esposti a un intervallo di concentrazioni della sostanza di prova disciolta in acqua. Il protocollo consente di optare per una procedura semistatica o per una a flusso continuo in funzione della natura della sostanza in esame. La prova inizia con la collocazione delle uova fecondate in contenitori di prova e termina subito prima che il sacco vitellino di una qualsiasi delle larve in una delle camere di prova sia completamente assorbito, o prima che i controlli inizino a morire per mancanza di cibo. Gli effetti letali e subletali vengono valutati e confrontati con i valori relativi ai controlli allo scopo di determinare la minima concentrazione alla quale si osservano effetti significativi (LOEC) e di conseguenza la concentrazione senza effetti significativi (NOEC). In alternativa, è possibile valutare gli effetti tramite un modello di regressione per stimare la concentrazione capace di causare una determinata percentuale di effetto (cioè LC/EC_x , dove x è una % di effetto definita).

1.4. INFORMAZIONI SULLA SOSTANZA DI PROVA

Dovrebbero essere disponibili i risultati di una prova di tossicità acuta (cfr. metodo C.1) eseguito preferibilmente sulla stessa specie scelta per la presente prova. I risultati possono essere utili per scegliere un intervallo adeguato di concentrazioni di prova nella prova sugli stadi di vita precoci. Occorre conoscere i valori relativi alla solubilità in acqua (compresa la solubilità nell'acqua utilizzata per la prova) e alla tensione di vapore della sostanza di prova. Occorre inoltre disporre di un metodo analitico affidabile per la quantificazione della sostanza nelle soluzioni di prova, di cui devono essere noti e riportati i dati relativi all'accuratezza e al limite di rivelabilità.

Le informazioni sulla sostanza in esame utili per definire le condizioni di esecuzione della prova sono: formula di struttura, purezza della sostanza, fotostabilità, stabilità nelle condizioni di esecuzione della prova, pKa, P_{ow} e risultati di una prova di biodegradabilità immediata (cfr. metodo C.4).

1.5. VALIDITÀ DELLA PROVA

Perché una prova sia valida devono realizzarsi le seguenti condizioni:

- la sopravvivenza complessiva delle uova fecondate nei controlli e, se del caso, nei contenitori con solo solvente, deve essere superiore o uguale ai valori definiti nelle appendici 2 e 3,
- la concentrazione dell'ossigeno disciolto deve essere compresa fra il 60 e il 100 % del valore di saturazione nell'aria per tutta la durata della prova,
- la temperatura dell'acqua non deve mai differire di oltre $\pm 1,5$ °C fra le diverse camere di prova, né fra i vari giorni, e dovrebbe restare negli intervalli di temperatura indicata per le specie utilizzate nella prova (appendici 2 e 3).

1.6. DESCRIZIONE DEL METODO UTILIZZATO

1.6.1. Contenitori di prova

Si può utilizzare qualsiasi tipo di recipiente in vetro o in altro materiale chimicamente inerte. Le dimensioni dei recipienti devono essere proporzionate al regime di carico (cfr. sezione 1.7.1.2). Si raccomanda di randomizzare la collocazione delle camere di prova nella zona della prova. Se nel laboratorio sussistono effetti sistematici controllabili tramite separazione per blocchi, è preferibile utilizzare un disegno sperimentale a blocchi randomizzati in cui ciascun trattamento è presente in ciascun blocco, piuttosto che un disegno completamente randomizzato. Se si opta per il disegno sperimentale a blocchi, occorre tenerne conto anche in sede di analisi dei dati. Le camere di prova devono essere protette da eventuali disturbi.

1.6.2. Selezione della specie ittica

Le specie ittiche raccomandate sono elencate nella tabella 1A. Ciò non preclude l'uso di altre specie (cfr. esempi nella tabella 1B), ma in questo caso potrebbe essere necessario adattare la procedura sperimentale per ottenere adeguate condizioni di esecuzione della prova. In tal caso occorre spiegare i criteri di scelta delle specie e del metodo sperimentale.

1.6.3. Mantenimento dei pesci riproduttori

Per informazioni dettagliate su come mantenere i pesci riproduttori in condizioni soddisfacenti, si rimanda al TG 210 dell'OCSE ⁽¹⁾ e ai riferimenti bibliografici (2) (3) (4) (5) (6).

1.6.4. Manipolazione di embrioni e larve

All'interno del contenitore principale gli embrioni e le larve possono essere esposti in recipienti più piccoli forniti di rete ai lati o alle estremità per consentire il flusso della soluzione di prova attraverso il recipiente. Si può indurre un flusso non turbolento in questi recipienti più piccoli sospendendoli a un braccio sistemato in modo che muova il recipiente verticalmente, mantenendo però sempre sommersi gli organismi; è possibile usare anche un sistema di flusso a sifone. Le uova fecondate dei pesci salmonidi possono essere sistemate su rastrelliere o reti con aperture sufficientemente grandi da permettere alle larve di cadere fuori dopo la schiusa delle uova. Per rimuovere gli embrioni e le larve nella prova semistatica con rinnovo quotidiano completo dell'acqua sono adatte pipette Pasteur (cfr. 1.6.6).

I contenitori, le griglie o le reti eventualmente utilizzati per tenere le uova all'interno della vasca principale vanno rimossi, in quanto ostacoli, dopo la schiusa delle larve ⁽¹⁾; le reti vanno invece lasciate per evitare la fuga dei pesci. Dovendo trasferire le larve, queste non dovrebbero essere esposte all'aria e per rilasciare i pesci dai contenitori per le uova non si devono usare retini (questa precauzione può essere superflua per alcune specie meno delicate, come la carpa). Il trasferimento, i cui tempi dipendono dalla specie, non è sempre necessario. Per la tecnica semistatica si possono usare beaker o contenitori poco profondi e, se necessario, forniti di un divisorio a rete lievemente sopraelevato rispetto al fondo. Se il volume dei contenitori è sufficiente a soddisfare le richieste di carico (cfr. 1.7.1.2) il trasferimento degli embrioni o delle larve può essere evitato.

⁽¹⁾ OECD, Paris, 1992, Test Guideline 210, «Fish, Early-life Stage Toxicity Test».

1.6.5. Acqua

Per la prova si può utilizzare qualunque tipo di acqua conforme alle caratteristiche chimiche di un'acqua di diluizione accettabile, come descritta nell'appendice 4, e in cui la specie utilizzata nella prova dimostra una capacità di sopravvivenza dei controlli almeno pari a quella descritta nelle appendici 2 e 3. La qualità dell'acqua dovrebbe essere costante per tutta la durata della prova. Il pH dovrebbe rimanere entro un intervallo di $\pm 0,5$ unità di pH. Per escludere la possibilità di effetti indesiderati dell'acqua di diluizione sui risultati della prova (ad esempio per complessazione della sostanza in esame) o influenze negative sulla performance dei pesci riproduttori è utile prelevare di quando in quando alcuni campioni e analizzarli. La misura dei metalli pesanti (ad esempio Cu, Pb, Zn, Hg, Cd e Ni), dei principali anioni e cationi (ad esempio Ca, Mg, Na, K, Cl e SO_4), dei pesticidi (ad esempio pesticidi organofosforati totali e organoclorurati totali), del carbonio organico totale e dei solidi sospesi va effettuata ad esempio ogni tre mesi, se l'acqua di diluizione è di qualità relativamente costante. Se la qualità dell'acqua si è dimostrata costante per almeno un anno, le titolazioni possono essere effettuate con minore frequenza (ad esempio ogni sei mesi).

1.6.6. Soluzioni di prova

Le soluzioni di prova alle concentrazioni scelte vanno preparate per diluizione di una soluzione madre.

La soluzione madre deve essere di preferenza preparata semplicemente miscelando o agitando la sostanza di prova nell'acqua di diluizione con mezzi meccanici (cioè agitazione e ultrasuoni). Per ottenere una concentrazione adeguata della soluzione madre si possono utilizzare colonne di saturazione (colonne di solubilità). Per quanto possibile va evitato l'utilizzo di solventi o disperdenti (agenti solubilizzanti); tuttavia, in alcuni casi tali composti possono essere necessari per ottenere una soluzione madre di concentrazione adeguata. A tale scopo si prestano ad esempio solventi quali acetone, etanolo, metanolo, dimetilformammide e glicole trietilenico o disperdenti quali Cremophor RH40, Tween 80, metilcellulosa 0,01 % e HCO-40. Quando si impiegano agenti a rapida biodegradabilità, come l'acetone, e/o altamente volatili è necessario procedere con cautela, poiché potrebbero causare problemi nelle prove a flusso continuo dovuti a sviluppo batterico. Qualora si utilizzi un agente solubilizzante questo non deve avere effetti significativi sulla sopravvivenza né effetti negativi visibili sui primi stadi di vita degli organismi come è dimostrato da un controllo con solo solvente. L'uso di questi materiali dovrebbe essere evitato il più possibile.

Per la tecnica semistatica è possibile seguire due diverse procedure di rinnovo dell'acqua: i) si preparano nuove soluzioni di prova in recipienti puliti e si trasferiscono delicatamente le uova e le larve sopravvissute nei nuovi recipienti utilizzando un piccolo volume di soluzione vecchia ed evitando l'esposizione all'aria, oppure ii) gli organismi della prova sono mantenuti nei recipienti mentre viene cambiata una parte (almeno tre quarti) dell'acqua. La frequenza di rinnovo del mezzo dipende dalla stabilità della sostanza di prova, ma si raccomanda di sostituire l'acqua quotidianamente. Se da prove preliminari di stabilità (cfr. sezione 1.4) la concentrazione della sostanza di prova non risulta stabile (cioè è al di fuori dell'intervallo dell'80-120 % della concentrazione nominale o al di sotto dell'80 % della concentrazione iniziale misurata) durante l'intervallo di tempo tra le operazioni di rinnovo dell'acqua, occorre prendere in considerazione l'opportunità di utilizzare una prova a flusso continuo. In ogni caso occorre evitare di sottoporre le larve a stress durante l'operazione di rinnovo dell'acqua.

Le prove a flusso continuo comportano l'uso di un sistema che eroghi e diluisca di continuo la soluzione madre della sostanza in esame (ad esempio pompa dosatrice, diluitor proporzionale, sistema di saturazione) per fornire alle camere di prova una serie di concentrazioni. Le portate di soluzione madre e acqua di diluizione dovrebbero essere controllate a intervalli, preferibilmente ogni giorno, e non presentare variazioni superiori al 10 % per tutta la durata della prova. Si considera adeguata una portata equivalente ad almeno cinque volte il volume della camera di prova ogni 24 ore (2).

1.7. PROCEDURA

In letteratura si trovano informazioni utili sull'esecuzione della prova di tossicità sugli stadi di embrione e di larve con sacco vitellino di pesci; alcuni riferimenti sono elencati nella bibliografia della presente prova (7) (8) (9).

1.7.1. Condizioni di esposizione

1.7.1.1. Durata

La prova dovrebbe avere inizio preferibilmente entro 30 minuti dalla fecondazione delle uova. Gli embrioni vanno immersi nella soluzione di prova prima o immediatamente dopo l'inizio dello stadio di segmentazione del blastodisco e, comunque, prima che inizi lo stadio di gastrula. Se le uova provengono da fornitori esterni può risultare impossibile iniziare la prova subito dopo la fecondazione. Poiché un ritardo nell'avvio della prova può influire fortemente sulla sua sensibilità, la prova dovrebbe iniziare entro 8 ore dalla fecondazione. Dato che le larve non vengono nutrite durante il periodo di esposizione, la prova dovrebbe terminare subito prima

che il sacco vitellino di una qualsiasi delle larve in una delle camere di prova sia stato completamente assorbito, o prima che i controlli inizino a morire per mancanza di cibo. La durata della prova dipende dalla specie utilizzata. Le appendici 2 e 3 contengono alcune raccomandazioni al riguardo.

1.7.1.2. *Carico*

All'inizio della prova il numero di uova fecondate deve essere sufficiente a soddisfare le richieste dell'analisi statistica. Le uova dovrebbero essere distribuite a caso fra i trattamenti e per ogni concentrazione si dovrebbero usare almeno 30 uova fecondate, divise equamente (o il più equamente possibile, visto che con alcune specie può essere difficile ottenere lotti uguali) tra almeno tre repliche. Il regime di carico (biomassa per volume di soluzione di prova) deve essere abbastanza basso da consentire di mantenere senza aerazione una concentrazione di ossigeno disciolto pari ad almeno il 60 % del valore di saturazione nell'aria. Per la prova a flusso continuo è stato raccomandato un regime di carico non superiore a 0,5 g/l per 24 ore e non superiore a 5 g/l di soluzione in qualsiasi momento (2).

1.7.1.3. *Luce e temperatura*

Il fotoperiodo e la temperatura dell'acqua di prova devono essere adatti alla specie utilizzata (appendici 2 e 3). Per controllare la temperatura si può utilizzare un recipiente di prova aggiuntivo.

1.7.2. **Concentrazioni della sostanza di prova**

Di norma occorrono cinque concentrazioni della sostanza in esame che differiscano di un fattore costante non superiore a 3,2. Nella scelta dell'intervallo delle concentrazioni bisogna tenere conto della curva che pone in relazione la CL_{50} al periodo di esposizione nello studio della tossicità acuta. In alcune circostanze, ad esempio nelle prove limite, può essere appropriato impiegare meno di cinque concentrazioni a un intervallo di concentrazione più ristretto. Se si utilizzano meno di cinque concentrazioni occorre spiegarne il motivo. Non è necessario provare concentrazioni della sostanza superiori alla CL_{50} nelle 96 ore o a 100 mg/l, qualsiasi sia la più bassa. Le sostanze non dovrebbero essere provate a concentrazioni al di sopra del loro limite di solubilità nell'acqua di prova.

Se nella preparazione delle soluzioni di prova si utilizza un agente solubilizzante (cfr. sezione 1.6.6), la sua concentrazione finale nei recipienti di prova non dovrebbe superare 0,1 ml/l e dovrebbe essere uguale in tutti i recipienti.

1.7.3. **Controlli**

In aggiunta alle concentrazioni della sostanza in esame, dovrebbe essere allestito un controllo con l'acqua di diluizione (ripetendola in modo adeguato) ed eventualmente controllo con acqua contenente l'agente solubilizzante (ripetendola in modo adeguato), ambedue con un adeguato numero di repliche.

1.7.4. **Frequenza delle determinazioni e delle misurazioni analitiche**

Durante la prova vanno determinate a intervalli regolari le concentrazioni della sostanza di prova.

Nella prova semistatica in cui si prevede che la concentrazione della sostanza in esame si mantenga intorno a ± 20 % del valore nominale (ovvero entro un intervallo di 80-120 %; cfr. sezioni 1.4. e 1.6.6), si raccomanda, come minimo, di analizzare le concentrazioni minima e massima subito dopo la preparazione e immediatamente prima del rinnovo dell'acqua almeno tre volte a intervalli regolari nel corso della prova (le analisi vanno effettuate su un campione della stessa soluzione preparata di fresco e poi al momento di rinnovarla).

Quando si prevede che la concentrazione della sostanza in esame non si mantenga intorno a ± 20 % del valore nominale (in base ai dati sulla stabilità della sostanza), è necessario analizzare tutte le concentrazioni di prova, preparate di fresco e al momento di rinnovarle, ma seguendo lo stesso schema (cioè almeno tre volte a intervalli regolari nel corso della prova). È sufficiente determinare le concentrazioni della sostanza in esame prima di rinnovare la soluzione solo su una replica per ogni concentrazione. L'intervallo fra le determinazioni analitiche non deve superare i sette giorni. Si raccomanda che i risultati siano basati sulle concentrazioni misurate. Tuttavia se è possibile provare che durante tutta la prova la concentrazione della sostanza di prova nella soluzione è stata mantenuta in modo soddisfacente entro ± 20 % della concentrazione nominale o della concentrazione iniziale misurata, i risultati possono essere basati sui valori nominali o sui valori iniziali misurati.

Per le prove a flusso continuo è appropriato l'uso di un regime di campionamento simile a quello descritto per i le prove semistatiche (sebbene in questo caso non si effettui la misurazione delle soluzioni «vecchie»). Se però la durata della prova supera i sette giorni, può essere consigliabile aumentare il numero di campionamenti durante la prima settimana (ad esempio, tre serie di misurazioni) per assicurare che le concentrazioni di prova restino stabili.

Può essere necessario centrifugare o filtrare i campioni (ad esempio con filtro con pori di 0,45µm). Poiché tuttavia né la centrifugazione né la filtrazione sembrano essere sempre in grado di separare la frazione non biodisponibile della sostanza in esame da quella biodisponibile, i campioni non devono necessariamente essere sottoposti a questi trattamenti.

Durante la prova in tutti i recipienti di prova dovrebbero essere misurati l'ossigeno disciolto, il pH e la temperatura. La durezza totale e la salinità (se del caso) vanno misurate nei controlli e in un recipiente alla concentrazione massima. L'ossigeno disciolto ed eventualmente la salinità vanno misurati almeno tre volte (all'inizio, verso la metà e alla fine della prova). Nella prova semistatica si raccomanda di misurare l'ossigeno disciolto con maggiore frequenza, preferibilmente prima e dopo ogni rinnovo dell'acqua o almeno una volta alla settimana. Il pH dovrebbe essere misurato all'inizio e alla fine di ogni rinnovo dell'acqua nella prova semistatica e almeno una volta alla settimana nella prova a flusso continuo. La durezza va misurata una sola volta per ciascuna prova. La temperatura dovrebbe essere misurata una volta al giorno e preferibilmente essere costantemente controllata almeno in un recipiente di prova.

1.7.5. Osservazioni

1.7.5.1. *Stadio dello sviluppo embrionale*

Lo stadio embrionale (stadio di gastrula) all'inizio dell'esposizione alla sostanza di prova va verificato nel modo più accurato possibile. Per far ciò si può utilizzare un campione rappresentativo di uova adeguatamente conservate e separate. Per la descrizione e l'illustrazione degli stadi embrionali si rimanda alla letteratura in materia (2) (5) (10) (11).

1.7.5.2. *Schiusa e sopravvivenza*

Almeno una volta al giorno occorre effettuare osservazioni sulla schiusa e la sopravvivenza e registrarne i dati. All'inizio della prova può essere consigliabile effettuare osservazioni più frequenti (ad esempio ogni 30 minuti durante le prime tre ore), poiché in alcuni casi i tempi di sopravvivenza possono avere maggiore importanza del solo numero di decessi (ad esempio in presenza di effetti tossici acuti). Gli embrioni e le larve morti vanno rimossi appena individuati in quanto possono decomporsi rapidamente. Nel rimuovere gli individui morti è necessario procedere con estrema cautela per non urtare o danneggiare le uova/larve vicine, che sono estremamente delicate e sensibili. I criteri per stabilire la morte variano a seconda dello stadio di vita:

- **per le uova:** soprattutto nei primi stadi, marcata perdita di traslucidità e cambiamento di colorazione dovute a coagulazione e/o precipitazione delle proteine, con conseguente aspetto bianco opaco,
- **per gli embrioni:** assenza di movimenti del corpo e/o assenza di battito cardiaco e/o di colorazione opaca nelle specie in cui gli embrioni sono normalmente traslucidi,
- **per le larve:** immobilità e/o assenza di movimenti respiratori e/o assenza di battito cardiaco e/o colorazione bianca opaca del sistema nervoso centrale e/o mancanza di reazione agli stimoli meccanici.

1.7.5.3. *Anomalie dell'aspetto*

A intervalli adeguati, a seconda della durata della prova e della natura dell'anomalia descritta, vanno registrati il numero di larve che presentano anomalie morfologiche e/o della pigmentazione, e lo stadio di assorbimento del sacco vitellino. Va rilevato che la presenza di embrioni e larve anomali è un fenomeno naturale e nel/i controllo/i di alcune specie può raggiungere molti punti percentuali. Gli individui che presentano anomalie vanno rimossi dai recipienti solo dopo la loro morte.

1.7.5.4. *Anomalie del comportamento*

Le anomalie, quali iperventilazione, movimenti natatori scoordinati e inattività atipica, dovrebbero essere registrate a intervalli adeguati in funzione della durata della prova. Il rilevamento di tali effetti, per quanto difficili da quantificare, può facilitare l'interpretazione dei dati sulla mortalità, cioè fornire informazioni sul modo d'azione tossica della sostanza.

1.7.5.5. *Lunghezza*

Alla fine della prova si raccomanda di misurare la lunghezza degli individui, che può essere quella standard, alla biforcazione della pinna caudale o quella totale. In caso di marcescenza della pinna caudale o erosione della pinna, si dovrebbe misurare la lunghezza standard. Generalmente, in una prova ben eseguita, il coefficiente di variazione della lunghezza tra le repliche dei controlli dovrebbe essere $\leq 20\%$.

1.7.5.6. *Peso*

Alla fine della prova si può procedere alla pesatura degli individui; i pesi a secco (24 ore a 60 °C) sono preferibili ai pesi umidi (dopo asciugatura). Generalmente, in una prova ben eseguita, il coefficiente di variazione del peso tra le repliche dei controlli dovrebbe essere $\leq 20\%$.

Al termine delle osservazioni alcuni o tutti i seguenti dati saranno disponibili per l'analisi statistica:

- mortalità cumulativa,
- numero di larve sane alla fine della prova,
- tempo all'inizio della schiusa e alla fine della schiusa (90 % di schiusa in ogni replica),
- numero di larve che si schiudono ogni giorno,
- lunghezza (e peso) degli animali sopravvissuti alla fine della prova,
- numero delle larve deformi o di aspetto anomalo,
- numero delle larve che presentano un comportamento anomalo.

2. DATI E RELAZIONE

2.1. TRATTAMENTO DEI RISULTATI

Si raccomanda di ricorrere a personale esperto di statistica sia per la concezione del disegno sperimentale che per l'analisi statistica dei risultati della prova, in quanto il metodo consente considerevoli variazioni nel disegno sperimentale, ad esempio nel numero di camere di prova e numero di concentrazioni di prova, nel numero iniziale di uova fecondate e nei parametri da misurare. Viste le diverse possibili opzioni di disegno sperimentale, in questa sede non si forniscono indicazioni specifiche sulle procedure statistiche.

Dovendo stimare i valori LOEC/NOEC sarà necessario analizzare le variazioni all'interno di ogni serie di repliche mediante l'analisi della varianza (ANOVA) o tabelle di contingenza. Per effettuare un confronto multiplo fra i risultati delle singole concentrazioni e quelli dei controlli, può essere utile il metodo di Dunnett (12) (13). Allo scopo sono disponibili anche altri metodi (14) (15). Occorre calcolare e riportare l'entità dell'effetto individuabile mediante ANOVA o altre procedure (vale a dire la potenza della prova). Va rilevato che non tutti i dati elencati nella sezione 1.7.5.6 sono adatti all'analisi statistica mediante ANOVA. Per esempio, la mortalità cumulativa e il numero delle larve sane alla fine della prova potrebbero essere analizzati con metodi dei probit.

Dovendo stimare i valori CL/CE_x occorre adottare una curva/e adeguata/e (ad esempio la curva logistica) ai dati da analizzare mediante un metodo statistico come quello dei minimi quadrati o dei minimi quadrati non lineare. La/e curva/e dovrebbe/ro essere parametrizzata/e in modo da consentire di stimare direttamente la CL/CE_x di interesse e il suo errore standard. Ciò faciliterà notevolmente il calcolo dei limiti di confidenza della CL/CE_x . A meno che vi siano buoni motivi per preferire livelli fiduciali diversi dovrebbero essere riportati limiti di confidenza a due code ad un livello fiduciale del 95 %. La procedura di adattamento della curva dovrebbe preferibilmente consentire di valutare il significato della mancanza di adattamento (lack of fit). È possibile usare metodi grafici per l'adattamento delle curve. L'analisi di regressione è adatta a tutti i dati elencati nella sezione 1.7.5.6.

2.2. INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

I risultati vanno interpretati con cautela nel caso in cui nelle soluzioni di prova si misurino concentrazioni di sostanze tossiche a livelli vicini al limite di rivelabilità del metodo analitico. Occorre usare cautela anche nell'interpretazione dei risultati riferiti a concentrazioni al di sopra della solubilità in acqua della sostanza.

2.3. RELAZIONE SULLA PROVA

La relazione sulla prova deve contenere le seguenti informazioni:

2.3.1. Sostanza di prova:

- natura fisica e proprietà fisico-chimiche rilevanti,
- dati chimici di identificazione, compresi purezza e metodo analitico per la quantificazione della sostanza di prova, se del caso.

2.3.2. Specie utilizzata:

- nome scientifico, ceppo, numero di pesci riproduttori (cioè quante femmine sono state usate per produrre il numero di uova necessarie per la prova), origine e metodo di raccolta delle uova fecondate e successiva manipolazione.

2.3.3. Condizioni di esecuzione della prova:

- procedura di prova utilizzata (ad esempio semistatica o a flusso continuo, periodo di tempo dalla fecondazione all'inizio della prova, carico, ecc.),
- fotoperiodo/i,
- disegno sperimentale (ad esempio, numero di camere di prova e repliche, numero di embrioni per replica),
- metodo di preparazione delle soluzioni madre e frequenza di rinnovo (l'agente solubilizzante, se usato, deve essere indicato insieme alla sua concentrazione),
- concentrazioni nominali di prova, valori misurati, loro medie e deviazioni standard nei recipienti di prova e metodo con cui sono state ottenute e, se la sostanza è solubile in acqua a concentrazioni inferiori a quelle provate, va dimostrato che le misurazioni si riferiscono alle concentrazioni della sostanza di prova in soluzione,
- caratteristiche dell'acqua di diluizione: pH, durezza, temperatura, concentrazione di ossigeno disciolto, livelli di cloro residuo (se misurati), carbonio organico totale, solidi sospesi, salinità del mezzo di prova (se misurato) ed eventuali altre misurazioni effettuate,
- qualità dell'acqua nei recipienti di prova: pH, durezza, temperatura e concentrazione di ossigeno disciolto.

2.3.4. Risultati:

- risultati di eventuali studi preliminari sulla stabilità della sostanza di prova,
- dimostrazione che i controlli rispondono allo standard di accettabilità di sopravvivenza complessiva della specie in esame (appendici 2 e 3),
- dati sulla mortalità/sopravvivenza agli stadi embrionale e larvale e mortalità/sopravvivenza complessiva,
- giorni alla schiusa e numero di uova schiuse,
- dati relativi alla lunghezza (e al peso),
- incidenza e descrizione delle eventuali anomalie morfologiche,
- incidenza e descrizione degli eventuali effetti sul comportamento,
- analisi statistica e trattamento dei dati,
- per le prove analizzate mediante ANOVA, minima concentrazione con effetti significativi (LOEC) con $p = 0,05$ e massima concentrazione senza effetti significativi (NOEC) per ogni risposta analizzata, compresa una descrizione delle procedure statistiche utilizzate e un'indicazione dell'entità dell'effetto che poteva essere individuato,
- per le prove analizzate mediante tecniche di regressione, CL/CE_x e intervalli di confidenza, nonché un grafico del modello adattato usato per i relativi calcoli,
- spiegazione di eventuali deviazioni da questo metodo.

3. **BIBLIOGRAFIA**

- (1) Kristensen P. (1990). Evaluation of the Sensitivity of Short Term Fish Early Life Stage Tests in Relation to other FELS Test Methods. Final report to the Commission of the European Communities, 60 pp. June 1990.
- (2) ASTM (1988). Standard Guide for Conducting Early Life-Stage Toxicity Tests with Fishes. American Society for Testing and Materials. E 1241-88. 26 pp.
- (3) Brauhn J. L. and Schoettger R. A. (1975). Acquisition and Culture of Research Fish: Rainbow trout, Fathead minnows, Channel Catfish and Bluegills. p. 54, Ecological Research Series, EPA-660/3-75-011, Duluth, Minnesota.
- (4) Brungs W. A. and Jones B. R. (1977). Temperature Criteria for Freshwater Fish: Protocol and Procedures. p. 128, Ecological Research Series EPA-600/3-77-061, Duluth, Minnesota.
- (5) Laale H. W. (1977). The Biology and Use of the Zebrafish (*Brachydanio rerio*) in Fisheries Research. A Literature Review. J. Biol. 10, pp. 121-173.
- (6) Legault R. (1958). A Technique for Controlling the Time of Daily Spawning and Collecting Eggs of the Zebrafish, *Brachydanio rerio* (Hamilton-Buchanan) Copeia, 4, pp. 328-330.
- (7) Dave G., Damgaard B., Grande M., Martelin J. E., Rosander B. and Viktor T. (1987). Ring Test of an Embryo-larval Toxicity Test with Zebrafish (*Brachydanio rerio*) Using Chromium and Zinc as Toxicants. Environmental Toxicology and Chemistry, 6, pp. 61-71.
- (8) Birge J. W., Black J. A. and Westerman A. G. (1985). Short-term Fish and Amphibian Embryo-larval Tests for Determining the Effects of Toxicant Stress on Early Life Stages and Estimating Chronic Values for Single Compounds and Complex Effluents. Environmental Toxicology and Chemistry 4, pp. 807-821.
- (9) Van Leeuwen C. J., Espeldoorn A. and Mol F. (1986). Aquatic Toxicological Aspects of Dithiocarbamates and Related Compounds. III. Embryolarval Studies with Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*). J. Aquatic Toxicology, 9, pp. 129-145.
- (10) Kirchen R. V. and W. R. West (1969). Teleostean Development. Carolina Tips 32(4): 1-4. Carolina Biological Supply Company.
- (11) Kirchen R. V. and W. R. West (1976). The Japanese Medaka. Its care and Development. Carolina Biological Supply Company, North Carolina. 36 pp.
- (12) Dunnett C. W. (1955). A Multiple Comparisons Procedure for Comparing Several Treatments with Control. J. Amer. Statist. Assoc., 50, pp. 1096-1121.
- (13) Dunnett C. W. (1964). New Tables for Multiple Comparisons with a Control. Biometrics, 20, pp. 482-491.
- (14) Mc Clave J. T., Sullivan J. H. and Pearson J.G. (1980). Statistical Analysis of Fish Chronic Toxicity Test Data. Proceedings of 4th Aquatic Toxicology Symposium, ASTM, Philadelphia.
- (15) Van Leeuwen C. J., Adema D. M. M. and Hermes J. (1990). Quantitative Structure-Activity Relationships for Fish Early Life Stage Toxicity. Aquatic Toxicology, 16, pp. 321-334.
- (16) Environment Canada. (1992). Toxicity Tests Using Early Life Stages of Salmonid Fish (Rainbow Trout, Coho Salmon or Atlantic Salmon). Biological Test Method Series. Report EPS 1/RM/28, December 1992, 81 pp.
- (17) Dave G. and Xiu R. (1991). Toxicity of Mercury, Nickel, Lead and Cobalt to Embryos and Larvae of Zebrafish, *Brachydanio rerio*. Arch. of Environmental Contamination and Toxicology, 21, pp. 126-134.
- (18) Meyer A., Bierman C. H. and Orti G. (1993). The phylogenetic position of the Zebrafish (*Danio rerio*), a model system in developmental biology — an invitation to the comparative methods. Proc. Royal Society of London, Series B, 252: pp. 231-236.
- (19) Ghillebaert F., Chaillou C., Deschamps F. and Roubaud P. (1995). Toxic Effects, at Three pH Levels, of Two Reference Molecules on Common Carp Embryo. Ecotoxicology and Environmental Safety 32, pp. 19-28.

- (20) US EPA, (1991). Guidelines for Culturing the Japanese Medaka, *Oryzias latipes*. EPA report EPA/600/3-91/064, Dec. 1991, EPA, Duluth.
- (21) US EPA, (1991). Guidelines for Conducting Early Life Stage Toxicity Tests with Japanese Medaka, (*Oryzias latipes*). EPA report EPA/600/3-91/063, Dec. 1991, EPA, Duluth.
- (22) De Graeve G. M., Cooney J. D., McIntyre D. O., Poccocic T. L., Reichenbach N. G., Dean J. H. and Marcus M. D. (1991). Validity in the performance of the seven-day Fathead minnow (*Pimephales promelas*) larval survival and growth test: an intra- and interlaboratory study. Environ. Tox. Chem. 10, pp. 1189-1203.
- (23) Calow P. (1993). Handbook of Ecotoxicology, Blackwells, Oxford. Vol. 1, Chapter 10: Methods for spawning, culturing and conducting toxicity tests with Early Life stages of Estuarine and Marine fish.
- (24) Balon E. K. (1985). Early life history of fishes: New developmental, ecological and evolutionary perspectives, Junk Publ., Dordrecht, 280 pp.
- (25) Blaxter J. H. S. (1988). Pattern and variety in development, in: W. S. Hoar and D. J. Randall eds., Fish Physiology, Vol. XIA, Academic press, pp. 1-58.

TABELLA 1A: Specie di pesci raccomandate per la prova

Acqua dolce
Oncorhynchus mykiss Trotta iridea (9) (16)
Danio rerio Danio zebrato (7) (17) (18)
Cyprinus caprio Carpa (8) (19)
Oryzias latipes (20) (21)
Pimephales promelas (8) (22)

TABELLA 1B: Esempi di altre specie ben documentate

Acqua dolce	Acqua salata
Carassius auratus Carassio dorato (8)	Menidia peninsulae Latterino menidia (23) (24) (25)
Lepomis macrochirus (8)	Clupea harengus Aringa (24) (25)
	Gadus morhua Merluzzo comune (24) (25)
	Cyprinodon variegatus (23) (24) (25)

APPENDICE 1

GUIDA ALL'ESECUZIONE DI UNA PROVA DI TOSSICITÀ SUGLI EMBRIONI E SULLE LARVE CON SACCO VITELLINO DEL DANIO ZEBRATO (BRACHYDANIO RERIO)

INTRODUZIONE

Il danio zebrato proviene dalla costa di Coromandel, in India, dove vive in corsi d'acqua a corso rapido. Si tratta di un comune pesce da acquario della famiglia delle carpe e le informazioni sulla sua cura e sul suo allevamento si trovano nella normale bibliografia sui pesci tropicali. La sua biologia e il suo impiego nella ricerca ittica sono stati riesaminati da Laale (1).

Questo pesce, che supera raramente i 45 mm di lunghezza, ha il corpo di forma cilindrica, con 7-9 strisce orizzontali blu scuro argentate che arrivano alla pinna caudale e anale. Il dorso è verde oliva. I maschi sono più sottili delle femmine, le quali sono più argentate e presentano l'addome disteso, soprattutto prima della deposizione delle uova.

Gli esemplari adulti sono in grado di tollerare ampie fluttuazioni di temperatura, pH e durezza dell'acqua, ma per ottenere pesci sani che producano uova di buona qualità è necessario creare le condizioni ottimali.

Durante la deposizione delle uova, il maschio insegue e colpisce la femmina con la testa e feconda le uova appena espulse. Le uova, trasparenti e non adesive, cadono sul fondo, dove possono essere mangiate dai genitori. La deposizione delle uova viene influenzata dalla luce. Se la luce del mattino è adeguata, in genere il pesce depone le uova nelle prime ore dopo l'alba.

Ogni femmina può produrre lotti di parecchie centinaia di uova a intervalli settimanali.

CONDIZIONI DEI PESCI RIPRODUTTORI, RIPRODUZIONE E STADI DI VITA PRECOCI

Scegliere un numero adeguato di pesci sani e tenerli in un'acqua adatta (cfr. ad esempio l'appendice 4) per almeno 2 settimane prima della deposizione delle uova progettata. È necessario consentire al gruppo di pesci di riprodursi almeno una volta prima di produrre il lotto di uova da utilizzare nella prova. La densità dei pesci durante questo periodo non dovrebbe superare 1 grammo di pesce per litro. La sostituzione regolare dell'acqua o l'uso di sistemi di purificazione consente di mantenere una maggiore densità. La temperatura nelle di mantenimento dovrebbe essere mantenuta a 25 ± 2 °C. Il pesce deve avere una dieta varia che può essere costituita, per esempio, da mangime secco commerciale adatto, individui vivi appena schiusi di *Artemia*, chironomidi, *Daphnia* ed oligocheti (*Enchytraeidae*).

Di seguito vengono descritte due procedure che, nella pratica, hanno consentito di ottenere un lotto sufficiente di uova sane e fecondate per effettuare la prova:

- i) In una vasca contenente 50 litri di acqua di diluizione vengono posti 8 femmine e 16 maschi, schermati dalla luce diretta e lasciati il più possibile indisturbati per almeno 48 ore. Nel pomeriggio precedente l'inizio della prova sul fondo dell'acquario viene posto un vassoio per la deposizione delle uova, costituita da un telaio di plexiglas o di altro materiale adatto alto 5-7 mm, con una rete a maglia grossa di 2-5 mm fissata sul lato superiore e una rete a maglia fine di 10-30 μm sul fondo. Alla rete a maglia grossa sono attaccati numerosi «alberi di deposizione» formati da corde di nylon non ritorte. I pesci vengono lasciati nell'oscurità per 12 ore, dopo di che viene accesa una luce debole che darà inizio alla deposizione delle uova. Circa 2-4 ore dopo la deposizione delle uova si rimuove l'apposito vassoio e si raccolgono le uova. Il vassoio impedisce ai pesci di cibarsi delle uova e, allo stesso tempo, consente di raccogliercle facilmente. Il gruppo di pesci dovrebbe aver già deposto uova almeno una volta prima della deposizione di quelle destinate alla prova.
- ii) 5-10 pesci maschi e femmine vengono mantenuti singolarmente per almeno 2 settimane prima della deposizione delle uova progettata. Dopo 5-10 giorni l'addome delle femmine apparirà disteso e saranno visibili le loro papille genitali. I maschi non hanno papille. Le uova vengono deposte in apposite vasche fornite di un falso fondo di rete (come descritto sopra). La vasca è riempita di acqua di diluizione, con una profondità di 5-10 cm al di sopra della rete. Il giorno prima della prevista deposizione si introducono nella vasca una femmina e due maschi. La temperatura dell'acqua viene progressivamente aumentata di un grado oltre la temperatura di acclimatazione. Si spegne la luce e si lascia la vasca il più possibile indisturbata. Il mattino seguente si accende una luce debole che darà inizio alla deposizione delle uova. Dopo 2-4 ore si rimuovono i pesci e si raccolgono le uova. Se sono necessarie più uova rispetto a quelle ottenibili da una sola femmina si possono allestire contemporaneamente più vasche di deposizione. Registrando il successo riproduttivo delle singole femmine prima della prova (numero e qualità delle uova deposte), è possibile selezionare per l'allevamento le femmine che presentano maggiore successo riproduttivo.

Le uova vanno trasferite nei recipienti di prova mediante tubi di vetro (diametro interno non inferiore a 4 mm), dotate di bulbo contagocce flessibile. La quantità di acqua raccolta con le uova nel trasferimento dovrebbe essere la minima possibile. Le uova sono più pesanti dell'acqua e colano fuori dal tubo. Occorre evitare che le uova (e le larve) vengano a contatto con l'aria. Alcuni campioni del/i lotto/i vanno esaminati al microscopio per verificare che i primi stadi dello sviluppo non presentino irregolarità. Non è consentito disinfettare le uova.

Il tasso di mortalità delle uova è massimo entro le prime 24 ore dalla fecondazione. Spesso, in questo periodo, si registra una mortalità che varia tra il 5 e il 40 %. Le uova degenerano se non sono fecondate o per difetti dello sviluppo. Sembra che la qualità delle uova dipenda dalla femmina; infatti, alcune femmine producono costantemente uova di buona qualità, altre non vi riescono mai. Anche la velocità di sviluppo e la percentuale di schiusa variano da un lotto all'altro. Le uova fecondate e le larve con sacco vitellino sopravvivono bene, generalmente per oltre il 90 %. A 25 °C le uova si schiudono 3-5 giorni dopo la fecondazione e il sacco vitellino viene assorbito all'incirca 13 giorni dopo la fecondazione.

Lo sviluppo embrionale è stato accuratamente descritto da Hisaoka e Battle (2). Grazie alla trasparenza delle uova e delle larve dopo la schiusa è possibile seguire lo sviluppo del pesce e osservare la presenza di eventuali malformazioni. Circa 4 ore dopo la deposizione è possibile distinguere le uova non fecondate da quelle fecondate (3). Per effettuare questo esame si pongono uova e larve in recipienti di prova di dimensioni ridotte e le si studiano al microscopio.

Le condizioni di esecuzione della prova che si applicano ai primi stadi di vita sono specificate nell'appendice 2.

I valori ottimali del pH e della durezza dell'acqua di diluizione sono rispettivamente 7,8 e 250 mg CaCO₃/l respectively.

CALCOLI E STATISTICA

Si propone un approccio a due fasi. Anzitutto si analizzano statisticamente i dati sulla mortalità, sulle anomalie dello sviluppo e sul tempo di schiusa. Poi si valuta statisticamente la lunghezza del corpo, per le concentrazioni alle quali non sono stati rilevati effetti negativi per nessuno dei precedenti parametri. Si consiglia questo approccio in quanto la sostanza tossica può uccidere selettivamente i pesci più piccoli, ritardare il tempo di schiusa e indurre gravi malformazioni, influenzando così i valori relativi alla lunghezza. Inoltre il numero di pesci da misurare per ogni trattamento sarà all'incirca uguale, garantendo così la validità dei dati statistici.

DETERMINAZIONE DELLA CL₅₀ E DELLA CE₅₀

Si calcola la percentuale di uova e larve sopravvissute e la si corregge in base alla mortalità riscontrata nei controlli, mediante la formula di Abbot (4):

$$P = 100 - \left(\frac{C - P'}{C} \times 100 \right)$$

dove

P = % sopravvivenza corretta

P' = % sopravvivenza osservata nella concentrazione di prova

C = % sopravvivenza nel controllo

Se possibile, la CL₅₀ viene determinata alla fine della prova mediante un metodo adeguato.

Per includere nel calcolo statistico della CE₅₀ anche le anomalie morfologiche, si rimanda a Stephan (5).

STIMA DEI VALORI DI LOEC E NOEC

Uno degli obiettivi della prova sulle uova e sulle larve con sacco vitellino è paragonare le concentrazioni diverse da zero con il controllo, cioè determinare la LOEC. Occorre dunque utilizzare procedure di comparazione multipla (6) (7) (8) (9) (10).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Laale H. W. (1977). The Biology and Use of the Zebrafish (*Brachydanio rerio*) in Fisheries Research. A Literature Review. J. Fish Biol. 10, pp. 121-173.
- (2) Hisaoka K. K. and Battle H. I. (1958). The Normal Development Stages of the Zebrafish *Brachydanio rerio* (Hamilton-Buchanan) J. Morph., 102, 311 pp.

- (3) Nagel R. (1986). Untersuchungen zur Eiproduktion beim Zebrabärbling (*Brachydanio rerio* Hamilton-Buchanan). *Journal of Applied Ichthyology*, 2, pp. 173-181.
- (4) Finney D. J. (1971). *Probit Analysis*, 3rd ed., Cambridge University Press, Great Britain, pp. 1-333.
- (5) Stephan C. E. (1982). Increasing the Usefulness of Acute Toxicity Tests. *Aquatic Toxicology and Hazard Assessment: Fifth Conference*, ASTM STP 766, J. G. Pearson, R. B. Foster and W. E. Bishop, Eds., American Society for Testing and Materials, pp. 69-81.
- (6) Dunnett C. W. (1955). A Multiple Comparisons Procedure for Comparing Several Treatments with a Control. *J. Amer. Statist. Assoc.*, 50, pp. 1096-1121.
- (7) Dunnett C. W. (1964). New Tables for Multiple Comparisons with a Control. *Biometrics*, 20, pp. 482-491.
- (8) Williams D. A. (1971). A Test for Differences Between Treatment Means when Several Dose Levels are Compared with a Zero Dose Control. *Biometrics*, 27, pp. 103-117.
- (9) Williams D. A. (1972). The Comparison of Several Dose Levels with a Zero Dose Control. *Biometrics* 28, pp. 519-531.
- (10) Sokal R. R. and Rohlf F. J. (1981). *Biometry, the Principles and Practice of Statistics in Biological Research*, W. H. Freeman and Co., San Francisco.

APPENDICE 2

CONDIZIONI DI ESECUZIONE DELLA PROVA, DURATA E CRITERI DI SOPRAVVIVENZA PER LE SPECIE RACCOMANDATE

Specie	Temperatura (°C)	Salinità (0/00)	Fotoperiodo (ore)	Durata degli stadi (giorni)		Durata tipica della prova	Sopravvivenza del controllo (% minima)	
				Embrioni	Larve con sacco vitellino		Successo alla schiusa	Post-schiusa
ACQUA DOLCE								
Brachydanio rerio	25 ± 1	—	12-16	3-5	8-10	Appena possibile dopo la fecondazione (inizio stadio di gastrula) fino a 5 giorni dopo la schiusa (8-10 giorni)	80	90
Danio zebra	10 ± 1 ⁽¹⁾ 12 ± 1 ⁽²⁾	—	0 ⁽³⁾	30-35	25-30	Appena possibile dopo la fecondazione (inizio stadio gastrula) fino a 20 giorni dopo la schiusa (50-55 giorni)	66	70
Oncorhynchus mykiss	21-25	—	12-16	5	> 4	Appena possibile dopo la fecondazione (inizio stadio gastrula) fino a 4 giorni dopo la schiusa (8-9 giorni)	80	75
Trota iridea								
Cyprinus carpio	24 ± 1 ⁽¹⁾ 23 ± 1 ⁽²⁾	—	12-16	8-11	4-8	Appena possibile dopo la fecondazione (inizio stadio gastrula) fino a 5 giorni dopo la schiusa (13-16 giorni)	80	80
Carpa								
Oryzias latipes	25 ± 2	—	16	4-5	5	Appena possibile dopo la fecondazione (inizio stadio gastrula) fino a 4 giorni dopo la schiusa (8-9 giorni)	60	70
Pimephales promelas								

⁽¹⁾ Per gli embrioni.⁽²⁾ Per le larve.⁽³⁾ Buio per embrioni e larve fino a una settimana dopo la schiusa, tranne per le ispezioni. Poi luce debole per tutta la prova.

APPENDICE 3

CONDIZIONI DI ESECUZIONE DELLA PROVA, DURATA E CRITERI DI SOPRAVVIVENZA PER ALTRE SPECIE BEN DOCUMENTATE

Specie	Temperatura (°C)	Salinità (0/00)	Fotoperiodo (ore)	Durata degli stadi (giorni)		Durata tipica della prova su embrioni e larve con sacco vitellino	Sopravvivenza dei controlli (% minima)	
				Embrioni	Larve con sacco vitellino		Successo alla schiusa	Post-schiusa
ACQUA DOLCE								
<i>Carassius auratus</i> Carassio dorato	24 ± 1	—	—	3-4	> 4	Appena possibile dopo la fecondazione (inizio stadio gastrula) fino a 4 giorni dopo la schiusa (7 giorni)	—	80
<i>Leopomis macrochirus</i>	21 ± 1	—	16	3	> 4	Appena possibile dopo la fecondazione (inizio stadio gastrula) fino a 4 giorni dopo la schiusa (7 giorni)	—	75
ACQUA SALATA								
<i>Menidia peninsulae</i> Latterino menidia	22-25	15-22	12	1,5	10	Appena possibile dopo la fecondazione (inizio stadio gastrula) fino a 5 giorni dopo la schiusa (6-7 giorni)	80	60
<i>Clupea harengus</i> Aringa	10 ± 1	8-15	12	20-25	3-5	Appena possibile dopo la fecondazione (inizio stadio gastrula) fino a 3 giorni dopo la schiusa (23-27 giorni)	60	80
<i>Gadus morhua</i> Merluzzo comune	5 ± 1	5-30	12	14-16	3-5	Appena possibile dopo la fecondazione (inizio stadio gastrula) fino a 3 giorni dopo la schiusa (18 giorni)	60	80
<i>Cyprinodon variegatus</i>	25 ± 1	15-30	12	—	—	Appena possibile dopo la fecondazione (inizio stadio gastrula) fino a 4-7 giorni dopo la schiusa (28 giorni)	> 75	80

APPENDICE 4

ALCUNE CARATTERISTICHE CHIMICHE DI UN'ACQUA DI DILUIZIONE ACCETTABILE

Sostanza	Concentrazioni
Particolato	< 20 mg/l
Carbonio organico totale	< 2 mg/l
Ammoniaca non ionizzata	< 1 µg/l
Cloro residuo	< 10 µg/l
Pesticidi organofosforati totali	< 50 ng/l
Pesticidi organoclorurati totali più difenili policlorurati	< 50 ng/l
Cloro organico totale	< 25 ng/l

C.16. API MELLIFERE — TEST DI TOSSICITÀ ORALE ACUTA**1. METODO**

Questo metodo di test della tossicità acuta corrisponde al TG 213 (1998) dell'OCSE.

1.1. INTRODUZIONE

Questo test di tossicità è un metodo di laboratorio progettato per valutare la tossicità orale acuta dei fitofarmaci e di altre sostanze chimiche sulle api operaie adulte.

Per determinare e valutare le proprietà tossiche delle sostanze può rendersi necessario determinare la tossicità orale acuta sulle api, ad esempio in caso di probabile esposizione di api a una data sostanza. Il test di tossicità orale acuta viene eseguito per determinare la tossicità intrinseca dei pesticidi e di altre sostanze chimiche sulle api. In base ai risultati di tale test si valuta la necessità di effettuare analisi più approfondite. In particolare questo metodo può essere applicato per valutare i rischi che i pesticidi presentano per le api nell'ambito di un programma di test a più fasi che prevede in sequenza l'esecuzione di test in laboratorio, di esperimenti condotti parzialmente di semi-campo ed altri di campo (1). I pesticidi possono essere testati come principi attivi (p.a.) oppure come prodotti formulati.

Per verificare la sensibilità delle api e la precisione della procedura del test si utilizza una sostanza tossica standard.

1.2. DEFINIZIONI

Tossicità orale acuta: effetti avversi che si verificano entro un massimo di 96 ore dalla somministrazione orale di una dose singola della sostanza in esame.

Dose: quantità della sostanza di prova consumata, espressa in termini di massa (μg) della sostanza per animale sperimentale ($\mu\text{g}/\text{ape}$). Non è possibile calcolare la dose reale per ogni ape, in quanto le api vengono alimentate tutte insieme, ma si può fare una stima della dose media (sostanza consumata in totale/numero di api in una gabbia).

DL₅₀ (Dose Letale Mediana) orale: dose singola, calcolata statisticamente, di una sostanza in grado di provocare la morte del 50 % degli animali se somministrata per via orale. Il valore della DL₅₀ si esprime in μg di sostanza di prova per ape. Nel caso dei pesticidi la sostanza di prova può essere un principio attivo (p.a.) o un prodotto formulato contenente uno o più principi attivi.

Mortalità: si registra la morte di un animale quando l'esemplare resta completamente immobile.

1.3. PRINCIPIO DEL METODO UTILIZZATO

Si espongono api operaie adulte (*Apis mellifera*) a un range di dosi della sostanza in esame dispersa in soluzioni di saccarosio. Successivamente si alimentano le api con la stessa dieta, senza la sostanza in esame. Per almeno 48 ore si registra quotidianamente la mortalità e la si confronta con i valori di controllo. Se il tasso di mortalità aumenta fra le 24 ore e le 48 ore mentre la mortalità dei controlli resta a livelli accettabili, ovvero $\leq 10\%$, il test deve essere protratto fino a un massimo di 96 ore. Si analizzano i risultati per calcolare la DL₅₀ a 24 ore e 48 ore e, nel caso lo studio venga prolungato, a 72 ore e 96 ore.

1.4. VALIDITÀ DEL TEST

Perché un test sia valido devono realizzarsi le seguenti condizioni:

- la mortalità media del numero totale dei controlli non deve superare il 10 % alla fine del test,
- la DL₅₀ della sostanza tossica standard corrisponde al range specificato.

1.5. DESCRIZIONE DEL METODO UTILIZZATO**1.5.1. Raccolta delle api**

Si utilizzano giovani api operaie adulte della stessa razza, della stessa età, alimentate allo stesso modo ecc. Le api vanno prelevate da colonie con regina, devono essere adeguatamente nutrite e sane e, per quanto possibile, esenti da malattie con storia e condizioni fisiologiche note. Possono essere raccolte la mattina del test o la sera

prima e vanno tenute in condizioni sperimentali fino al giorno successivo. Si prestano a tale fine le api raccolte da telaini senza covata. È meglio evitare di raccogliere gli insetti all'inizio della primavera o alla fine dell'autunno, poiché in tali periodi il loro stato fisiologico è alterato. Dovendo eseguire i test all'inizio della primavera o alla fine dell'autunno, si possono tenere le api in un'incubatrice e allevarle per una settimana con polline raccolto dal favo e soluzione di saccarosio. Le api trattate con sostanze chimiche quali antibiotici, prodotti anti-Varroa ed altri non possono essere utilizzate nei test di tossicità prima di quattro settimane dalla fine dell'ultimo trattamento.

1.5.2. Condizioni di mantenimento e alimentazione

Si usano gabbie facili da pulire e ben ventilate di qualsiasi materiale adatto: acciaio inossidabile, reti di ferro, plastica o legno monouso. Il numero ideale è di dieci api per gabbia. Le dimensioni delle gabbie devono essere adeguate al numero di api per garantire uno spazio sufficiente.

Le api devono essere mantenute nell'oscurità in una stanza sperimentale a una temperatura di 25 ± 2 °C. L'umidità relativa (normalmente tra 50-70 %) va registrata durante tutto il test. Le procedure di manipolazione, compresi il trattamento e le osservazioni, possono essere condotte in presenza di luce (naturale). L'alimentazione è costituita da una soluzione di saccarosio in acqua ad una concentrazione finale di 500 g/l (50 % p/v). Dopo aver somministrato le dosi sperimentali, le api vanno alimentate per tutta la durata del test. Il sistema di alimentazione deve consentire di registrare l'assunzione di cibo per ogni gabbia (cfr. sezione 1.6.3.1). Come tale si può usare una pipetta di vetro (lunga 50 mm e larga 10 mm circa con l'estremità aperta ristretta a circa 2 mm di diametro).

1.5.3. Preparazione delle api

Le api raccolte vengono collocate per randomizzazione nelle gabbie, a loro volta poste in maniera randomizzata nella stanza sperimentale.

Prima di iniziare il test si possono lasciare le api a digiuno per un massimo di 2 ore. Si raccomanda di privare le api del cibo prima del trattamento in modo che all'inizio del test risultino tutte uguali per contenuto intestinale. Prima di cominciare il test occorre scartare le eventuali api moribonde e sostituirle con api sane.

1.5.4. Preparazione delle dosi

Se la sostanza di prova è un composto idromiscibile, la si può disperdere direttamente in una soluzione di saccarosio al 50 %. Per i prodotti tecnici e le sostanze a bassa idrosolubilità è possibile usare veicoli come i solventi organici, gli emulsionanti e i disperdenti scarsamente tossici per le api (quali acetone, dimetilformamide, dimetilsolfossido). La concentrazione del veicolo dipende dalla solubilità della sostanza di prova e deve essere uguale per tutte le concentrazioni testate. Generalmente, però, non si dovrebbe superare una concentrazione dell'1 %, che risulta essere la più appropriata.

Occorre preparare adeguate soluzioni di controllo; quando si utilizza un solvente o un disperdente per solubilizzare la sostanza vanno usati due gruppi di controllo separati: una soluzione in acqua e una soluzione di saccarosio con il solvente/veicolo alla concentrazione usata nelle soluzioni di dosaggio.

1.6. PROCEDURA

1.6.1. Gruppi sperimentali e gruppi di controllo

Il numero di dosi e di repliche testati deve soddisfare i requisiti statistici per la determinazione della DL_{50} con limiti di affidabilità del 95 %. Per il test sono di solito necessarie cinque dosi in serie geometriche, con un fattore non superiore a 2,2 e che coprano il range della DL_{50} . È tuttavia necessario determinare il fattore di diluizione e il numero di concentrazioni per dosaggio, in relazione alla pendenza della curva di tossicità (dose/mortalità) e tenendo conto del metodo statistico scelto per l'analisi dei risultati. Un test di ricerca del range permette di scegliere le concentrazioni adeguate per dosaggio.

Con ogni concentrazione utilizzata vanno effettuate almeno 3 repliche, ognuna di dieci api. Oltre alle serie sperimentali è necessario analizzare almeno tre lotti di controllo, ognuno di dieci api. Occorrono 3 gruppi di controllo anche per i solventi/veicoli usati (cfr. sezione 1.5.4).

1.6.2. Sostanza tossica standard

Nelle serie sperimentali deve essere inclusa una sostanza tossica standard. Occorre selezionare almeno tre dosi che coprano il valore atteso di DL_{50} . Per ciascuna dose si utilizzano almeno tre gabbie, ognuna contenente dieci api. La sostanza tossica di elezione è il dimetoato, per il quale la DL_{50} sulle 24 ore per somministrazione orale si colloca tra 0,10 e 0,35 µg p.a./ape (2). Tuttavia sono accettabili anche altre sostanze tossiche standard di cui occorre avere dati sufficienti per verificare la risposta attesa rispetto alla dose (ad esempio il parathion).

1.6.3. **Esposizione**

1.6.3.1. *Somministrazione delle dosi*

Ogni gruppo sperimentale di api deve ricevere 100-200 µl di soluzione di saccarosio/acqua al 50 % contenente la sostanza in esame alla concentrazione adeguata. Per i prodotti a bassa solubilità, bassa tossicità o bassa concentrazione nella formulazione è necessario aumentare il volume, in quanto vanno usate proporzioni maggiori nella soluzione di saccarosio. È necessario monitorare la quantità di cibo trattato consumato da ciascun gruppo. Una volta vuoto (in genere entro 3-4 ore), l'alimentatore va tolto dalla gabbia e sostituito con un altro contenente solo la soluzione di saccarosio. Le soluzioni di saccarosio vengono quindi somministrate ad libitum. Per alcune sostanze a concentrazioni elevate è possibile che le api rifiutino l'alimentazione trattata. Anche se le quantità consumate sono ridotte, dopo un massimo di 6 ore il cibo trattato non consumato va comunque sostituito con la soluzione di solo saccarosio. È necessario valutare la quantità di cibo trattato consumato (ad esempio con misurazione del peso/volume del cibo trattato rimanente).

1.6.3.2. *Durata*

Il test dovrebbe durare 48 ore dal momento della sostituzione della soluzione di prova con la soluzione di solo saccarosio. Se la mortalità continua ad aumentare di oltre il 10 % dopo le prime 24 ore, la durata del test va prolungata fino ad un massimo di 96 ore, sempre che la mortalità fra i controlli non superi il 10 %.

1.6.4. **Osservazioni**

La mortalità viene registrata 4 ore dopo l'inizio del test e in seguito dopo 24 ore e 48 ore dalla somministrazione della dose. In caso di prolungamento del periodo di osservazione occorre effettuare altre valutazioni a intervalli di 24 ore, fino a un massimo di 96 ore, sempre che la mortalità nei controlli non superi il 10 %.

È necessario stimare la quantità di cibo trattato consumato da ciascun gruppo. Il confronto fra la quantità consumata di cibo trattato e non trattato entro le 6 ore può fornire informazioni sulla gustosità della dieta trattata.

Vanno registrate tutte le anomalie del comportamento osservate durante il periodo di svolgimento del test.

1.6.5. **Test limite**

In alcuni casi (ad esempio quando si presume che la sostanza di prova sia poco tossica) si può eseguire un test limite utilizzando 100 µg p.a./ape per dimostrare che la DL_{50} è maggiore di tale valore. La procedura da seguire è la stessa, comprese le tre repliche per dose di prova, i controlli, la valutazione della quantità di cibo trattato consumato e l'uso della sostanza tossica standard. Se si verificano casi di mortalità occorre effettuare uno studio completo. Se si verificano effetti subletali, è necessario registrarli (cfr. sezione 1.6.4).

2. **DATI E RELAZIONE**

2.1. **DATI**

I dati vanno riassunti in una tabella che evidenzia il numero di api usate, la mortalità a ogni osservazione e il numero di api con comportamento anomalo per ogni gruppo di trattamento, di controllo e relativo alla sostanza tossica standard. Per analizzare i dati della mortalità occorrono metodi statistici adeguati (ad esempio analisi probit, media mobile, probabilità binomiale) (3) (4). Occorre tracciare curve dose-risposta per ogni tempo di osservazione raccomandato e calcolare le pendenze delle curve e le dosi letali mediane (DL_{50}) con limiti di affidabilità al 95 %. Le correzioni per la mortalità fra i controlli possono essere effettuate con il metodo di Abbott (4) (5). Quando il cibo trattato non viene consumato completamente è necessario determinare la dose della sostanza in esame consumata da ciascun gruppo. La DL_{50} va espressa in µg di sostanza di prova per ape.

2.2. **RELAZIONE SUL TEST**

La relazione sul test deve contenere le seguenti informazioni:

2.2.1. **Sostanza di prova:**

- natura fisica e proprietà fisico-chimiche rilevanti (ad esempio stabilità nell'acqua, tensione di vapore),
- dati chimici di identificazione, compresi formula di struttura, purezza (per i pesticidi: identità e concentrazione del/i principio/i attivo/i).

2.2.2. Animali sperimentali:

- nome scientifico della specie, razza, età approssimativa (in settimane), metodo e data di raccolta,
- informazioni sulle colonie usate per la raccolta, compresi stato di salute, eventuali malattie degli esemplari adulti, eventuali pre-trattamenti, ecc.

2.2.3. Condizioni di esecuzione del test:

- temperatura e umidità relativa della stanza sperimentale,
- condizioni di alloggiamento, compresi tipo, dimensioni e materiale delle gabbie,
- metodi di preparazione delle soluzioni madri e sperimentali (indicare eventuale solvente e relativa concentrazione),
- disegno sperimentale, ad esempio numero delle concentrazioni della sostanza in esame utilizzata, numero dei controlli; per ciascuna concentrazione e ciascun controllo, numero di gabbie e numero di api per gabbia,
- data del test.

2.2.4. Risultati:

- risultati dello studio preliminare di ricerca del range, se effettuato,
- dati primari: mortalità per ciascuna dose testata in funzione dei diversi tempi di osservazione,
- grafico delle curve dose-risposta alla fine del test,
- valori della DL_{50} con limiti di affidabilità al 95 %, per i singoli tempi di osservazione raccomandati per la sostanza di prova e la sostanza tossica standard,
- procedure statistiche usate per determinare la DL_{50} ,
- mortalità fra i controlli,
- altri effetti biologici osservati o misurati, quali comportamento anomalo delle api (compreso il rifiuto della dose sperimentale), quantità di cibo consumato nei gruppi trattati e non trattati,
- eventuali deviazioni dalle procedure sperimentali qui descritte ed eventuali altre informazioni pertinenti.

3. BIBLIOGRAFIA

- (1) EPPO/Council of Europe (1993). Decision-Making Scheme for the Environmental Risk Assessment of Plant Protection Products — Honeybees. EPPO Bulletin, Vol. 23, N.1, pp. 151-165. March 1993.
- (2) Gough, H. J., McIndoe, E.C., Lewis, G.B. (1994). The use of dimethoate as a reference compound in laboratory acute toxicity tests on honeybees (*Apis mellifera* L.) 1981-1992. Journal of Apicultural Research, 22, pp. 119-125.
- (3) Litchfield, J.T. and Wilcoxon, F. (1949). A simplified method of evaluating dose-effect experiments. Jour. Pharmacol. and Exper. Ther., 96, pp. 99-113.
- (4) Finney, D. J. (1971). Probit Analysis. 3rd ed., Cambridge, London and New York.
- (5) Abbott, W. S. (1925). A method for computing the effectiveness of an insecticide. Jour. Econ. Entomol., 18, pp. 265-267.

C.17. API MELLIFERE — TEST DI TOSSICITÀ ACUTA PER CONTATTO**1. METODO**

Questo metodo di test della tossicità acuta corrisponde al TG 214 (1998) dell'OCSE.

1.1. INTRODUZIONE

Questo test di tossicità è un metodo di laboratorio progettato per valutare la tossicità acuta per contatto dei fitofarmaci e di altre sostanze chimiche sulle api operaie adulte.

Per determinare e valutare le proprietà tossiche delle sostanze può rendersi necessario determinare la tossicità acuta per contatto nelle api, ad esempio in caso di probabile esposizione di api a una data sostanza. Il test di tossicità acuta per contatto viene eseguito per determinare la tossicità intrinseca dei pesticidi e di altre sostanze chimiche sulle api. In base ai risultati di tale test si valuta la necessità di effettuare analisi più approfondite. In particolare questo metodo può essere applicato per valutare i rischi che i pesticidi presentano per le api nell'ambito di un programma di test a più fasi che prevede in sequenza l'esecuzione di test in laboratorio, di esperimenti condotti di semi-campo ed altri di campo (1). I pesticidi possono essere testati come principi attivi (p.a.) oppure come prodotti formulati.

Per verificare la sensibilità delle api e la precisione della procedura del test si utilizza una sostanza tossica standard.

1.2. DEFINIZIONI

Tossicità acuta per contatto: effetti avversi che si verificano entro un massimo di 96 ore dall'applicazione topica di una dose singola di una sostanza.

Dose: quantità della sostanza di prova applicata. La dose si esprime in termini di massa (μg) della sostanza per animale sperimentale ($\mu\text{g}/\text{ape}$).

DL₅₀ (Dose Letale Mediana) per contatto: dose singola, calcolata statisticamente, di una sostanza in grado di provocare la morte del 50 % degli animali se somministrata per contatto. Il valore della DL₅₀ si esprime in μg di sostanza di prova per ape. Nel caso dei pesticidi la sostanza di prova può essere un principio attivo (p.a.) o un prodotto formulato contenente uno o più principi attivi.

Mortalità: si registra la morte di un animale quando l'esemplare resta completamente immobile.

1.3. PRINCIPIO DEL METODO UTILIZZATO

Si espongono api operaie adulte (*Apis mellifera*) a un range di dosi della sostanza in esame disciolta in un veicolo adeguato, per applicazione diretta sul torace (goccioline). La durata del test è di 48 ore. Se il tasso di mortalità aumenta fra le 24 ore e le 48 ore mentre la mortalità dei controlli resta a livelli accettabili, ovvero $\leq 10\%$ il test deve essere protratto fino a un massimo di 96 ore. La mortalità va registrata quotidianamente e confrontata con i valori di controllo. I risultati vengono analizzati per calcolare la DL₅₀ a 24 ore e 48 ore e, nel caso lo studio sia prolungato, a 72 ore e 96 ore.

1.4. VALIDITÀ DEL TEST

Perché un test sia valido devono realizzarsi le seguenti condizioni:

- la mortalità media del numero totale dei controlli non deve superare il 10 % alla fine del test,
- la DL₅₀ della sostanza tossica standard corrisponde al range specificato.

1.5. DESCRIZIONE DEL METODO UTILIZZATO**1.5.1. Raccolta delle api**

Si utilizzano giovani api operaie adulte della stessa razza, della stessa età, alimentate allo stesso modo ecc. Le api vanno prelevate da colonie con regina, devono essere adeguatamente nutrite e sane e, per quanto possibile, esenti da malattie con storia e condizioni fisiologiche note. Possono essere raccolte la mattina del test o la sera

prima e vanno tenute in condizioni sperimentali fino al giorno successivo. Si prestano a tale fine le api raccolte da telaini senza covata. È meglio evitare di raccogliere gli insetti all'inizio della primavera o alla fine dell'autunno, poiché in tali periodi il loro stato fisiologico è alterato. Dovendo eseguire i test all'inizio della primavera o alla fine dell'autunno, si possono tenere le api in un'incubatrice e allevarle per una settimana con polline raccolto dal favo e soluzione di saccarosio. Le api trattate con sostanze chimiche quali antibiotici, prodotti anti-Varroa ed altri non possono essere utilizzate nei test di tossicità prima di quattro settimane dalla fine dell'ultimo trattamento.

1.5.2. Condizioni di mantenimento e alimentazione

Si usano gabbie facili da pulire e ben ventilate di qualsiasi materiale adatto: acciaio inossidabile, reti di ferro, plastica, legno monouso, e così via. Le dimensioni delle gabbie devono essere adeguate al numero delle api per garantire uno spazio sufficiente. Si consiglia di mettere gruppi di dieci api per ogni gabbia.

Le api devono essere mantenute nell'oscurità in una stanza sperimentale a una temperatura di 25 ± 2 °C. L'umidità relativa (normalmente tra 50-70 %) va registrata durante tutto il test. Le procedure di manipolazione, compresi il trattamento e le osservazioni, possono essere condotte in presenza di luce (naturale). L'alimentazione, fornita per tutta la durata del test, è costituita da una soluzione di saccarosio in acqua ad una concentrazione finale di 500 g/l (50 % p/v) ed è somministrata tramite un alimentatore per api. Come tale si può usare una pipetta di vetro (lunga 50 mm e larga 10 mm circa con l'estremità aperta ristretta a circa 2 mm di diametro).

1.5.3. Preparazione delle api

Le api raccolte possono essere anestetizzate con anidride carbonica o azoto per l'applicazione della sostanza di prova. La quantità di anestetico e i tempi di esposizione devono essere minimi. Prima di cominciare il test occorre scartare le eventuali api moribonde e sostituirle con api sane.

1.5.4. Preparazione delle dosi

La sostanza di prova va applicata come soluzione in un veicolo, ad esempio un solvente organico o una soluzione acquosa con un agente umettante. Come solvente organico è preferibile l'acetone, ma si possono utilizzare anche altri solventi organici (come la dimetilformammide e il dimetilsolfossido). Per i prodotti formulati dispersi in acqua e le sostanze organiche altamente polari non solubili in solventi organici può risultare più semplice applicare le soluzioni preparandole in una soluzione debole di un agente umettante comunemente in commercio (ad esempio Agral, Cittowett, Lubrol, Triton, Tween).

Occorre preparare adeguate soluzioni di controllo: quando si utilizza un solvente o un disperdente per solubilizzare la sostanza, vanno usati due gruppi di controllo separati: uno trattato con acqua e l'altro con il solvente/disperdente.

1.6. PROCEDURA

1.6.1. Gruppi sperimentali e gruppi di controllo

Il numero di dosi e di repliche testati deve soddisfare i requisiti statistici per la determinazione della DL_{50} con limiti di affidabilità del 95 %. Per il test sono di solito necessarie cinque dosi in serie geometriche, con un fattore non superiore a 2,2 e che coprano il range della DL_{50} . È tuttavia necessario determinare il numero di dosi, in relazione alla pendenza della curva di tossicità (dose/ mortalità) e tenendo conto del metodo statistico scelto per l'analisi dei risultati. Un test di ricerca del range permette di scegliere le dosi adeguate.

Con ogni concentrazione utilizzata vanno effettuate almeno tre repliche, ognuna di dieci api.

Oltre alle serie sperimentali è necessario analizzare almeno tre lotti di controllo, ognuno di dieci api. Dovendo utilizzare un solvente organico o un agente umettante occorre aggiungere altri tre lotti di controllo, di dieci api ciascuno, per il solvente o l'agente umettante.

1.6.2. Sostanza tossica standard

Nelle serie sperimentali deve essere inclusa una sostanza tossica standard. Occorre selezionare almeno tre dosi che coprano il valore atteso di DL_{50} . Per ciascuna dose si utilizzano almeno tre gabbie, ognuna contenente dieci api. La sostanza tossica di elezione è il dimetoato, per il quale la DL_{50} sulle 24 ore per contatto si colloca tra 0,10 e 0,30 µg p.a./ape (2). Tuttavia sono accettabili anche altre sostanze tossiche standard di cui occorre avere dati sufficienti per verificare la risposta attesa rispetto alla dose (ad esempio il parathion).

1.6.3. Esposizione

1.6.3.1. Somministrazione delle dosi

Le api vengono anestetizzate e trattate una per una con applicazione topica. L'assegnazione delle diverse dosi sperimentali e dei controlli è fatta per randomizzazione. Con un microapplicatore si applica 1 µl di soluzione contenente la sostanza di prova alla corretta concentrazione nella porzione dorsale del torace di ciascuna ape. Se si utilizza una quantità diversa, occorre precisare le ragioni. Dopo l'applicazione le api vengono assegnate alle gabbie e alimentate con soluzioni di saccarosio.

1.6.3.2. Durata

Di preferenza, il test deve durare 48 ore. Se la mortalità aumenta di oltre il 10 % fra le 24 ore e le 48 ore, la durata del test va prolungata fino ad un massimo di 96 ore, sempre che la mortalità fra i controlli non superi il 10 %.

1.6.4. Osservazioni

La mortalità va registrata 4 ore dopo l'applicazione e, successivamente, alla ventiquattresima e quarantottesima ora. In caso di prolungamento del periodo di osservazione occorre effettuare altre valutazioni a intervalli di 24 ore, fino a un massimo di 96 ore, sempre che la mortalità fra i controlli non superi il 10 %.

È necessario registrare tutte le anomalie del comportamento osservate durante il test.

1.6.5. Test limite

In alcuni casi (ad esempio quando si presume che la sostanza di prova sia poco tossica) si può eseguire un test limite utilizzando 100 µg p.a./ape per dimostrare che la DL_{50} è maggiore di tale valore. La procedura da seguire è la stessa, comprese le tre repliche per dose di prova, i controlli e l'uso della sostanza tossica standard. Se si verificano casi di mortalità occorre effettuare uno studio completo. Se si verificano effetti subletali, è necessario registrarli (cfr. sezione 1.6.4).

2. DATI E RELAZIONE

2.1. DATI

I dati vanno riassunti in una tabella che evidenzia il numero di api usate, la mortalità a ogni osservazione e il numero di api con comportamento anomalo per ogni gruppo di trattamento, di controllo e relativo alla sostanza tossica standard. Per analizzare i dati della mortalità occorrono metodi statistici adeguati (ad esempio analisi probit, media mobile, probabilità binomiale) (3) (4). Occorre tracciare curve dose-risposta per ogni tempo di osservazione raccomandato (cioè 24 ore, 48 ore ed eventualmente 72 ore e 96 ore) e calcolare le pendenze delle curve e le dosi letali mediane (DL_{50}) con limiti di affidabilità al 95 %. Le correzioni per la mortalità fra i controlli possono essere effettuate con il metodo di Abbott (4) (5). La DL_{50} va espressa in µg di sostanza di prova per ape.

2.2. RELAZIONE SUL TEST

La relazione sul test deve contenere le seguenti informazioni:

2.2.1. Sostanza di prova:

- natura fisica e proprietà fisico-chimiche (ad esempio stabilità nell'acqua, tensione di vapore),
- dati chimici di identificazione, compresi formula di struttura, purezza (per i pesticidi: identità e concentrazione del/i principio/i attivo/i).

2.2.2. Animali sperimentali:

- nome scientifico della specie, razza, età approssimativa (in settimane), metodo e data di raccolta,
- informazioni sulle colonie usate per la raccolta, compresi stato di salute, eventuali malattie degli esemplari adulti, eventuali pre-trattamenti, ecc.

2.2.3. Condizioni di esecuzione del test:

- temperatura e umidità relativa della stanza sperimentale,
- condizioni di alloggiamento, compresi tipo, dimensioni e materiale delle gabbie,
- metodi di somministrazione della sostanza di prova, ad esempio solvente veicolo usato, volume della soluzione di prova applicata, anestetici usati,
- disegno sperimentale, ad esempio numero delle dosi sperimentali usate, numero dei controlli; per ciascuna dose e ciascun controllo, numero di gabbie e numero di api per gabbia,
- data del test.

2.2.4. Risultati:

- risultati dello studio preliminare di ricerca del range, se effettuato,
- dati primari: mortalità per ciascuna concentrazione testata in funzione dei diversi tempi di osservazione,
- grafico delle curve dose-risposta alla fine del test,
- valori della DL_{50} con limiti di affidabilità al 95 %, per i singoli tempi di osservazione raccomandati per la sostanza di prova e la sostanza tossica standard,
- procedure statistiche usate per determinare la DL_{50} ,
- mortalità fra i controlli,
- altri effetti biologici osservati o misurati ed eventuali risposte anomale delle api,
- eventuali deviazioni dalle procedure del metodo sperimentale qui descritte ed eventuali altre informazioni pertinenti.

3. BIBLIOGRAFIA

- (1) EPPO/Council of Europe (1993). Decision-Making Scheme for the Environmental Risk Assessment of Plant Protection Products — Honeybees. EPPO bulletin, Vol. 23, N.1, pp. 151-165. March 1993.
- (2) Gough, H. J., McIndoe, E. C., Lewis, G. B. (1994). The use of dimethoate as a reference compound in laboratory acute toxicity tests on honeybees (*Apis mellifera* L.), 1981-1992. Journal of Apicultural Research 22, pp. 119-125.
- (3) Litchfield, J. T. and Wilcoxon, F. (1949). A simplified method of evaluating dose-effect experiments. Jour. Pharmacol. and Exper. Ther., 96, pp. 99-113.
- (4) Finney, D. J. (1971). Probit Analysis. 3rd ed., Cambridge, London and New York.
- (5) Abbott, W. S. (1925). A method for computing the effectiveness of an insecticide. Jour. Econ. Entomol. 18, pp. 265-267.

C.18. ADSORBIMENTO/DESORBIMENTO: METODO DISCONTINUO ALL'EQUILIBRIO**1. METODO**

Il metodo discontinuo all'equilibrio qui descritto è una replica di: OECD TG 106 for the Determination of Soil Adsorption/Desorption, Using a Batch Equilibrium Method (2000).

1.1. INTRODUZIONE

Nell'elaborazione del presente metodo sono stati presi in conto i risultati di una sperimentazione circolare e di un workshop per la selezione dei terreni in vista della messa a punto di una prova di adsorbimento (1) (2) (3) (4), nonché le linee direttrici già esistenti sul piano nazionale (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11).

Gli studi sull'adsorbimento/desorbimento sono utili per ottenere conoscenze essenziali in merito alla mobilità dei composti chimici e alla loro distribuzione nei comparti terreno, acqua ed aria della biosfera (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21). Queste conoscenze possono servire, per esempio, a prevedere o valutare la disponibilità di un prodotto chimico sotto vari aspetti: degradazione (22) (23); trasformazione ed assimilazione da parte degli organismi viventi (24); dilavamento attraverso il profilo del terreno (16) (18) (19) (21) (25) (26) (27) (28); volatilità a partire dal terreno (21) (29) (30); passaggio dalla superficie del terreno alle acque naturali (18) (31) (32). I dati sull'adsorbimento possono essere impiegati a fini di comparazione e di modellizzazione (19) (33) (34) (35).

La distribuzione di un prodotto chimico fra il terreno e le fasi acquose è un processo complicato, che dipende da svariati fattori: la natura chimica della sostanza (12) (36) (37) (38) (39) (40), le caratteristiche dei terreni (4) (12) (13) (14) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) e i fattori climatici (precipitazioni, temperatura, luce solare, vento). I numerosi fenomeni e meccanismi coinvolti nel processo di adsorbimento di una sostanza chimica non possono essere definiti completamente attraverso un modello semplificato di laboratorio, sul tipo di quello qui proposto. Nondimeno, pur non permettendo di coprire tutti i casi che possono manifestarsi nella realtà, il presente tentativo fornisce informazioni utili sulla rilevanza ambientale dell'adsorbimento di una sostanza chimica.

Cfr. anche l'Introduzione generale.

1.2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il metodo è destinato a valutare il comportamento di una data sostanza sotto l'aspetto del suo adsorbimento/desorbimento nei vari tipi di terreno. Esso ha lo scopo di ricavare un valore del sorbimento che possa essere impiegato per prevedere la ripartizione della sostanza entro un'intera gamma di condizioni ambientali; a tale fine, per ciascun prodotto chimico considerato, si procede a determinare i coefficienti di adsorbimento all'equilibrio su vari tipi di terreno, in funzione delle caratteristiche del terreno stesso (ad esempio contenuto in carbonio organico, contenuto in argilla, struttura, pH). Per coprire nel modo più ampio possibile le interazioni di una data sostanza con i suoli, nelle condizioni in cui essi si presentano effettivamente in natura, è necessario impiegare vari tipi di terreno.

Ai fini del presente metodo, per adsorbimento s'intende il processo col quale un prodotto chimico si lega alla superficie dei terreni; non viene fatta differenza fra i vari processi di adsorbimento (adsorbimento chimico e fisico) ed altri processi, come la degradazione catalitica in superficie, l'adsorbimento in massa o le reazioni chimiche. Non si è tenuto conto dell'adsorbimento che si verifica sulle particelle colloidali (diametro < 0,2 µm) generate dai terreni.

Per i vari tipi di terreno, si è ritenuto che i parametri di maggiore importanza dal punto di vista dell'adsorbimento siano il contenuto in carbonio organico (3) (4) (12) (13) (14) (41) (43) (44) (45) (46) (47) (48), il contenuto in argilla e la struttura del terreno (3) (4) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48), e, per i composti ionizzabili, il pH (3) (4) (42). Si è tenuto altresì conto: della capacità effettiva di scambio cationico (CESC), del contenuto in ossidi amorfi di ferro e di alluminio, particolarmente per i terreni vulcanici e tropicali (4), e della superficie specifica (49).

Il metodo è destinato a valutare l'adsorbimento di un prodotto chimico su vari tipi di terreno, entro una gamma variabile di contenuti di carbonio organico e di argilla, di struttura e di pH del terreno. Esso consiste in tre momenti:

Primo momento: studi preliminari destinati a determinare:

- il rapporto terreno/soluzione,
- il tempo di equilibrio per l'adsorbimento e la quantità della sostanza sotto esame che risulta adsorbita all'equilibrio,
- l'adsorbimento della sostanza sotto esame alla superficie dei recipienti e la stabilità della sostanza sotto esame lungo tutta la durata dell'esperimento.

Secondo momento: prova di selezione: l'adsorbimento viene studiato su cinque diversi tipi di terreno, attraverso la cinetica di adsorbimento a concentrazione singola e la successiva determinazione dei coefficienti di distribuzione K_d e K_{oc} .

Terzo momento: determinazione delle isoterme di adsorbimento di Freundlich, per determinare l'influenza della concentrazione sull'entità dell'adsorbimento nei terreni.

Studio di desorbimento attraverso la cinetica di desorbimento/isoterme di desorbimento di Freundlich (appendice 1).

1.3. DEFINIZIONI E UNITÀ

Simbolo	Definizione	Unità
A_{t_i}	percentuale di adsorbimento al tempo t_i	%
A_{eq}	percentuale di adsorbimento all'equilibrio di adsorbimento	%
$m_s^{ads}(t_i)$	massa della sostanza sotto esame adsorbita sul terreno al tempo t_i	μg
$m_s^{ads}(\Delta t_i)$	massa della sostanza sotto esame adsorbita sul terreno durante l'intervallo di tempo Δt_i	μg
$m_s^{ads}(eq)$	massa della sostanza sotto esame adsorbita sul terreno all'equilibrio di adsorbimento	μg
m_0	massa della sostanza sotto esame contenuta nella provetta, all'inizio della prova di adsorbimento	μg
$m_m^{ads}(t_i)$	massa della sostanza sotto esame misurata in un'aliquota (v_a^A) al tempo t_i	μg
$m_{aq}^{ads}(eq)$	massa della sostanza nella soluzione all'equilibrio di adsorbimento	μg
m_{soil}	quantità in massa della fase terreno, riferita al secco	g
C_{st}	concentrazione di massa della soluzione di riserva della sostanza	$\mu\text{g cm}^{-3}$
C_0	concentrazione iniziale di massa della soluzione in esame a contatto col terreno	$\mu\text{g cm}^{-3}$
$C_{aq}^{ads}(t_i)$	concentrazione di massa della sostanza nella fase acquosa al tempo t_i in cui l'analisi viene effettuata	$\mu\text{g cm}^{-3}$
$C_s^{ads}(eq)$	contenuto della sostanza adsorbita sul terreno all'equilibrio di adsorbimento	$\mu\text{g g}^{-1}$
$C_{aq}^{ads}(eq)$	concentrazione di massa della sostanza nella fase acquosa all'equilibrio di adsorbimento	$\mu\text{g cm}^{-3}$
V_0	volume iniziale della fase acquosa a contatto col terreno durante la prova di adsorbimento	cm^3
v_a^A	volume dell'aliquota in cui viene misurata la sostanza sotto esame	cm^3
K_d	coefficiente di distribuzione per l'adsorbimento	$\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$
K_{oc}	coefficiente di adsorbimento normalizzato per il carbonio organico	$\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$
K_{om}	coefficiente di distribuzione normalizzato per la sostanza organica	$\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$
K_F^{ads}	coefficiente di adsorbimento secondo Freundlich	$\mu\text{g}^{1-1/n} (\text{cm}^3)^{1/n} \text{g}^{-1}$
$1/n$	esponente di Freundlich	
D_{t_i}	percentuale di desorbimento al tempo t_i	%
$D_{\Delta t_i}$	percentuale di desorbimento durante l'intervallo di tempo Δt_i	%
K_{des}	coefficiente apparente di desorbimento	$\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$
K_F^{des}	coefficiente di desorbimento secondo Freundlich	$\mu\text{g}^{1-1/n} (\text{cm}^3)^{1/n} \text{g}^{-1}$
$m_{aq}^{des}(t_i)$	massa della sostanza sotto esame desorbita dal terreno al tempo t_i	μg

Simbolo	Definizione	Unità
$m_{aq}^{des}(\Delta t_i)$	massa della sostanza sotto esame desorbita dal terreno durante l'intervallo di tempo Δt_i	μg
$m_m^{des}(eq)$	massa della sostanza determinata analiticamente nella fase acquosa all'equilibrio di desorbimento	μg
$m_{aq}^{des}(eq)$	massa totale della sostanza sotto esame desorbita all'equilibrio di desorbimento	μg
$m_s^{des}(\Delta t_i)$	massa della sostanza che resta adsorbita nel terreno dopo l'intervallo di tempo Δt_i	μg
m_{aq}^A	massa della sostanza residua dall'equilibrio di adsorbimento per effetto di una sostituzione incompleta del volume	μg
$C_s^{des}(eq)$	contenuto della sostanza sotto esame che rimane adsorbito sul terreno all'equilibrio di desorbimento	$\mu\text{g g}^{-1}$
$C_{aq}^{des}(eq)$	concentrazione di massa della sostanza sotto esame presente nella fase acquosa all'equilibrio di desorbimento	$\mu\text{g cm}^{-3}$
V_T	volume totale della fase acquosa a contatto col terreno durante l'esperimento sulla cinetica di desorbimento effettuato col metodo in serie	cm^3
V_R	volume del surnatante eliminato dalla provetta dopo il raggiungimento di un equilibrio di adsorbimento e sostituito dallo stesso volume in una soluzione 0,01 M CaCl_2	cm^3
v_a^D	volume dell'aliquota prelevata a fini analitici dal tempo (i), durante l'esperimento sulla cinetica di desorbimento effettuato col metodo in serie	cm^3
V_r^i	volume della soluzione prelevata dalla provetta (i) per la misurazione della sostanza sotto esame, durante l'esperimento di cinetica di desorbimento (metodo in parallelo)	cm^3
V_r^F	volume della soluzione prelevata dal tubo per la misura della sostanza sotto esame all'equilibrio di desorbimento	cm^3
MB	bilancio di massa	%
m_E	massa totale della sostanza sotto esame estratta in due stadi dal terreno e dalle pareti del recipiente	μg
V_{rec}	volume del surnatante recuperato dopo che è stato raggiunto l'equilibrio di adsorbimento	cm^3
P_{ow}	coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua	
pKa	costante di dissociazione	
S_w	solubilità in acqua	g l^{-1}

1.4. PRINCIPIO DEL METODO

Volumi noti di soluzioni della sostanza sotto esame, non marcata o radiomarcata, a concentrazioni note in CaCl_2 0,01 M, vengono aggiunti a campioni di terreno di peso secco noto, previamente equilibrati in CaCl_2 0,01 M. La miscela viene agitata per un tempo adeguato. Le sospensioni di terreno vengono quindi separate per centrifugazione e facoltativa filtrazione, e si procede all'analisi della fase acquosa. La quantità di sostanza sotto esame adsorbita sul campione di terreno viene calcolata per differenza fra la quantità di sostanza sotto esame contenuta inizialmente nella soluzione e la quantità che rimane alla fine dell'esperimento (metodo indiretto).

Un altro metodo per determinare la quantità adsorbita della sostanza sotto esame è quello di analizzare direttamente il terreno (metodo diretto). Questo procedimento, che comporta un'estrazione per stadi successivi dei terreni mediante un appropriato solvente, è raccomandabile quando le differenze di concentrazione della soluzione della sostanza non possono essere determinate con precisione (casi possibili: adsorbimento della sostanza

sotto esame sulla superficie dei recipienti nei quali ha luogo l'esperimento; instabilità della sostanza entro la durata dell'esperimento; adsorbimento debole, che dà luogo soltanto a piccole variazioni di concentrazione nella soluzione; adsorbimento energico, che conduce a basse concentrazioni non determinabili con esattezza). Se si impiega una sostanza radiomarcata, l'estrazione del terreno può essere evitata analizzando la fase terreno con la tecnica della combustione e successiva conta delle scintillazioni in fase liquida. Quest'ultima tecnica, peraltro, manca di specificità e non permette di distinguere i prodotti progenitori da quelli della trasformazione, e perciò dovrebbe essere riservata ai casi in cui il prodotto chimico sotto esame rimane stabile per tutta la durata dello studio.

1.5. INFORMAZIONI SULLA SOSTANZA SOTTO ESAME

I reattivi chimici debbono essere di purezza analitica. Si raccomanda l'impiego di sostanze non marcate, a composizione nota e preferibilmente di purezza non inferiore al 95 %, oppure di sostanze radiomarcate a composizione e radiopurezza note. Nel caso dei radiomarcatori a semivita breve si terrà conto della degradazione apportando adeguate correzioni.

Prima di eseguire una prova per l'adsorbimento-desorbimento, è necessario disporre dei seguenti dati relativi alla sostanza sotto esame:

- a) solubilità in acqua (A.6);
- b) tensione di vapore (A.4) e/o costante della legge di Henry;
- c) degradazione abiotica: idrolisi in funzione del pH (C.7);
- d) coefficiente di ripartizione (A.8);
- e) biodegradabilità rapida (C.4) o trasformazione aerobica ed anaerobica nel terreno;
- f) pKa delle sostanze ionizzabili;
- g) fotolisi diretta nell'acqua (cioè spettro di assorbimento UV-Vis nell'acqua, rendimento quantico) e fotodegradazione nel terreno.

1.6. APPLICABILITÀ

La prova può essere eseguita sulle sostanze chimiche per le quali si dispone di un metodo analitico sufficientemente preciso. La stabilità della sostanza sotto esame durante il tempo necessario per l'esecuzione della prova è un parametro importante, capace di influenzare l'attendibilità dei risultati, specialmente quando si applica il metodo indiretto. Pertanto, è necessario verificare detta stabilità attraverso uno studio preliminare; se nell'ordine di durata della prova si osserva una trasformazione, si raccomanda di eseguire lo studio principale analizzando tanto la fase terreno quanto la fase acquosa.

L'esecuzione di questa prova su sostanze a bassa solubilità in acqua ($S_w < 10^{-4}$ g l⁻¹) e su sostanze a carica elevata può dar luogo a difficoltà, dovute al fatto che la concentrazione nella fase acquosa non può essere misurata analiticamente con sufficiente precisione. In questi casi debbono essere introdotti passaggi intermedi. Il modo di affrontare questi problemi è descritto dove di rilevanza nel presente documento.

Sperimentando su sostanze volatili, si avrà cura di evitare le perdite durante lo studio.

1.7. DESCRIZIONE DEL METODO

1.7.1. Apparecchiature e reattivi chimici

Normale apparecchiatura di laboratorio, e in particolare:

- a) provette o recipienti per eseguire l'esperimento. È importante che essi:
 - siano adattabili direttamente alla centrifuga, in modo da minimizzare le perdite per manipolazione o travaso,
 - siano costituiti da materiale inerte, tale cioè che l'adsorbimento della sostanza sotto esame sulla loro superficie sia minimo;
- b) agitatore od apparecchio equivalente, capace di mantenere il terreno in sospensione durante l'agitazione;

- c) centrifuga, di preferenza ad alta velocità (capace per esempio di produrre più di 3 000 g), a temperatura controllabile e che permetta di eliminare dalla soluzione acquosa le particelle di diametro superiore a 0,2 µm. Durante l'agitazione e la centrifugazione i contenitori dovranno essere mantenuti coperti, per evitare le perdite di liquido e quelle dovute alla volatilità; per rendere minimo l'adsorbimento sui coperchi, questi dovranno essere disattivati (ad esempio: coperchi a vite rivestiti di teflon);
- d) facoltativi: apparecchio da filtrazione; filtri con porosità da 0,2 µm, sterili, per uso unico. Si avrà particolare cura di scegliere il materiale filtrante in modo da evitare che esso possa provocare perdite della sostanza sotto esame; per le sostanze scarsamente solubili non è opportuno impiegare materiale filtrante organico;
- e) strumentazione analitica, adatta a misurare la concentrazione della sostanza sotto esame;
- f) stufa da laboratorio, capace di mantenere una temperatura compresa fra 103 °C e 110 °C.

1.7.2. Caratterizzazione e selezione dei terreni

I terreni debbono essere caratterizzati attraverso tre parametri, dai quali si ritiene dipendere principalmente la loro capacità di adsorbimento: carbonio organico, contenuto in argilla e struttura del terreno, pH. Come già indicato (cfr. «Campo di applicazione»), va peraltro presa in considerazione ogni altra caratteristica chimico-fisica dei terreni che possa avere effetti sull'adsorbimento/desorbimento di una particolare sostanza.

I metodi impiegati per la caratterizzazione sono molto importanti e possono avere un influsso significativo sui risultati. Si raccomanda pertanto di misurare il pH del terreno in una soluzione in CaCl₂ 0,01 M (cioè nella soluzione usata per la prova di adsorbimento/desorbimento), secondo il corrispondente metodo ISO (ISO-10390-1). Si raccomanda inoltre di determinare le altre proprietà rilevanti del terreno attraverso metodi standard (esempio manuale ISO di analisi dei terreni «Handbook of Soil Analysis»); in questo modo, l'analisi dei dati sul sorbimento potrà basarsi su parametri dei terreni standardizzati globalmente. I riferimenti bibliografici (50-52) forniscono alcune indicazioni sui metodi standard disponibili per l'analisi e la caratterizzazione dei terreni. Per la taratura dei metodi di prova dei terreni, si raccomanda l'impiego di terreni di riferimento.

La tabella 1 fornisce indicazioni per la scelta dei terreni in vista degli esperimenti di adsorbimento/desorbimento. I sette terreni prescelti coprono i tipi di terreni che si incontrano nelle zone geografiche temperate. Quando le sostanze sotto prova sono ionizzabili, i terreni scelti debbono coprire una vasta gamma di pH, in modo da potersi valutare l'adsorbimento della sostanza nelle sue forme ionizzata e non ionizzata. Indicazioni sul numero di terreni diversi da impiegare nelle varie fasi della prova sono fornite al punto 1.9 («Esecuzione dell'esperimento»).

Se si preferiscono altri tipi di terreno, questi debbono essere caratterizzati dagli stessi parametri, e le loro proprietà debbono variare analogamente a quelle indicate nella tabella 1, anche se non corrispondono esattamente ai criteri.

Tabella 1: Guida per la selezione dei campioni di terreno per l'adsorbimento-desorbimento

Tipo di terreno	Campo di pH (in CaCl ₂ 0,01 M)	Contenuto in carbonio organico (%)	Contenuto in argilla (%)	Composizione del terreno ⁽¹⁾
1	4,5-5,5	1,0-2,0	65-80	argilla
2	> 7,5	3,5-5,0	20-40	limo argilloso
3	5,5-7,0	1,5-3,0	15-25	limo sedimentario
4	4,0-5,5	3,0-4,0	15-30	limo
5	< 4,0-6,0 ⁽²⁾	< 0,5-1,5 ⁽²⁾ ⁽³⁾	< 10-15 ⁽²⁾	sabbia limacciosa
6	> 7,0	< 0,5-1,0 ⁽²⁾ ⁽³⁾	40-65	limo argilloso/argilla
7	< 4,5	> 10	< 10	sabbia/sabbia limacciosa

⁽¹⁾ Secondo il sistema FAO e quello US (85).

⁽²⁾ Le rispettive variabili debbono mostrare di preferenza valori rientranti nel campo indicato. Se tuttavia risultasse difficile trovare materiali appropriati, sono accettabili valori inferiori al minimo indicato.

⁽³⁾ I terreni contenenti meno dello 0,3 % di carbonio organico possono perturbare la correlazione fra il contenuto organico e l'adsorbimento. Si raccomanda perciò l'impiego di terreni a contenuto di carbonio organico non inferiore allo 0,3 %.

1.7.3. Raccolta e conservazione dei campioni di terreno

1.7.3.1. Raccolta

Per il campionamento non si raccomandano tecniche o strumenti specifici; la tecnica di campionamento dipende dalle finalità dello studio (53) (54) (55) (56) (57) (58).

Va tenuto presente quanto segue:

- a) è necessario disporre di informazioni particolareggiate sui precedenti della località dove ha luogo il prelievo, riguardanti il manto vegetale, i trattamenti con antiparassitari e/o fertilizzanti, gli ammendamenti biologici o la contaminazione accidentale, e le loro localizzazioni. Quanto alla descrizione del luogo di prelievo vanno seguite le raccomandazioni della norma ISO sul campionamento dei terreni (ISO 10381-6);
- b) il luogo di campionamento deve essere definito secondo il metodo UTM (Proiezione universale trasversa di Mercatore/dato orizzontale europeo) od attraverso le sue coordinate geografiche; ciò permetterà di eseguire a futuri prelievi dello stesso terreno e contribuirà a definire il terreno a norma dei vari sistemi di classifica impiegati nei vari paesi. Si raccoglierà esclusivamente l'orizzonte A fino a una profondità massima di 20 cm. Con particolare riguardo al terreno n. 7, se del terreno fa parte un orizzonte O_h, questo deve essere incluso nel campionamento.

I campioni di terreno debbono essere trasportati entro contenitori, ed in condizioni di temperatura, tali da impedire che le proprietà iniziali del terreno risultino significativamente alterate.

1.7.3.2. Conservazione

È da preferirsi l'impiego di terreni prelevati di recente. Soltanto quando ciò non fosse possibile si potranno utilizzare terreni conservati a temperatura ambiente, al secco e all'asciutto. Per la conservazione non si raccomandano particolari limiti di tempo, ma i terreni conservati per più di tre anni saranno rianalizzati prima dell'impiego, per verificarne il contenuto in carbonio organico, il pH e il CESC.

1.7.3.3. Manipolazione e preparazione dei campioni di terreno per la prova

I terreni debbono essere essiccati all'aria a temperatura ambiente (di preferenza fra 20 e 25 °C). La disaggregazione deve essere effettuata applicando la minima forza possibile, in modo da non alterare sensibilmente la struttura originale del terreno. I terreni saranno setacciati fino a granulometria ≤ 2 mm; seguendo le raccomandazioni della norma ISO sul campionamento dei terreni (ISO 10381-6). Si raccomanda un'accurata omogeneizzazione, in quanto essa giova alla riproducibilità dei risultati. Il contenuto di umidità di ciascun terreno viene determinato su tre aliquote, per riscaldamento a 105 °C fino a peso sensibilmente costante (12 ore circa). Per tutti i calcoli, la massa del terreno va riferita alla massa essiccata in stufa, cioè al peso del terreno corretto per il suo contenuto di umidità.

1.7.4. Preparazione della sostanza sotto esame per l'applicazione al terreno

La sostanza sotto esame viene sciolta in una soluzione 0,01 M di CaCl₂ in acqua distillata o deionizzata; la soluzione di CaCl₂ impiegata come fase acquosa solvente, serve a migliorare la centrifugabilità ed a rendere minimo lo scambio di cationi. La concentrazione della soluzione di riserva deve di preferenza superare di tre ordini di grandezza il limite di rivelazione del metodo analitico applicato: ciò salvaguarda l'esattezza delle misure effettuate secondo la metodologia qui descritta. La concentrazione della soluzione di riserva deve inoltre essere inferiore alla solubilità in acqua della sostanza sotto esame.

Di preferenza, la soluzione di riserva deve essere preparata estemporaneamente al momento dell'applicazione ai campioni di terreno ed essere mantenuta ben chiusa e al buio, alla temperatura di 4 °C. Il tempo di conservazione dipende dalla stabilità della sostanza sotto esame e dalla sua concentrazione nella soluzione.

Soltanto nel caso delle sostanze scarsamente solubili ($S_w < 10^{-4}$ g l⁻¹) può essere necessario ricorrere a un agente di solubilizzazione. Quest'ultimo: a) deve essere miscibile con l'acqua (ad esempio metanolo, acetone-trile); b) la sua concentrazione non deve superare l'1 % del volume totale della soluzione di riserva ed essere inferiore a quella della soluzione della sostanza sotto esame che verrà a contatto col terreno (di preferenza meno dello 0,1 %); c) non deve avere carattere di tensioattivo o dar luogo a reazioni solvoliche con la sostanza chimica sotto esame. L'impiego di un agente di solubilizzazione deve essere menzionato e giustificato nella relazione.

Un'altra possibilità per le sostanze scarsamente solubili consiste nell'aggiunta intenzionale della sostanza sotto esame al sistema di prova: la sostanza sotto esame viene disciolta in un solvente organico, un'aliquota del quale viene aggiunta al sistema terreno (soluzione 0,01 M di CaCl₂ in acqua distillata o deionizzata). Il contenuto del solvente organico nella fase acquosa deve essere mantenuto al più basso livello possibile, in modo da non superare lo 0,1 %. L'aggiunta intenzionale di una soluzione organica può compromettere la riproducibilità sotto l'aspetto del volume: essa introdurrebbe un ulteriore fattore di errore, in quanto le concentrazioni della sostanza sotto esame e del cosolvente non sarebbero le stesse in tutte le prove.

1.8. PREREQUISITI PER L'ESECUZIONE DELLA PROVA DI ADSORBIMENTO/DESORBIMENTO

1.8.1. Il metodo analitico

Fra i parametri chiave capaci di influenzare la precisione delle misure di sorbimento sono compresi la precisione dei metodi impiegati per analizzare la soluzione e la fase adsorbita, la stabilità e la purezza della sostanza da esaminare, il raggiungimento di un equilibrio di sorbimento, l'ordine di grandezza delle variazioni di concentrazione della soluzione, il rapporto terreno/soluzione e le variazioni di struttura del terreno durante i processi di equilibratura (35) (59-62). Alcuni esempi, focalizzati sulla precisione, sono riportati nell'appendice 2.

L'attendibilità del metodo analitico nell'intervallo di concentrazioni che è verosimile incontrare durante la prova deve essere controllata. Lo sperimentatore deve essere libero di mettere a punto un metodo appropriato sotto gli aspetti dell'esattezza, della precisione, della riproducibilità, dei limiti di rivelazione e del recupero. La tecnica sperimentale appresso descritta costituisce una guida per l'esecuzione della prova.

Un adeguato volume (ad esempio 100 cm³) di CaCl₂ 0,01 M viene agitato per 4 ore insieme a un'adeguata massa (ad esempio 20 g) di terreno ad elevata capacità di adsorbimento, vale a dire ad elevato contenuto di carbonio organico e di argilla. Le masse e i volumi possono variare secondo le esigenze analitiche, ma un rapporto terreno/soluzione di 1 a 5 può rappresentare un punto di partenza adeguato. La miscela viene centrifugata, e la fase acquosa viene filtrata. A quest'ultima viene aggiunto un determinato volume della soluzione di riserva della sostanza sotto esame, in modo da ottenere una concentrazione nominale rientrante nel campo di concentrazioni che è verosimile incontrare durante la prova. Il volume non deve superare il 10 % del volume finale della fase acquosa, allo scopo di modificare il meno possibile la natura della soluzione di pre-equilibratura. Si procede quindi all'analisi della soluzione.

Per tener conto delle sostanze artificiali impiegate nel metodo analitico e degli effetti matrice causati dal terreno va previsto un «bianco», consistente nel solo sistema terreno + soluzione di CaCl₂, senza aggiunta della sostanza sotto esame).

Per le misure di sorbimento si possono impiegare la cromatografia gas-liquido (GLC), la cromatografia in fase liquida ad alta pressione (HPLC), la spettrometria (ad esempio GC/spettrometria di massa, HPLC/spettrometria di massa) e la conta delle scintillazioni in fase liquida (per le sostanze radiomarcate). Indipendentemente dalla sua natura, un metodo analitico può ritenersi adeguato se il recupero è compreso fra il 90 % e il 110 % del valore nominale. Per consentire l'identificazione e la quantificazione dopo la ripartizione, i limiti di rivelazione del metodo analitico dovrebbero essere almeno due ordini di grandezza al di sotto della concentrazione nominale.

Le caratteristiche e i limiti di rivelazione del metodo analitico utilizzato per eseguire gli studi sull'adsorbimento sono importanti per definire le condizioni sperimentali e l'intera esecuzione dell'esame. Il presente metodo segue uno schema sperimentale generale e fornisce raccomandazioni e linee direttrici in vista di soluzioni alternative laddove la metodica analitica e le disponibilità di laboratorio imponessero limitazioni.

1.8.2. Selezione dei rapporti ottimali terreno/soluzione

Negli studi sui fenomeni di sorbimento, la scelta dei rapporti terreno/soluzione dipende dal coefficiente di distribuzione K_d e dal grado relativo di adsorbimento desiderato. La variazione di concentrazione della sostanza in soluzione determina la precisione statistica della misura, la quale dipende dalla forma dell'equazione di adsorbimento e, per quanto riguarda la rivelazione della concentrazione della sostanza chimica in soluzione, dalle limitazioni della metodologia analitica applicata. Pertanto, nella pratica generale, è utile adottare un numero limitato di rapporti fissi, nei quali la percentuale adsorbita sia superiore al 20 % e, meglio ancora, al 50 % (62); al tempo stesso si avrà cura che la concentrazione della sostanza sotto esame nella fase acquosa rimanga sempre abbastanza alta da poter essere misurata con precisione. Ciò ha particolare importanza quando le percentuali di adsorbimento sono elevate.

Un modo conveniente per scegliere i rapporti terreno/acqua più appropriati comincia da una valutazione di K_d attraverso studi preliminari o secondo tecniche di valutazione che abbiano dato buona prova (appendice 3). Il rapporto appropriato può quindi essere scelto in base a un grafico del rapporto terreno/soluzione in funzione di K_d per determinate percentuali fisse di adsorbimento (fig. 1). Tale grafico è basato sul presupposto che l'equazione di adsorbimento sia lineare⁽¹⁾. La relazione applicabile si ottiene rielaborando l'equazione 4 del K_d nella forma della 1:

$$\frac{V_0}{m_{\text{soil}}} = \left(\frac{m_0}{m_s^{\text{ads}}(\text{eq})} - 1 \right) K_d \quad (1)$$

(1) $C_s^{\text{ads}}(\text{eq}) = K_d \cdot C_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})$

ovvero, in forma logaritmica ed ammettendo che $R = m_{\text{soil}}/V_0$ and $A_{\text{eq}}\%/100 = \frac{m_s^{\text{ads}}(\text{eq})}{m_0}$:

$$\log R = -\log K_d + \log \left[\frac{(A_{\text{eq}}\%/100)}{(1 - A_{\text{eq}}\%/100)} \right] \quad (2)$$

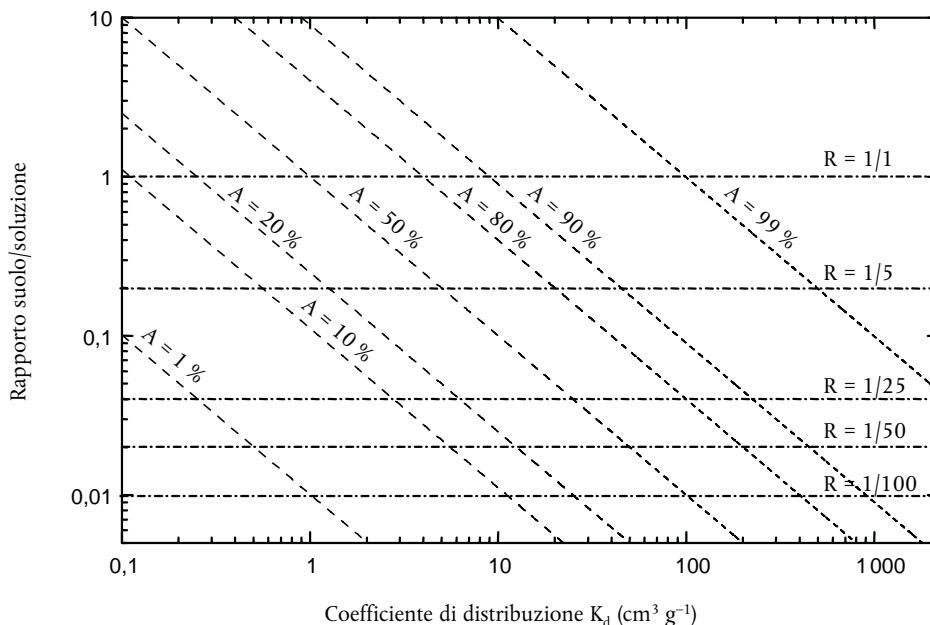


Fig. 1. Relazioni fra i valori di K_d e i vari rapporti terreno/soluzione, alle varie percentuali della sostanza sotto esame adsorbita

La figura 1 mostra i rapporti terreno/soluzione, espressi in funzione di K_d , per i vari livelli di adsorbimento. Ad esempio: per un rapporto terreno/soluzione di 1 a 5 e $K_d = 20$, l'adsorbimento dovrebbe essere dell'80 % circa. A parità di K_d , per ottenere un adsorbimento del 50 % andrebbe impiegato un rapporto di 1 a 25. Questa maniera di scegliere gli adeguati rapporti terreno/soluzione offre al ricercatore la flessibilità necessaria per rispondere alle esigenze sperimentali.

Le maggiori difficoltà s'incontrano quando la sostanza chimica viene adsorbita in misura molto elevata o molto bassa. Quando l'adsorbimento è basso, è raccomandabile adottare un rapporto terreno/soluzione di 1 a 1, anche se, per alcuni tipi di terreno ad elevato contenuto organico, può essere necessario ricorrere a rapporti più bassi, in modo da ottenere un impasto liquido. La metodologia analitica dovrà permettere di misurare piccole modifiche della concentrazione della soluzione; in caso contrario, le misure di adsorbimento saranno imprecise. D'altra parte, per valori molto elevati di K_d si può arrivare a rapporti terreno/soluzione di 1 a 100, per lasciare in soluzione una quantità significativa della sostanza chimica. Si avrà comunque cura di assicurare una buona miscelazione, e si lascerà al sistema un tempo adeguato per raggiungere l'equilibrio. Un'altra possibilità è quella di prevedere il valore di K_d applicando tecniche di valutazione fondate, ad esempio, sui valori di P_{ow} (appendice 3). Ciò potrebbe rivelarsi utile, specialmente nel caso delle sostanze chimiche scarsamente adsorbite/polari, con $P_{\text{ow}} < 20$, e di quelle lipofile/altamente sorbitive, con $P_{\text{ow}} > 10^4$.

1.9. ESECUZIONE DELL'ESPERIMENTO

1.9.1. Condizioni sperimentali

Tutta la sperimentazione deve essere effettuata a temperatura ambiente, possibilmente costante, compresa fra 20 °C e 25 °C.

Le condizioni di centrifugazione debbono permettere di eliminare dalla soluzione le particelle oltre 0,2 µm. Questo valore rappresenta le dimensioni limite fra le particelle solide e quelle colloidali. L'appendice 4 offre una guida per determinare le condizioni di centrifugazione.

Se l'apparecchiatura di centrifugazione disponibile non garantisce l'eliminazione delle particelle sopra gli 0,2 µm, la centrifugazione può essere associata alla filtrazione attraverso filtri da 0,2 µm. Per evitare perdite della sostanza sotto esame, questi debbono essere composti di un appropriato materiale inerte. Va in ogni caso assicurato che durante la filtrazione non si verifichino perdite della sostanza sotto esame.

1.9.2. Primo momento: studio preliminare

Le ragioni di uno studio preliminare sono già state indicate al capitolo «Campo di applicazione». Lo schema sperimentale suggerito qui appresso costituisce una guida per la sua esecuzione.

1.9.2.1. Scelta dei rapporti ottimali terreno/soluzione

Si ricorre a due tipi di terreno e a tre rapporti terreno/soluzione (sei esperimenti). Un tipo di terreno ha un elevato contenuto in carbonio organico e un basso contenuto in argilla, e l'altro ha un basso contenuto in carbonio organico e un elevato contenuto in argilla. Si suggeriscono i seguenti rapporti:

- 50 g di terreno e 50 cm³ di soluzione acquosa della sostanza sotto esame (rapporto 1/1),
- 10 g di terreno e 50 cm³ di soluzione acquosa della sostanza sotto esame (rapporto 1/5),
- 2 g di terreno e 50 cm³ di soluzione acquosa della sostanza sotto esame (rapporto 1/25).

La quantità minima di terreno da impiegare dipende dalle disponibilità del laboratorio e dall'efficacia del metodo analitico applicato. Per ottenere risultati attendibili si raccomanda comunque di impiegare non meno di 1 g, e preferibilmente 2 g.

Per verificare se la sostanza sotto esame è stabile nella soluzione di CaCl₂ e se eventualmente rimane adsorbita sulle pareti dei recipienti, si preparerà un campione di riferimento non contenente terreno, ma soltanto la sostanza in questione e la soluzione di CaCl₂ 0,01 M: esso verrà sottoposto esattamente alle stesse operazioni dei sistemi esaminati.

Per ogni terreno si preparerà un «bianco» contenente la stessa quantità di terreno e un volume totale di 50 cm³ di soluzione di CaCl₂ 0,01 M (senza la sostanza sotto esame), che verrà sottoposto alla stessa procedura sperimentale. Esso servirà da riferimento di base durante l'analisi, per rivelare se sono presenti sostanze capaci di interferire o se il terreno è contaminato.

Tutti gli esperimenti, compresi quelli sul campione di riferimento e sui «bianchi», verranno effettuati almeno in doppio. Il numero totale di campioni da preparare per lo studio va stabilito in funzione della metodologia da seguire.

I metodi per lo studio preliminare e per quello principale sono genericamente gli stessi: se del caso, gli eventuali discostamenti vanno menzionati.

I campioni di terreno essiccati all'aria vengono equilibrati mantenendoli sotto agitazione per 12 h (tutta la notte precedente l'esperimento) insieme a un volume minimo di 45 cm³ di CaCl₂ 0,01 M. Si aggiunge poi un certo volume della soluzione di riserva della sostanza sotto esame, fino a un totale di 50 cm³. Il volume di soluzione di riserva aggiunto: a) non deve eccedere il 10 % dei 50 cm³ di volume della fase acquosa, per alterare il meno possibile la natura della soluzione di pre-equilibratura; b) deve condurre di preferenza a una concentrazione iniziale della sostanza sotto esame a contatto col terreno (C₀) superiore di almeno due ordini di grandezza al limite di rivelazione del metodo analitico, per salvaguardare la capacità di eseguire misure esatte anche quando l'adsorbimento è forte (> 90 %) e determinare più tardi le isoterme di adsorbimento. Si raccomanda inoltre, se possibile, che la concentrazione iniziale (C₀) della sostanza sotto esame non superi la metà del suo limite di solubilità.

Il seguente esempio indica il modo di calcolare la concentrazione della soluzione di riserva (C_{st}). Si parte dall'idea che il limite di rivelazione sia di 0,01 µg cm⁻³ e l'adsorbimento sia del 90 %: la concentrazione iniziale della sostanza sotto esame a contatto col suolo dovrebbe quindi essere preferibilmente uguale ad 1 µg cm⁻³ (due ordini di grandezza sopra il limite di rivelazione). Ammettendo che si sia aggiunto il massimo volume raccomandato della soluzione di riserva, cioè da 5 a 45 cm³ della soluzione di equilibratura di CaCl₂ 0,01 M (= 10 % della soluzione di riserva rispetto a 50 cm³ di volume totale della fase acquosa), la concentrazione della soluzione di riserva dovrebbe essere di 10 µg cm⁻³, cioè superiore di tre ordini di grandezza al limite di rivelazione del metodo analitico.

Il pH della fase acquosa deve essere misurato prima e dopo il contatto col terreno, poiché esso ha una funzione importante nell'intero processo di adsorbimento, specialmente per le sostanze ionizzabili.

La miscela deve essere agitata finché sia raggiunto l'equilibrio di adsorbimento. Il tempo di equilibrio nei terreni è assai variabile, secondo la natura del prodotto chimico e del terreno; in generale è sufficiente un periodo di 24 h (77). Nello studio preliminare, i campioni possono essere prelevati sequenzialmente su un periodo di 48 h di miscelazione (ad esempio 4, 8, 24, 48 h). Comunque, i tempi di analisi debbono essere considerati con flessibilità, tenendo conto dei programmi di lavoro del laboratorio.

Per l'analisi della sostanza sotto esame nella soluzione acquosa è possibile scegliere fra: a) il metodo in parallelo; b) il metodo in serie. Si noti che, sebbene il metodo in parallelo sia più tedioso sul piano sperimentale, il trattamento matematico dei risultati ne risulta semplificato (appendice 5). La scelta della metodologia da seguire spetta comunque allo sperimentatore, il quale terrà conto delle disponibilità materiali e delle risorse del laboratorio.

- a) Metodo in parallelo: si preparano dei campioni con lo stesso rapporto terreno/soluzione, nel numero necessario per coprire gli intervalli di tempo ai quali si desidera studiare la cinetica di adsorbimento. Dopo centrifugazione e facoltativa filtrazione, la fase acquosa della prima provetta viene recuperata nel modo più completo possibile; si procede quindi alle misure dopo tempi adeguati (ad esempio dopo 4 h per la prima provetta, dopo 8 h per la seconda, dopo 24 h per la terza, ecc.).
- b) Metodo in serie: per ciascun rapporto terreno/soluzione si prepara soltanto un campione in doppio. A determinati intervalli di tempo, la miscela viene centrifugata per separare le fasi. In una piccola aliquota della fase acquosa si ricerca immediatamente la sostanza sotto esame; dopo di che, l'esperimento prosegue sulla miscela originale. Se la centrifugazione è stata seguita dalla filtrazione, il laboratorio deve avere la possibilità di eseguire la filtrazione di piccole aliquote acquose. Per non modificare in modo significativo il rapporto terreno/soluzione e far diminuire la massa del soluto disponibile per l'adsorbimento durante la prova, si raccomanda che il volume totale delle aliquote prelevate non superi l'1 % del volume totale della soluzione.

Per ciascun tempo t_i si calcola la percentuale di adsorbimento A_{t_i} , sulla base della concentrazione nominale iniziale e della concentrazione misurata ai momenti t_i del prelievo, previa correzione per il bianco. Per valutare se la piattaforma di equilibrio è stata raggiunta, si riportano graficamente i valori di A_{t_i} in funzione del tempo (cfr. appendice 5, fig. 1) ⁽¹⁾. Si calcola inoltre il valore di K_d all'equilibrio. Sulla base del valore di K_d ed utilizzando la fig.1 si scelgono gli appropriati rapporti terreno/soluzione, in modo che l'adsorbimento percentuale risulti superiore al 20 % e, di preferenza, al 50 % (61). Tutte le equazioni applicabili e i principi per il tracciamento del grafico sono indicati al capitolo sulla presentazione dei dati e la relazione, nonché nell'appendice 5.

1.9.2.2. *Determinazione del tempo di equilibrizzazione all'adsorbimento e della quantità di sostanza sotto esame adsorbita all'equilibrio*

Come già detto, i grafici di A_{t_i} o di C_{aq}^{ads} in funzione del tempo permettono di stabilire se l'equilibrio all'adsorbimento è stato raggiunto e di valutare la quantità di sostanza sotto esame adsorbita all'equilibrio. Le figure 1 e 2 nell'appendice 5 mostrano alcuni esempi di tali grafici. Il tempo di equilibrio è quello necessario perché il sistema raggiunga una piattaforma.

Se con un dato terreno non si raggiunge una piattaforma ma si ha un incremento continuo, la causa andrebbe cercata in certi fattori di complicità, quali la biodegradazione o la diffusione lenta. La biodegradazione può essere evidenziata ripetendo l'esperimento su un campione di terreno sterilizzato. Se nemmeno in questo modo si raggiunge una piattaforma, lo sperimentatore dovrebbe esaminare l'eventualità che nei suoi specifici studi possano essere coinvolti altri fenomeni, e modificare adeguatamente le condizioni sperimentali (temperatura, tempi di agitazione, rapporti terreno/soluzione). Inoltre, spetta a lui decidere se proseguire il lavoro malgrado l'eventuale impossibilità di raggiungere un equilibrio.

1.9.2.3. *Adsorbimento alla superficie dei recipienti e stabilità della sostanza sotto esame*

Alcuni dati sulla stabilità della sostanza sotto esame e sul suo adsorbimento alla superficie dei recipienti possono essere ricavati analizzando i campioni di riferimento. Se si osserva una deplezione superiore all'errore standard implicito nel metodo analitico, si potrebbe pensare a una degradazione abiotica e/o ad un adsorbimento alla superficie del recipiente. Una distinzione fra questi due fenomeni può essere fatta lavando a fondo le pareti del recipiente con un volume noto di un opportuno solvente ed analizzando il liquido di lavaggio per ricavarvi la sostanza sotto esame. Se non si osserva alcun adsorbimento alla superficie dei recipienti, la deplezione evidenzia l'instabilità abiotica della sostanza sotto esame. Se si constata un adsorbimento, è necessario utilizzare recipienti in altro materiale. In ogni modo, i dati sull'adsorbimento così ottenuti non possono essere estrapolati direttamente all'esperimento terreno/soluzione, poiché la presenza del terreno influisce sull'adsorbimento.

Ulteriori informazioni sulla stabilità della sostanza sotto esame possono essere ricavate da un bilancio della massa progenitrice nel tempo. In altre parole, bisogna analizzare la fase acquosa, gli estratti del terreno e le pareti dei recipienti per ricavarvi la sostanza sotto esame. La differenza fra la massa della sostanza sotto esame aggiunta e la somma delle masse della sostanza sotto esame nella fase acquosa, negli estratti di terreno e nelle pareti dei recipienti corrisponde alla massa degradata e/o volatilizzata e/o non estratta. Per un corretto bilancio di massa, l'equilibrio di adsorbimento dovrebbe essere stato raggiunto durante l'esperimento.

Il bilancio di massa dev'essere eseguito tanto sui terreni quanto per un rapporto terreno/soluzione per ogni terreno che all'equilibrio dia luogo a una deplezione superiore al 20 % e preferibilmente al 50 %. Quando

⁽¹⁾ Per valutare se la piattaforma di equilibrio è stata raggiunta si potrebbero impiegare anche i grafici della concentrazione della sostanza sotto esame nella fase acquosa (C_{aq}^{ads}) in funzione del tempo (cfr. appendice 5, fig. 2).

l'esperimento per la ricerca dei rapporti viene completato con l'analisi dell'ultimo campione della fase acquosa dopo 48 h, le fasi debbono essere separate per centrifugazione e facoltativa filtrazione. La fase acquosa dev'essere recuperata nella maggior quantità possibile, aggiungendo poi al terreno un solvente di estrazione adatto (coefficiente di estrazione non inferiore al 95 %) per estrarne la sostanza sotto esame. Si raccomanda di eseguire non meno di due estrazioni successive. Si determina poi la quantità di sostanza sotto esame negli estratti del terreno e dei recipienti e si calcola il bilancio di massa (equazione 10, «Dati e relazione»). Se essa è inferiore al 90 %, la sostanza sotto esame viene considerata instabile nella scala di tempo dell'esperimento. Gli studi vanno comunque proseguiti, tenendo conto dell'instabilità della sostanza sotto esame: in questo caso si raccomanda di esaminare ambedue le fasi nello studio principale.

1.9.3. Secondo momento — Cinetica di adsorbimento per una data concentrazione della sostanza sotto esame

Si impiegano cinque terreni, scelti dalla tabella 1. Può convenire includere fra di essi qualcuno di quelli impiegati nello studio preliminare (al limite, tutti). In questo caso, le operazioni del secondo momento non vanno ripetute sui i terreni impiegati nello studio preliminare.

Il tempo di equilibrio, il rapporto terreno/soluzione, il peso di campione di terreno, il volume della fase acquosa a contatto col terreno e la concentrazione della sostanza sotto esame nella soluzione debbono essere scelti sulla base dei risultati degli studi preliminari. Di preferenza, l'analisi deve essere eseguita dopo circa 2, 4, 6, 8 e possibilmente anche 10 e 24, ore di contatto; il tempo di agitazione può essere portato fino a un massimo di 48 h nel caso che una sostanza chimica richieda tempi di equilibrio più lunghi rispetto ai risultati della ricerca del campo di rapporti. In ogni modo, i tempi di analisi debbono essere considerati con flessibilità.

Ogni esperimento (un terreno ed una soluzione) deve essere fatto almeno in doppio, per poter valutare la varianza dei risultati. Per ogni esperimento va previsto un bianco, consistente nel terreno e nella soluzione di CaCl_2 0,01M, senza aggiunta della sostanza sotto esame, di peso e volume rispettivamente identici a quelli dell'esperimento. A titolo di salvaguardia contro gli imprevisti, si sottoporrà alla stessa procedura sperimentale un campione di controllo contenente soltanto la sostanza sotto esame nella soluzione di CaCl_2 0,01 M (senza aggiunta di terreno).

L'adsorbimento percentuale va calcolato per ogni attimo A_{t_i} e/o intervallo di tempo $A_{\Delta t_i}$ (secondo necessità), e riportato in funzione del tempo. Vanno altresì calcolati il coefficiente di distribuzione K_d all'equilibrio e il coefficiente di adsorbimento normalizzato per il carbonio organico K_{oc} (per i composti chimici organici non polari).

Risultati degli esperimenti sulla cinetica di adsorbimento

Il valore lineare K_d è generalmente abbastanza preciso da poter descrivere il comportamento relativo al sorbimento nei terreni (35) (78) e rappresenta un'espressione della mobilità intrinseca dei prodotti chimici nel terreno. Ad esempio: sul piano generale, i prodotti chimici con $K_d \leq 1 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ sono considerati qualitativamente mobili. McCall et al. hanno inoltre messo a punto uno schema di classifica della mobilità basato sul valore di K_{oc} (16). Esistono infine schemi di classifica in funzione del dilavamento, basati su una relazione fra K_{oc} e DT-50 ⁽¹⁾ (32) (79).

Da studi sull'analisi degli errori (61) risulta altresì che, partendo da una diminuzione della concentrazione della fase acquosa, non è possibile valutare con precisione i valori di K_d inferiori a $0,3 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$, neppure quando si applica il rapporto terreno/soluzione più favorevole dal punto di vista della precisione, cioè quello di 1:1. In questo caso si raccomanda di analizzare ambedue le fasi (terreno e soluzione).

Quanto alle osservazioni di cui sopra, si raccomanda di proseguire gli studi del comportamento all'adsorbimento di un prodotto chimico nel terreno e della sua mobilità potenziale, determinando le isoterme di adsorbimento secondo Freundlich, per tutti i sistemi per i quali il valore di K_d può essere determinato con esattezza, applicando il protocollo sperimentale descritto nel presente metodo. Una determinazione accurata è possibile se il valore ottenuto moltiplicando K_d per il rapporto terreno/soluzione è superiore a 0,3, quando le misure si basano sulla diminuzione di concentrazione nella fase acquosa (metodo indiretto), oppure a 0,1, quando vengono analizzate ambedue le fasi (metodo diretto) (61).

1.9.4. Terzo momento — Isoterme di adsorbimento e cinetica di desorbimento/isoterme di desorbimento

1.9.4.1. Isoterme di adsorbimento

Si impiegano cinque concentrazioni della sostanza sotto esame, tali da coprire preferibilmente due ordini di grandezza; per la scelta di queste concentrazioni vanno prese in conto la solubilità in acqua e le concentrazioni all'equilibrio acquoso che ne risultano. Lo stesso rapporto terreno/soluzione per ogni terreno deve essere mantenuto per tutta la durata dello studio. La prova di adsorbimento viene eseguita come sopra descritto, con la sola differenza che la fase acquosa viene analizzata una sola volta, al momento necessario per raggiungere l'equilibrio, come determinato al secondo momento. Si determinano le concentrazioni all'equilibrio nella solu-

⁽¹⁾ DT-50: tempo di degradazione per il 50 % della sostanza sotto esame.

zione e si calcola la quantità adsorbita partendo dalla deplezione della sostanza sotto esame nella soluzione, oppure col metodo diretto. La massa adsorbita, riferita all'unità di massa di terreno, viene poi riportata graficamente, in funzione della concentrazione all'equilibrio della sostanza sotto esame (cfr. «Dati e relazione»).

Risultati della sperimentazione per le isoterme di adsorbimento

Fra i modelli matematici per l'adsorbimento proposti fino ad oggi, le isoterme di Freundlich sono quelle più frequentemente utilizzate per descrivere i procedimenti di adsorbimento. Dati più particolareggiati sull'interpretazione e l'importanza dei modelli di adsorbimento sono reperibili in letteratura (41) (45) (80) (81) (82).

NB: va tenuto presente che, per varie sostanze, un confronto fra i valori di K_F (coefficienti di adsorbimento secondo Freundlich) è possibile soltanto se tali valori sono espressi nelle stesse unità (83).

1.9.4.2. Cinetica di desorbimento

Questo esperimento ha lo scopo di stabilire se una sostanza chimica viene adsorbita reversibilmente o irreversibilmente dal terreno. Questo dato è importante, poiché i processi di desorbimento hanno anch'essi una funzione rilevante nel comportamento di un composto chimico nelle condizioni effettive sul terreno. Inoltre, i dati di desorbimento contribuiscono utilmente alla modellizzazione computerizzata del dilavamento ed alla simulazione della scomparsa della sostanza dilavata. Se si vuole studiare il desorbimento, si raccomanda di eseguire lo studio appresso descritto su ciascun sistema per il quale è stato possibile determinare con accuratezza il valore di K_d nel precedente studio sulla cinetica di adsorbimento.

Analogamente alla cinetica di adsorbimento, per studiare la cinetica di desorbimento esistono due possibilità: a) il metodo in parallelo; b) il metodo in serie. La scelta della metodologia da seguire è lasciata allo sperimentatore, che dovrà considerare le disponibilità strumentali e le risorse del laboratorio.

- a) Metodo in parallelo: per ciascun terreno scelto per lo studio sul desorbimento si preparano dei campioni con lo stesso rapporto terreno/soluzione, nel numero necessario per coprire gli intervalli di tempo ai quali si desidera studiare la cinetica di desorbimento. Di preferenza, vanno impiegati gli stessi intervalli di tempo utilizzati per la cinetica di adsorbimento; tuttavia, il tempo totale può essere esteso secondo necessità, in modo che il sistema possa raggiungere l'equilibrio di desorbimento. Per ogni esperimento (un terreno, una soluzione) si esegue un bianco. Essa consiste nel terreno e nella soluzione 0,01 M di CaCl_2 , senza la sostanza sotto esame, nonché di un peso e un volume rispettivamente identici a quelli dell'esperimento. Quale termine di riferimento s'impiega la sostanza sotto esame nella soluzione 0,01 M di CaCl_2 (senza terreno), che viene sottoposta alla stessa procedura sperimentale. Tutte le miscele del terreno con la soluzione vengono agitate fino a raggiungimento dell'equilibrio di adsorbimento (come in precedenza al secondo momento). Le due fasi vengono quindi separate per centrifugazione, e la fase acquosa viene allontanata nella maggior misura possibile. Il volume della soluzione allontanata viene sostituito da un volume uguale di 0,01 M CaCl_2 , senza la sostanza sotto esame, e le nuove miscele vengono nuovamente agitate. La fase acquosa della prima provetta viene recuperata nel modo più completo possibile e viene misurata, ad esempio, dopo 2 h, quella della seconda provetta dopo 4 h, quella della terza dopo 6 h, ecc. finché sia raggiunto l'equilibrio di desorbimento.
- b) Metodo in serie: dopo l'esperimento sulla cinetica di adsorbimento, la miscela viene centrifugata e la fase acquosa viene eliminata nella maggior misura possibile. Il volume di soluzione eliminato viene sostituito da un uguale volume di CaCl_2 0,01 M, senza la sostanza sotto esame. La nuova miscela viene agitata fino a raggiungere l'equilibrio di desorbimento. Durante questo periodo di tempo, ad intervalli di tempo definiti, la miscela viene centrifugata per separare le fasi. La sostanza sotto esame viene ricercata immediatamente in una piccola aliquota della fase acquosa; l'esperimento prosegue quindi con la miscela originale. Il volume delle singole aliquote deve essere inferiore all'1 % del volume totale. Si aggiunge alla miscela la stessa quantità di soluzione fresca di CaCl_2 0,01 M, in modo da mantenere il rapporto terreno/soluzione, e si prosegue l'agitazione fino al successivo intervallo di tempo.

Il desorbimento percentuale viene calcolato ad ogni momento (D_t) e/o intervallo tempo ($D_{\Delta t}$), secondo le esigenze dello studio, e riportato graficamente in funzione del tempo. Si calcola anche il coefficiente di desorbimento K_{des} all'equilibrio. Tutte le equazioni applicabili sono riportate al capitolo «Presentazione dei dati e relazione», nonché nell'appendice 5.

Risultati dell'esperimento sulla cinetica di desorbimento

I grafici comuni del desorbimento percentuale D_t e dell'adsorbimento percentuale A_t in funzione del tempo permettono di valutare la reversibilità dei processi di adsorbimento. Se l'equilibrio di desorbimento viene raggiunto entro un tempo che può essere anche doppio del tempo ottenuto per l'equilibrio di adsorbimento, e il desorbimento totale risulta superiore al 75 % della quantità adsorbita, l'adsorbimento è considerato reversibile.

1.9.4.3. *Isotherme di desorbimento*

Le isoterme di desorbimento secondo Freundlich sono determinate sui terreni impiegati nell'esperimento sulle isoterme di adsorbimento. La prova di desorbimento viene eseguita come descritto al capitolo «Cinetica di desorbimento» con la sola differenza che la fase acquosa viene analizzata soltanto una volta, all'equilibrio di desorbimento. Si procede poi al calcolo della quantità di sostanza sotto esame desorbita. La quantità di sostanza sotto esame che resta adsorbita sul terreno all'equilibrio di desorbimento viene riportata graficamente in funzione delle concentrazioni di equilibrio della sostanza sotto esame in soluzione (cfr. «Presentazione dei dati e relazione» ed appendice 5).

2. PRESENTAZIONE DEI DATI E RELAZIONE

I dati analitici vanno presentati in forma tabulare (cfr. appendice 6). Vanno indicate le misure singole e le medie calcolate. Debbono essere fornite le rappresentazioni grafiche delle isoterme di adsorbimento. I calcoli vanno eseguiti come appresso indicato.

Ai fini della prova, il peso di 1 cm³ di soluzione acquosa è considerato uguale a 1g. Il rapporto terreno/soluzione può essere espresso in unità peso/peso o peso/volume con la stessa cifra.

2.1. ADSORBIMENTO

L'adsorbimento (A_{t_i}) si definisce come percentuale della sostanza sotto esame adsorbita dal terreno, riferita alla quantità presente all'inizio della prova, nelle condizioni sperimentali. Se la sostanza sotto prova è stabile e non viene adsorbita significativamente sulle pareti del recipiente, A_{t_i} può essere calcolato a ciascun momento t_i , con l'equazione:

$$A_{t_i} = \frac{m_s^{\text{ads}}(t_i) \cdot 100}{m_0} (\%) \quad (3)$$

dove:

A_{t_i} = percentuale di adsorbimento al momento t_i (%);

$m_s^{\text{ads}}(t_i)$ = massa della sostanza sotto esame adsorbita sul terreno al momento t_i (μg);

m_0 = massa della sostanza sotto esame nella provetta, all'inizio della prova (μg).

Informazioni particolareggiate sul modo di calcolare la percentuale di adsorbimento A_{t_i} per i metodi in serie e in parallelo sono fornite nell'appendice 5.

Il coefficiente di distribuzione K_d è il rapporto fra il contenuto della sostanza nella fase terreno e la concentrazione di massa della sostanza della soluzione acquosa, nelle condizioni sperimentali, al momento in cui viene raggiunto l'equilibrio di adsorbimento.

$$K_d = \frac{C_s^{\text{ads}}(\text{eq})}{C_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})} = \frac{m_s^{\text{ads}}(\text{eq})}{m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})} \frac{V_0}{m_{\text{soil}}} (\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}) \quad (4)$$

dove:

$C_s^{\text{ads}}(\text{eq})$ = contenuto della sostanza adsorbita sul terreno all'equilibrio di adsorbimento ($\mu\text{g g}^{-1}$);

$C_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})$ = concentrazione di massa della sostanza nella fase acquosa all'equilibrio di adsorbimento ($\mu\text{g cm}^{-3}$). Questa concentrazione viene determinata analiticamente tenendo conto dei valori indicati dai bianchi;

$m_s^{\text{ads}}(\text{eq})$ = massa della sostanza adsorbita sul terreno all'equilibrio di adsorbimento (μg);

$m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})$ = massa della sostanza in soluzione all'equilibrio di adsorbimento (μg);

m_{soil} = quantità della fase terreno, espressa come massa secca di terreno (g);

V_0 = volume iniziale della fase acquosa a contatto col terreno (cm³).

La relazione fra A_{eq} e K_d è data dall'espressione:

$$K_d = \frac{A_{eq}}{100 - A_{eq}} \frac{V_0}{m_{soil}} \text{ (cm}^3 \text{ g}^{-1}\text{)} \quad (5)$$

dove:

A_{eq} = percentuale di adsorbimento all'equilibrio di adsorbimento, %.

Il coefficiente normalizzato di adsorbimento del carbonio organico K_{oc} collega il coefficiente di distribuzione K_d al contenuto di carbonio organico del campione di terreno:

$$K_{oc} = K_d \cdot \frac{100}{\%oc} \text{ (cm}^3 \text{ g}^{-1}\text{)} \quad (6)$$

dove:

% oc = percentuale di carbonio organico nel campione di terreno (g g⁻¹).

Il coefficiente K_{oc} rappresenta un valore singolo che caratterizza la ripartizione, principalmente delle sostanze chimiche organiche non polari, fra il carbonio organico contenuto nel terreno o nel sedimento e l'acqua. L'adsorbimento di queste sostanze chimiche è in relazione col contenuto organico del solido sorbente (7); quindi, i valori di K_{oc} dipendono dalle specifiche caratteristiche delle frazioni umiche che differiscono considerevolmente per la loro capacità di sorbimento a causa delle differenze di genesi, di provenienza ecc.

2.1.1. Isoterme di adsorbimento

L'equazione delle isoterme di adsorbimento secondo Freundlich collega la quantità della sostanza sotto esame adsorbita con la concentrazione della sostanza sotto esame in soluzione all'equilibrio (equazione 8).

I dati sono trattati come descritto alla voce «Adsorbimento», e per ciascuna provetta si calcola il contenuto della sostanza sotto esame adsorbita sul terreno dopo la prova di adsorbimento ($C_s^{ads}(eq)$, altrove indicato come x/m). Si parte dall'idea che l'equilibrio sia stato raggiunto e che $C_s^{ads}(eq)$ rappresenti il valore all'equilibrio:

$$C_s^{ads}(eq) = \frac{m_s^{ads}(eq)}{m_{soil}} = \frac{[C_0 - C_{aq}^{ads}(eq)] \cdot V_0}{m_{soil}} \text{ (}\mu\text{g g}^{-1}\text{)} \quad (7)$$

L'equazione di adsorbimento secondo Freundlich è data dall'espressione:

$$C_s^{ads}(eq) = K_F^{ads} \cdot C_{aq}^{ads}(eq)^{1/n} \text{ (}\mu\text{g g}^{-1}\text{)} \quad (8)$$

oppure, in forma lineare, dalla:

$$\log C_s^{ads}(eq) = \log K_F^{ads} + 1/n \cdot \log C_{aq}^{ads}(eq) \quad (9)$$

dove:

K_F^{ads} = coefficiente di adsorbimento secondo Freundlich. Le sue dimensioni sono cm³ g⁻¹ soltanto se 1/n = 1; in tutti gli altri casi, nelle dimensioni di K_F^{ads} (μg^{1-1/n} (cm³)^{1/n} g⁻¹) è introdotto il coefficiente angolare 1/n;

n = costante di regressione; 1/n è generalmente compreso fra 0,7 e 1,0. Ciò sta a indicare che spesso i dati relativi al sorbimento si discostano leggermente dalla linearità.

Si tracciano i grafici delle equazioni (8) e (9), e si calcolano i valori di K_F^{ads} e di 1/n attraverso l'analisi di regressione applicando la (9). Si calcola inoltre il coefficiente di correlazione r² dell'equazione logaritmica. Un esempio dei due grafici è presentato nella figura 2.

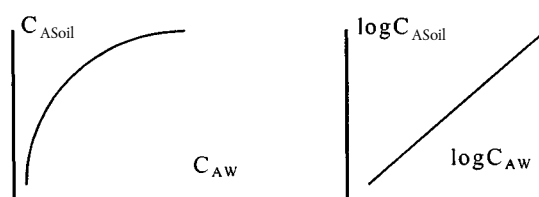


Fig. 2. Grafici di adsorbimento secondo Freundlich, normali e linearizzati

2.1.2. Bilancio di massa

Come bilancio di massa (MB) si definisce la percentuale di sostanza che può essere recuperata analiticamente dopo una prova di adsorbimento, espressa in funzione della quantità nominale di sostanza all'inizio della prova.

Il trattamento dei dati sarà diverso se il solvente è completamente miscibile con l'acqua. Nel caso del solvente miscibile con l'acqua, per determinare la quantità di sostanza recuperata per estrazione del solvente si potranno trattare i dati al modo descritto sotto la voce «Desorbimento». Se il solvente è meno miscibile con acqua, si dovrà procedere alla determinazione della quantità recuperata.

Il bilancio di massa MB per l'adsorbimento viene calcolato come appresso indicato: si ammette che il termine (m_E) corrisponda alla somma delle masse dei prodotti chimici sotto prova estratte dal terreno o dalla superficie del recipiente con un solvente organico:

$$MB = \frac{(V_{rec} \cdot C_{aq}^{ads}(eq) + m_E) \cdot 100}{V_0 \cdot C_0} (\%) \quad (10)$$

dove:

MB = bilancio di massa (%)

m_E = massa totale della sostanza sotto prova, estratta dal terreno e dalle pareti del recipiente in due stadi (μg)

C_0 = concentrazione iniziale di massa della soluzione sotto prova a contatto col terreno ($\mu\text{g}/\text{cm}^3$)

V_{rec} = volume del surnatante recuperato dopo l'equilibrio di adsorbimento (cm^{-3}).

2.2. DESORBIMENTO

Il desorbimento (D) si definisce come percentuale della sostanza sotto esame che viene desorbita, riferita alla quantità di sostanza precedentemente adsorbita, nelle condizioni sperimentali:

$$D_{t_i} = \frac{m_{aq}^{des}(t_i)}{m_s^{ads}(eq)} \cdot 100 (\%) \quad (11)$$

dove:

D_{t_i} = percentuale di desorbimento al momento t_i (%)

$m_{aq}^{des}(t_i)$ = massa della sostanza sotto esame desorbita dal terreno al momento t_i (μg)

$m_s^{des}(eq)$ = massa della sostanza sotto esame adsorbita sul terreno all'equilibrio di adsorbimento (μg).

Informazioni particolareggiate sul modo di calcolare la percentuale di desorbimento D_{t_i} per i metodi in parallelo e in serie figurano nell'appendice 5.

Il coefficiente apparente di desorbimento (K_{des}), nelle condizioni sperimentali, è il rapporto fra il contenuto della sostanza che rimane nella fase terreno e la concentrazione di massa della sostanza desorbita nella soluzione acquosa, al momento in cui l'equilibrio di desorbimento è raggiunto:

$$K_{des} = \frac{m_s^{ads}(eq) - m_{aq}^{des}(eq)}{m_{aq}^{des}(eq)} \frac{V_T}{m_{soil}} (\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}) \quad (12)$$

dove:

K_{des} = coefficiente di desorbimento ($\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$)

$m_{aq}^{des}(eq)$ = massa totale della sostanza sotto esame desorbita dal terreno all'equilibrio di desorbimento (μg)

V_T = volume totale della fase acquosa a contatto col terreno durante la prova di cinetica del desorbimento (cm^3).

Una guida per calcolare il $m_{aq}^{des}(eq)$ figura nell'appendice 5 sotto l'intestazione «Desorbimento».

Osservazioni:

Se la precedente prova di adsorbimento era stata eseguita col metodo in parallelo, il volume V_T nell'equazione 12 viene considerato uguale a V_0 .

2.2.1. Isotherme di desorbimento

L'equazione delle isoterme di desorbimento secondo Freundlich collega il contenuto della sostanza sotto esame che rimane adsorbita al terreno alla concentrazione della sostanza sotto esame nella soluzione, all'equilibrio di desorbimento (equazione 16).

Per ogni provetta, il contenuto della sostanza che rimane adsorbita al terreno all'equilibrio di desorbimento viene calcolata come segue:

$$C_s^{\text{des}}(\text{eq}) = \frac{m_s^{\text{ads}}(\text{eq}) - m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\text{eq})}{m_{\text{soil}}} (\mu\text{g g}^{-1}) \quad (13)$$

$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\text{eq})$ si definisce come:

$$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\text{eq}) = m_m^{\text{des}}(\text{eq}) \cdot \frac{V_0}{V_r^{\text{F}}} - m_{\text{aq}}^{\text{A}} (\mu\text{g}) \quad (14)$$

dove:

$C_s^{\text{des}}(\text{eq})$ = contenuto della sostanza sotto esame che rimane adsorbito sul terreno all'equilibrio di desorbimento ($\mu\text{g g}^{-1}$)

$m_m^{\text{des}}(\text{eq})$ = massa di sostanza determinata analiticamente nella fase acquosa all'equilibrio di desorbimento (μg)

m_{aq}^{A} = massa della sostanza sotto esame residua dall'equilibrio di adsorbimento a causa dell'incompleta sostituzione del volume (μg)

$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\text{eq})$ = massa della sostanza della soluzione all'equilibrio di adsorbimento (μg)

$$m_{\text{aq}}^{\text{A}} = m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq}) \cdot \left(\frac{V_0 - V_R}{V_0} \right) \quad (15)$$

V_r^{F} = volume della soluzione prelevata dalla provetta per la misura della sostanza sotto esame, all'equilibrio di desorbimento (cm^3)

V_R = volume del surnatante allontanato dalla provetta dopo il raggiungimento dell'equilibrio all'adsorbimento e sostituito dallo stesso volume di soluzione 0,01 M CaCl_2 (cm^3).

L'equazione di desorbimento secondo Freundlich è data dalla (16):

$$C_s^{\text{des}}(\text{eq}) = K_F^{\text{des}} \cdot C_{\text{aq}}^{\text{des}}(\text{eq})^{1/n} (\mu\text{g g}^{-1}) \quad (16)$$

oppure, in forma lineare:

$$\log C_s^{\text{des}}(\text{eq}) = \log K_F^{\text{des}} + 1/n \cdot \log C_{\text{aq}}^{\text{des}}(\text{eq}) \quad (17)$$

dove:

K_F^{des} = coefficiente di desorbimento secondo Freundlich

n = costante di regressione

$C_{\text{aq}}^{\text{des}}(\text{eq})$ = concentrazione di massa della sostanza nella fase acquosa all'equilibrio di desorbimento ($\mu\text{g cm}^{-3}$).

Le equazioni (16) e (17) possono essere rappresentate graficamente, e i valori di K_F^{des} e $1/n$ vengono calcolati per analisi di regressione con l'equazione 17.

Osservazioni:

Se l'esponente $1/n$ di adsorbimento o desorbimento secondo Freundlich è uguale a 1, le costanti di legame di adsorbimento o desorbimento secondo Freundlich (K_F^{ads} e K_F^{des}) saranno rispettivamente uguali alle costanti di equilibrio all'adsorbimento o al desorbimento (K_d e K_{des}), e il grafico di C_s in funzione di C_{aq} sarà lineare. Se gli esponenti sono diversi da 1, i grafici di C_s in funzione di C_{aq} non saranno lineari, e le costanti di adsorbimento e desorbimento varieranno con le isoterme.

2.2.2. Relazione

La relazione deve comprendere i seguenti dati:

- Identificazione completa dei campioni di terreno utilizzati, comprendenti:
 - coordinate geografiche della località (latitudine, longitudine),
 - data di prelievo del campione,
 - schema d'impiego (esempio: terreno agrario, foresta, ecc.),
 - profondità del prelievo,
 - contenuto in sabbia/torba/argilla,
 - valore del pH (come CaCl₂ 0,01 M),
 - contenuto in carbonio organico,
 - contenuto in sostanza organica,
 - contenuto in azoto,
 - rapporto C/N,
 - capacità di scambio cationico (mmol/kg),
 - tutte le informazioni relative alla raccolta e alla conservazione dei campioni di suolo,
 - dove del caso, tutte le informazioni rilevanti ai fini dell'interpretazione dell'adsorbimento/desorbimento della sostanza sotto esame,
 - riferimento ai metodi impiegati per la determinazione di ciascun parametro,
- informazioni sulla sostanza sotto esame, come del caso,
- temperatura della sperimentazione,
- condizioni di centrifugazione,
- procedimento analitico impiegato per analizzare la sostanza sotto esame,
- giustificazione per l'impiego di qualsiasi agente solubilizzante per la preparazione della soluzione di riserva della sostanza sotto esame,
- spiegazione delle correzioni apportate ai calcoli, se del caso,
- dati secondo il formulario dell'appendice 6 e presentazioni grafiche,
- tutte le informazioni e osservazioni che possono essere utili per interpretare i risultati delle prove.

3. RIFERIMENTI

- (1) Kukowski H. and Brümmer G., (1987). Investigations on the Adsorption and Desorption of Selected Chemicals in Soils. UBA Report 106 02 045, Part II.
- (2) Fränzele O., Kuhnt G. and Vetter L., (1987). Selection of Representative Soils in the EC-Territory. UBA Report 106 02 045, Part I.
- (3) Kuhnt G. and Muntau H. (Eds.) EURO-Soils: Identification, Collection, Treatment, Characterisation. Special Publication No 1.94.60, Joint Research Centre. European Commission, ISPRA, December 1994.
- (4) OECD Test Guidelines Programme, Final Report of the OECD Workshop on Selection of Soils/Sediments, Belgirate, Italy, 18-20 January 1995 (June 1995).
- (5) US Environment Protection Agency: Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision N, Chemistry: Environmental Fate, Series 163-1, Leaching and Adsorption/Desorption Studies, Addendum 6 on Data Reporting, 540/09-88-096, Date: 1/1988.
- (6) US Environment Protection Agency: Prevention, Pesticides and Toxic Substances, OPPTS Harmonized Test Guidelines, Series 835-Fate, Transport and Transformation Test Guidelines, OPPTS No: 835.1220 Sediment and Soil Adsorption/Desorption Isotherm. EPA No: 712-C-96-048, April 1996.

- (7) ASTM Standards, E 1195-85, Standard Test Method for Determining a Sorption Constant (K_{oc}) for an Organic Chemical in Soil and Sediments.
- (8) Agriculture Canada: Environmental Chemistry and Fate. Guidelines for registration of pesticides in Canada, 15 July 1987.
- (9) Netherlands Commission Registration Pesticides (1995): Application for registration of a pesticide. Section G. Behaviour of the product and its metabolites in soil, water and air.
- (10) Danish National Agency of Environmental Protection (October 1988): Criteria for registration of pesticides as especially dangerous to health or especially harmful to the environment.
- (11) BBA (1990), Guidelines for the Official Testing of Plant Protection Products, Biological Research Centre for Agriculture and Forestry, Braunschweig, Germany.
- (12) Calvet R., (1989), 'Evaluation of adsorption coefficients and the prediction of the mobilities of pesticides in soils', in *Methodological Aspects of the Study of Pesticide Behaviour in Soil* (ed. P. Jamet), INRA, Paris, (Review).
- (13) Calvet R., (1980), 'Adsorption-Desorption Phenomena' in *Interactions between herbicides and the soil*. (R. J. Hance ed.), Academic Press, London, pp. 83-122.
- (14) Hasset J. J., and Banwart W. L., (1989), 'The sorption of nonpolar organics by soils and sediments' in *Reactions and Movement of Organic Chemicals in Soils*. Soil Science Society of America (S.S.S.A), Special Publication no. 22, pp. 31-44.
- (15) van Genuchten M. Th., Davidson J. M., and Wierenga P. J., (1974), 'An evaluation of kinetic and equilibrium equations for the prediction of pesticide movement through porous media'. *Soil Sci. Soc. Am. Proc.*, Vol. 38(1), pp. 29-35.
- (16) McCall P. J., Laskowski D. A., Swann R. L., and Dishburger H. J., (1981), 'Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use, in environmental fate analysis', in *Test Protocols for Environmental Fate and Movement of Toxicants*. Proceedings of AOAC Symposium, AOAC, Washington DC.
- (17) Lambert S. M., Porter P. E., and Schieferrstein R. H., (1965), 'Movement and sorption of chemicals applied to the soil'. *Weeds*, 13, pp. 185-190.
- (18) Rhodes R. C., Belasco I. J., and Pease H. L., (1970) 'Determination of mobility and adsorption of agrochemicals in soils'. *J. Agric. Food Chem.*, 18, pp. 524-528.
- (19) Russell M. H., (1995), 'Recommended approaches to assess pesticide mobility in soil' in *Environmental Behavior of Agrochemicals* (ed. T. R. Roberts and P. C. Kearney). John Wiley & Sons Ltd.
- (20) Esser H. O., Hemingway R. J., Klein W., Sharp D. B., Vonk J. W. and Holland P. T., (1988), 'Recommended approach to the evaluation of the environmental behavior of pesticides', *IUPAC Reports on Pesticides* (24). *Pure Appl. Chem.*, 60, pp. 901-932.
- (21) Guth J. A., Burkhard N., and D. O. Eberle, (1976), 'Experimental models for studying the persistence of pesticides in soils'. *Proc. BCPC Symposium: Persistence of Insecticides and Herbicides*, pp. 137-157, BCPC, Surrey, UK.
- (22) Furling C. G. L., and Osgerby J. M., (1967), 'Persistence of herbicides in soil'. *J. Sci. Fd Agric.*, 18, pp. 269-273.
- (23) Burkhard N., and Guth J. A., (1981), 'Chemical hydrolysis of 2-Chloro-4,6-bis(alkylamino)-1,3,5-triazine herbicides and their breakdown in soil under the influence of adsorption'. *Pestic. Sci.* 12, pp. 45-52.
- (24) Guth J. A., Gerber H. R., and Schlaepfer T., (1977), 'Effect of adsorption, movement and persistence on the biological availability of soil-applied pesticides'. *Proc. Br. Crop Prot. Conf.*, 3, pp. 961-971.
- (25) Osgerby J. M., (1973), 'Process affecting herbicide action in soil'. *Pestic. Sci.*, 4, pp. 247-258.
- (26) Guth J. A., (1972), 'Adsorptions- und Einwascheverhalten von Pflanzenschutzmitteln in Böden'. *Schr. Reihe Ver. Wass.-Boden-Lufthyg. Berlin-Dahlem*, Heft 37, pp. 143-154.
- (27) Hamaker J. W., (1975), 'The interpretation of soil leaching experiments', in *Environmental Dynamics of Pesticides* (eds R. Haque and V.H. Freed), pp. 135-172, Plenum Press, NY.
- (28) Helling C. S., (1971), 'Pesticide mobility in soils'. *Soil Sci. Soc. Amer. Proc.*, 35, pp. 732-210.
- (29) Hamaker J. W., (1972), 'Diffusion and volatilization' in *Organic chemicals in the soil environment* (C.A.I. Goring and J. W. Hamaker eds), Vol. I, pp. 49-143.

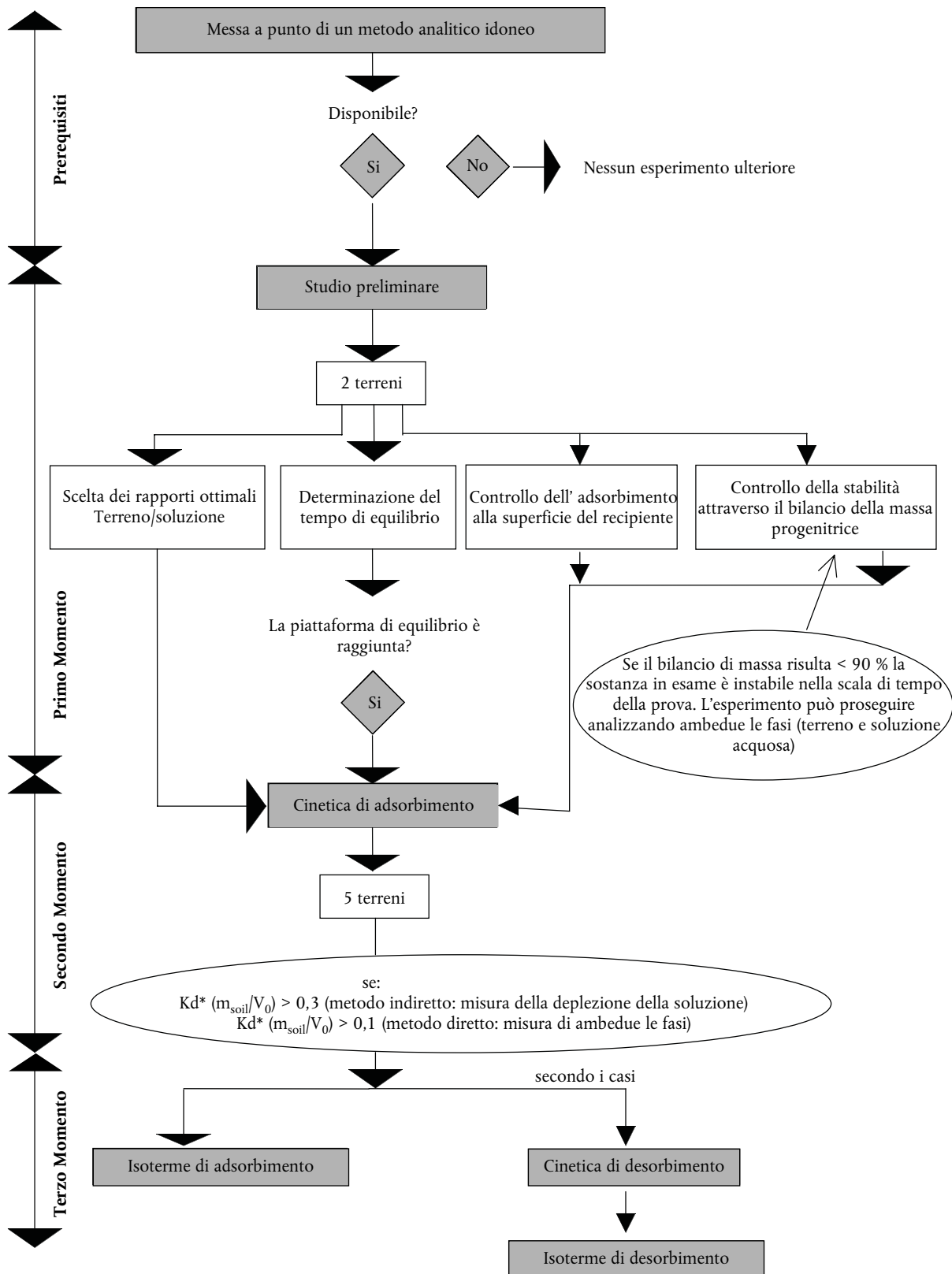
- (30) Burkhard N. and Guth J. A., (1981), 'Rate of volatilisation of pesticides from soil surfaces; Comparison of calculated results with those determined in a laboratory model system'. *Pestic. Sci.* 12, pp. 37-44.
- (31) Cohen S. Z., Creeger S. M., Carsel R. F., and Enfield C.G., (1984), 'Potential pesticide contamination of groundwater from agricultural uses', in *Treatment and Disposal of Pesticide Wastes*, pp. 297-325, *Acs Symp. Ser. 259*, American Chemical Society, Washington, DC.
- (32) Gustafson D. I., (1989), 'Groundwater ubiquity score: a simple method for assessing pesticide leachability'. *J. Environ. Toxic. Chem.*, 8(4), pp. 339-357.
- (33) Leistra M., and Dekkers W. A., (1976). 'Computed effects of adsorption kinetics on pesticide movement in soils'. *J. of Soil Sci.*, 28, pp. 340-350.
- (34) Bromilov R. H., and Leistra M., (1980), 'Measured and simulated behavior of aldicarb and its oxydation products in fallow soils'. *Pest. Sci.*, 11, pp. 389-395.
- (35) Green R. E., and Karickhoff S. W., (1990), 'Sorptions estimates for modeling', in *Pesticides in the Soil Environment: Process, Impacts and Modeling* (ed. H. H. Cheng). *Soil Sci. Soc. Am., Book Series no. 2*, pp. 80-101.
- (36) Lambert S. M., (1967), 'Functional relationship between sorption in soil and chemical structure'. *J. Agri. Food Chem.*, 15, pp. 572-576.
- (37) Hance R. J., (1969), 'An empirical relationship between chemical structure and the sorption of some herbicides by soils'. *J. Agri. Food Chem.*, 17, pp. 667-668.
- (38) Briggs G. G. (1969), 'Molecular structure of herbicides and their sorption by soils'. *Nature*, 223, 1288.
- (39) Briggs G. G. (1981). 'Theoretical and experimental relationships between soil adsorption, octanol-water partition coefficients, water solubilities, bioconcentration factors, and the parachor'. *J. Agric. Food Chem.*, 29, pp. 1050-1059.
- (40) Sabljic A., (1984), 'Predictions of the nature and strength of soil sorption of organic polutance by molecular topology'. *J. Agric. Food Chem.*, 32, pp. 243-246.
- (41) Bailey G. W., and White J. L., (1970), 'Factors influencing the adsorption, desorption, and movement of pesticides in soil'. *Residue Rev.*, 32, pp. 29-92.
- (42) Bailey G. W., J. L. White and Y. Rothberg., (1968), 'Adsorption of organic herbicides by montomorillonite: Role of pH and chemical character of adsorbate'. *Soil Sci. Soc. Amer. Proc.* 32: pp. 222-234.
- (43) Karickhoff S. W., (1981), 'Semi-empirical estimation of sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments and soils'. *Chemosphere* 10, pp. 833-846.
- (44) Paya-Perez A., Riaz M. and Larsen B., (1989), 'Soil Sorption of 6 Chlorobenzenes and 20 PCB Congeners'. *Environ. Toxicol. Safety* 21, pp. 1-17.
- (45) Hamaker J. W., and Thompson J. M., (1972), 'Adsorption in organic chemicals' in *Organic Chemicals in the Soil Environment* (Goring C. A. I. and Hamaker J. W., eds), Vol I and II, Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1972, pp. 49-143.
- (46) Deli J., and Warren G. F., 1971, 'Adsorption, desorption and leaching of diphenamid in soils'. *Weed Sci.* 19: pp. 67-69.
- (47) Chu-Huang Wu, Buehring N., Davinson J. M. and Santelmann, (1975), 'Napropamide Adsorption, desorption and Movement in soils'. *Weed Science*, Vol. 23, pp. 454-457.
- (48) Haues M. H. B., Stacey M., and Thompson J. M., (1968), 'Adsorption of s-triazine herbicides by soil organic preparations' in *Isotopes and Radiation in Soil Organic Studies*, p.75, International Atomic Energy Agency, Vienna.
- (49) Pionke H. B., and Deangelis R. J., (1980), 'Methods for distributing pesticide loss in field run-off between the solution and adsorbed phase', *CREAMS*, in *A Field Scale Model for Chemicals, Run-off and Erosion from Agricultural Management Systems*, Chapter 19, Vol. III: Supporting Documentation, USDA Conservation Research report.
- (50) ISO Standard Compendium Environment: Soil Quality — General aspects; chemical and physical methods of analysis; biological methods of analysis. First Edition (1994).
- (51) Scheffer F., and Schachtschabel, *Lehrbuch der Bodenkunde*, F. Enke Verlag, Stuttgart (1982), 11th edition.

- (52) Black, Evans D. D., White J. L., Ensminger L. E., and Clark F. E., eds. 'Methods of Soil Analysis', Vol 1 and 2, American Society of Agronomy, Madison, WI, 1982.
- (53) ISO/DIS 10381-1 Soil Quality — Sampling — Part 1: Guidance on the design of sampling programmes.
- (54) ISO/DIS 10381-2 Soil Quality — Sampling — Part 2: Guidance on sampling techniques.
- (55) ISO/DIS 10381-3 Soil Quality — Sampling — Part 3: Guidance on safety of sampling.
- (56) ISO/DIS 10381-4 Soil Quality — Sampling — Part 4: Guidance on the investigation of natural and cultivated soils.
- (57) ISO/DIS 10381-5 Soil Quality — Sampling — Part 5: Guidance on the investigation of soil contamination of urban and industrial sites.
- (58) ISO 10381-6, 1993: Soil Quality — Sampling — Part 6: Guidance on the collection, handling and storage of soil for the assessment of aerobic microbial processes in the laboratory.
- (59) Green R. E., and Yamane V. K., (1970), 'Precision in pesticide adsorption measurements'. *Soil Sci. Am. Proc.*, 34, pp. 353-354.
- (60) Grover R., and Hance R. J. (1970), 'Effect of ratio of soil to water on adsorption of linuron and atrazine'. *Soil Sci.*, pp. 109-138.
- (61) Boesten, J. J. T. I. 'Influence of soil/liquid ratio on the experimental error of sorption coefficients in pesticide/soil system'. *Pest. Sci.* 1990, 30, pp. 31-41.
- (62) Boesten, J. J. T. I. 'Influence of soil/liquid ratio on the experimental error of sorption coefficients in relation to OECD guideline 106'. Proceedings of 5th international workshop on environmental behaviour of pesticides and regulatory aspects, Brussels, 26-29 April 1994.
- (63) Bastide J., Cantier J. M., et Coste C., (1980), 'Comportement de substances herbicides dans le sol en fonction de leur structure chimique'. *Weed Res.* 21, pp. 227-231.
- (64) Brown D. S., and Flagg E. W., (1981), 'Empirical prediction of organic pollutants sorption in natural sediments'. *J. Environ. Qual.*, 10(3), pp. 382-386.
- (65) Chiou C. T., Porter P. E., and Schmedding D. W., (1983), 'Partition equilibria of non-ionic organic compounds between soil organic matter and water'. *Environ. Sci. Technol.*, 17(4), pp. 227-231.
- (66) Gerstl Z., and Mingelgrin U., (1984), 'Sorption of organic substances by soils and sediments'. *J. Environm. Sci. Health*, B19 (3), pp. 297-312.
- (67) Vowles P. D., and Mantoura R. F. C., (1987), 'Sediment-water partition coefficient and HPLC retention factors of aromatic hydrocarbons'. *Chemosphere*, 16(1), pp. 109-116.
- (68) Lyman W. J. , Reehl W. F. and Rosenblatt D. H. (1990). *Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Environmental Behaviour of Organic Compounds.* American Chemical Society, Washington DC.
- (69) Keniga E. E., and Goring, C. A. I. (1980). 'Relationship between water solubility, soil sorption, octanol-water partitioning and concentration of chemicals in the biota' in *Aquatic Toxicology* (eds J.G. Eaton, et al.), pp.78-115, ASTM STP 707, Philadelphia.
- (70) Chiou C. T., Peters L. J., and Freed V. H., (1979), 'A physical concept of soil-water equilibria for non-ionic organic compounds'. *Science*, Vol. 206, pp. 831-832.
- (71) Hassett J. J., Banwart W. I., Wood S. G., and Means J. C., (1981), 'Sorption of *p*-Naphthol: implications concerning the limits of hydrophobic sorption'. *Soil Sci. Soc. Am. J.* 45, pp. 38-42.
- (72) Karickhoff S. W., (1981), 'Semi-empirical estimation of sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments and soils'. *Chemosphere*, Vol. 10(8), pp. 833-846.
- (73) Moreale A., van Bladel R., (1981), 'Adsorption de 13 herbicides et insecticides par le sol. Relation solubilité-reactivité'. *Revue de l'Agric.*, 34 (4), pp. 319-322.
- (74) Müller M., Kördel W. (1996), 'Comparison of screening methods for the determination/estimation of adsorption coefficients on soil'. *Chemosphere*, 32(12), pp. 2493-2504.
- (75) Kördel W., Kotthoff G., Müller M. (1995), 'HPLC — screening method for the determination of the adsorption coefficient on soil — results of a ring test'. *Chemosphere* 30 (7), pp. 1373-1384.

- (76) Kördel W., Stutte J., Kotthoff G. (1993), 'HPLC — screening method for the determination of the adsorption coefficient on soil — comparison of different stationary phases'. *Chemosphere* 27 (12), pp. 2341-2352.
- (77) Hance, R. J., (1967), 'The Speed of Attainment of Sorption Equilibria in Some Systems Involving Herbicides'. *Weed Research*, Vol. 7, pp. 29-36.
- (78) Koskinen W. C., and Harper S. S., (1990), 'The retention processes: mechanisms' in *Pesticides in the Soil Environment: Processes, Impacts and Modelling* (ed. H. H. Cheng). *Soil Sci. Soc. Am. Book Series*, No. 2, Madison, Wisconsin.
- (79) Cohen S. Z., Creeger S. M., Carsel R. F., and Enfield C. G. (1984), 'Potential pesticide contamination of groundwater from agricultural uses', in *Treatment and Disposal of Pesticide Wastes*, pp. 297-325, ACS Symp. Ser. 259, American Chemical Society, Washington, DC.
- (80) Giles C. H., (1970), 'Interpretation and use of sorption isotherms' in *Sorption and Transport Processes in Soils*. S.C.I. Monograph No. 37, pp. 14-32.
- (81) Giles, C. H.; McEwan J. H.; Nakhwa, S.N. and Smith, D, (1960), 'Studies in adsorption: XI. A system of classification of solution adsorption isotherms and its use in the diagnosis of adsorption mechanisms and in measurements of pesticides surface areas of soils'. *J. Chem. Soc.*, pp. 3973-93.
- (82) Calvet R., Tercé M., and Arvien J. C., (1980), 'Adsorption des pesticides par les sols et leurs constituants: 3. Caractéristiques générales de l'adsorption'. *Ann. Agron.* 31: pp. 239-251.
- (83) Bedbur E., (1996), 'Anomalies in the Freundlich equation', *Proc. COST 66 Workshop, Pesticides in soil and the environment*, 13-15 May 1996, Stratford-upon-Avon, UK.
- (84) Guth, J. A., (1985), 'Adsorption/desorption', in *Joint International Symposium, Physicochemical Properties and their Role in Environmental Hazard Assessment*, July 1-3, Canterbury, UK.
- (85) Soil Texture Classification (US and FAO systems): *Weed Science*, 33, Suppl. 1 (1985) and *Soil Sci. Soc. Amer. Proc.* 26:305 (1962).

APPENDICE 1

Schema di sperimentazione



APPENDICE 2

INFLUENZA DELLA PRECISIONE DEL METODO ANALITICO E DEL CAMBIAMENTO DI CONCENTRAZIONE SULLA PRECISIONE DEI RISULTATI RELATIVI ALL'ADSORBIMENTO

La seguente tabella (84) mostra chiaramente che, quando la differenza fra la massa iniziale ($m_0 = 110 \mu\text{g}$) e la massa all'equilibrio ($m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq}) = 100 \mu\text{g}$) della sostanza sotto esame nella soluzione è assai piccola, un errore del 5 % nella misura della concentrazione all'equilibrio conduce a un errore del 50 % nel calcolo della sostanza adsorbita nel terreno ($m_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq})$) and of 52,4 % nel calcolo del K_d .

Quantità di terreno $m_{\text{soil}} = 10 \text{ g}$
 Volume di soluzione $V_0 = 100 \text{ cm}^3$

	$m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})$ (μg)	$C_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})$ ($\mu\text{g cm}^{-3}$)	R	$(m_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq}))^*$ (μg)	$C_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq})^*$ ($\mu\text{g g}^{-1}$)	R^\ddagger	K_d^*	R^\ddagger
$m_0 = 110 \mu\text{g}$ $C_0 = 1,100 \mu\text{g/cm}^3$	PER A = 9 %							
	100	1,000	valore vero	10	1,00	valore vero	1	
	101	1,010	1 %	9	0,90	10 %	0,891	10,9 %
	105	1,050	5 %	5	0,50	50 %	0,476	52,4 %
	109	1,090	9 %	1	0,10	90 %	0,092	90,8 %
$m_0 = 110 \mu\text{g}$ $C_0 = 1,100 \mu\text{g/cm}^3$	PER A = 55 %							
	50,0	0,500	valore vero	60,0	6,00	valore vero	12,00	
	50,5	0,505	1 %	59,5	5,95	0,8 %	11,78	1,8 %
	52,5	0,525	5 %	57,5	5,75	4,0 %	10,95	8,8 %
	55,0	0,550	10 %	55,0	5,50	8,3 %	10,00	16,7 %
$m_0 = 110 \mu\text{g}$ $C_0 = 1,100 \mu\text{g/cm}^3$	PER A = 99 %							
	1,100	0,011	valore vero	108,9	10,89	valore vero	990	
	1,111	0,01111	1 %	108,889	10,8889	0,01 %	980	1,0 %
	1,155	0,01155	5 %	108,845	10,8845	0,05 %	942	4,8 %
	1,21	0,0121	10 %	108,790	10,8790	0,10 %	899	9,2 %

Dove:

$$*m_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq}) = m_0 - m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq}), \quad C_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq}) = \frac{[C_0 - C_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})] V_0}{m_{\text{soil}}}, \quad K_d = \frac{m_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq}) V_0}{m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq}) m_{\text{soil}}}$$

$m_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq})$ = massa della sostanza sotto esame nella fase terreno all'equilibrio, μg

$m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})$ = massa della sostanza sotto esame nella fase acquosa all'equilibrio, μg

$C_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq})$ = contenuto della sostanza sotto esame nella fase terreno all'equilibrio, $\mu\text{g g}^{-1}$

$C_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})$ = concentrazione in massa della sostanza sotto esame nella fase acquosa all'equilibrio, $\mu\text{g cm}^{-3}$

R = errore analitico nella determinazione di $m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})$

R^\ddagger = errore calcolato dovuto all'errore analitico R.

APPENDICE 3

TECNICHE DI VALUTAZIONE PER K_d

1. Le tecniche di valutazione consentono di prevedere i valori di K_d basandosi, ad esempio, sulle correlazioni con i valori di P_{ow} (12) (39) (63-68), sui dati relativi alla solubilità in acqua (12) (19) (21) (39) (68-73), o su quelli relativi alla polarità ricavati applicando la HPLC in fase invertita (74-76). Come mostrato nelle tabelle 1 e 2, queste equazioni permettono di calcolare i valori di K_{oc} o di K_{om} , dai quali si ricava indirettamente il valore di K_d that are calculated from these equations and then, indirectly, the K_d attraverso le equazioni:

$$K_{oc} = K_d \cdot \frac{100}{\%OC} \text{ (cm}^3 \text{ g}^{-1}) \quad K_{om} = \frac{K_d}{1,724} \cdot \frac{100}{\%OC} \text{ (cm}^3 \text{ g}^{-1})$$

2. Queste correlazioni si fondano essenzialmente su due supposizioni: (1) la principale influenza sull'adsorbimento di una sostanza viene esercitata dalla sostanza organica contenuta nel terreno; (2) le interazioni che si manifestano hanno principalmente un carattere non polare. Di conseguenza, tali correlazioni: (1) non possono essere applicate alle sostanze polari, o possono esserlo soltanto in misura limitata; (2) non possono essere applicate nei casi in cui il contenuto in sostanza organica del terreno è molto basso (12). Inoltre, sebbene si siano trovate correlazioni soddisfacenti fra i valori di P_{ow} e l'adsorbimento (19), lo stesso non può dirsi per le relazioni fra la solubilità in acqua e la misura dell'adsorbimento (19) (21); gli studi effettuati fino ad oggi hanno dato esiti assai contraddittori.
3. Nelle tabelle 1 e 2 sono indicati rispettivamente alcuni esempi di correlazione fra il coefficiente di adsorbimento e il coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua, nonché alcuni dati relativi alla solubilità in acqua.

Tabella 1. Esempi di correlazione fra il coefficiente di distribuzione all'adsorbimento e il coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua [per ulteriori esempi cfr. (12) (68)]

Sostanza	Correlazioni	Autori
Uree sostituite	$\log K_{om} = 0,69 + 0,52 \log P_{ow}$	Briggs (1981) (39)
Chloroganici aromatici	$\log K_{oc} = -0,779 + 0,904 \log P_{ow}$	Chiou et al. (1983) (65)
Antiparassitari diversi	$\log K_{om} = 4,4 + 0,72 \log P_{ow}$	Gerstl e Mingelgrin (1984) (66)
Idrocarburi aromatici	$\log K_{oc} = -2,53 + 1,15 \log P_{ow}$	Vowles e Mantoura (1987) (67)

Tabella 2. Esempi di correlazione fra il coefficiente di distribuzione all'adsorbimento e la solubilità in acqua [per ulteriori esempi cfr. (68) (69)].

Sostanza	Correlazioni	Autori
Antiparassitari diversi	$\log K_{om} = 3,8 - 0,561 \log S_w$	Gerstl e Mingelgrin (1984) (66)
Sostanze alifatiche e aromatiche clorurate	$\log K_{om} = (4,040 \pm 0,038) - (0,557 \pm 0,012) \log S_w$	Chiou et al. (1979) (70)
α -naftolo	$\log K_{oc} = 4,273 - 0,686 \log S_w$	Hasset et al. (1981) (71)
Sostanze cicliche, alifatiche e aromatiche	$\log K_{oc} = -1,405 - 0,921 \log S_w - 0,00953 \text{ (mp-25)}$	Karickhoff (1981) (72)
Composti vari	$\log K_{om} = 2,75 - 0,45 \log S_w$	Moreale van Blade (1982) (73)

APPENDICE 4

CALCOLI PER LE DEFINIZIONE DELLE CONDIZIONI DI CENTRIFUGAZIONE

1. Il tempo di centrifugazione è dato dalla formula seguente, basata sul presupposto che le particelle siano sferiche e nella quale, per semplificare, tutti i parametri sono espressi in unità non appartenenti al SI (g, cm).

$$t = \frac{9}{2} \left[\frac{\eta}{\omega^2 r_p^2 (\rho_s - \rho_{aq})} \right] \ln(R_b/R_t) \quad (1)$$

dove:

ω = velocità angolare (=2 π rpm/60), rad s⁻¹

rpm = giri al minuto

η = viscosità della soluzione (g s⁻¹ cm⁻¹)

r_p = raggio delle particelle (cm)

ρ_s = densità del terreno (g cm⁻³)

ρ_{aq} = densità della soluzione (g cm⁻³)

R_t = distanza dal centro del rotore della centrifuga alla sommità della soluzione nella provetta da centrifuga (cm)

R_b = distanza dal centro del rotore della centrifuga al fondo della provetta da centrifuga, cm

R_b-R_t = lunghezza della miscela terreno/soluzione della provetta da centrifuga, cm.

In pratica, per assicurare la separazione completa si usa generalmente raddoppiare i tempi calcolati.

2. L'equazione 1 può essere ulteriormente semplificata ammettendo che la viscosità (η) e la densità (ρ_{aq}) della soluzione siano uguali alla viscosità e alla densità dell'acqua a 25 °C; ne deriva che $\eta = 8,95 \times 10^{-3}$ g s⁻¹ cm⁻¹ and $\rho_{aq} = 1,0$ g, cm⁻³.

Il tempo di centrifugazione si ricava quindi dall'equazione (2):

$$t = \frac{3,7}{(\text{rpm})^2 \cdot r_p^2 (\rho_s - 1)} \ln \frac{R_b}{R_t} \quad (2)$$

3. Dall'equazione 2 risulta chiaro che, per stabilire le condizioni di centrifugazione (tempo e velocità) da applicare per ottenere la separazione delle particelle di una data grandezza (nel nostro caso, quelle da 0,1 μm di raggio), i parametri importanti sono due: a) la densità del terreno; b) l'«altezza» (R_b-R_t) della miscela contenuta nella provetta da centrifuga, cioè la distanza che una particella di terreno deve percorrere dalla sommità della soluzione al fondo della provetta. Ovviamente, a parità del volume di contenuto, tale altezza dipenderà dal quadrato del raggio della provetta.
4. Nella figura 1 è rappresentato il modo di variare del tempo di centrifugazione (t) in funzione della velocità di centrifugazione (rpm), secondo le diverse densità del terreno (ρ_s) (Fig. 1a) e secondo la diversa altezza della miscela nelle provette (Fig. 1b). Dalla Fig. 1a risulta ovvia l'influenza della densità del terreno: ad esempio, per una centrifugazione classica a 3 000, il tempo di centrifugazione è di 240 min per una densità di 1,2 g cm³, ma scende a 50 min per una densità di 2,0 g cm³. Analogamente, dalla Figura 1b si vede che, per una centrifugazione classica a 3 000 rpm il tempo di centrifugazione è dell'ordine di 50 min. quando l'altezza della miscela è di 10 cm, ma scende a soli 7 min per un'altezza di 1 cm. È comunque importante trovare un compromesso ottimale fra le condizioni di centrifugazione, che richiedono la minor altezza possibile, e la facilità di manipolazione da parte dello sperimentatore al momento di separare le fasi dopo la centrifugazione.

5. Nello stabilire le condizioni sperimentali per la separazione delle fasi terreno/soluzione non va altresì trascurata la possibile esistenza di una terza «pseudofase», costituita dai colloidi. Le particelle colloidali, di diametro inferiore a $0,2 \mu\text{m}$, possono avere un effetto importante sull'intero meccanismo di adsorbimento di una data sostanza in una sospensione di terreno. Quando la centrifugazione viene eseguita al modo sopra descritto, i colloidi restano nella fase acquosa e vengono analizzati insieme a quest'ultima, e i dati relativi ai loro effetti vanno perduti.

Se il laboratorio che esegue l'analisi è dotato di strumenti per l'ultracentrifugazione o l'ultrafiltrazione, l'adsorbimento/desorbimento di una sostanza nel terreno può essere studiato più a fondo, per approfondire la maniera in cui la sostanza sotto esame viene adsorbita dai colloidi. In questo caso, per separare le tre fasi (terreno, colloidi, soluzione) si dovrebbe procedere a un'ultracentrifugazione a $60\,000 \text{ rpm}$ o un'ultrafiltrazione su filtri con pori da $100\,000$ dalton. La sostanza sotto esame va ricercata in tutte e tre le fasi, per ciò il protocollo di sperimentazione dovrebbe essere modificato di conseguenza.

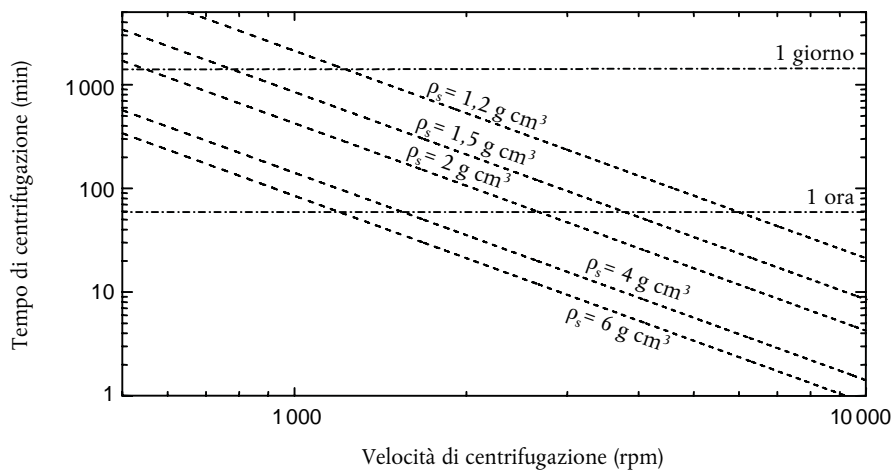


Fig. 1a. Variazione dei tempi di centrifugazione (t) in funzione della velocità di centrifugazione (rpm) per differenti densità (ρ_s). dei terreni $R_t = 10 \text{ cm}$, $R_b - R_t = 10 \text{ cm}$, $\eta = 8.95 \times 10^{-3} \text{ g s}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; $\rho_{\text{aq}} = 1,0 \text{ g cm}^{-3}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

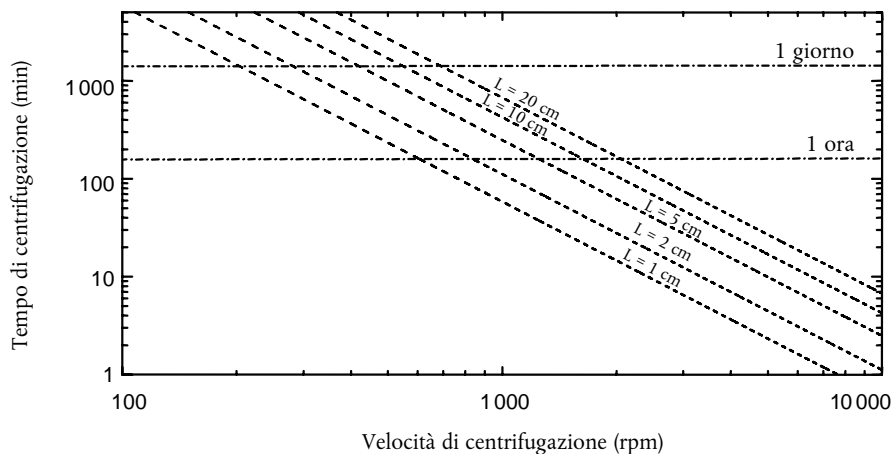
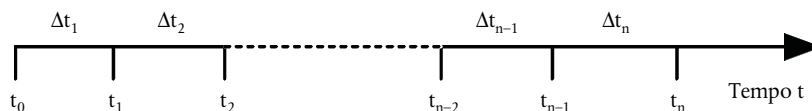


Fig. 1b. Variazione dei tempi di centrifugazione (t) in funzione della velocità di centrifugazione (rpm) per differenti altezze della miscela nella provetta ($R_b - R_t$) = L ; $R_t = 10 \text{ cm}$, $\eta = 8.95 \times 10^{-3} \text{ g s}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; $\rho_{\text{aq}} = 1,0 \text{ g cm}^{-3}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$; $\rho_s = 2,0 \text{ g cm}^{-3}$.

APPENDICE 5

CALCOLO DELL'ADSORBIMENTO A (%) E DEL DESORBIMENTO D (%)

Lo schema cronologico del procedimento è il seguente:



Per tutti i calcoli si parte dal presupposto che la sostanza sotto esame sia stabile e non rimanga significativamente adsorbita sulle pareti del recipiente.

ADSORBIMENTO A (A %)

a) Metodo in parallelo

La percentuale di adsorbimento è calcolata per ciascuna provetta (i) a ciascun attimo (t_i), secondo l'equazione:

$$A_{t_i} = \frac{m_s^{\text{ads}}(t_i) \cdot 100}{m_0} (\%) \quad (1) \quad (1)$$

I termini di quest'equazione possono essere calcolati come segue:

$$m_0 = C_0 \cdot V_0 (\mu\text{g}) \quad (2)$$

$$m_s^{\text{ads}}(t_i) = m_0 - C_{\text{aq}}^{\text{ads}}(t_i) \cdot V_0 (\mu\text{g}) \quad (3)$$

dove:

A_{t_i} = percentuale di adsorbimento (%) all'attimo t_i

$m_s^{\text{ads}}(t_i)$ = massa della sostanza sotto esame sul terreno all'attimo t_i in cui viene eseguita l'analisi (μg)

m_0 = massa della sostanza sotto esame nella provetta, all'inizio della prova (μg)

C_0 = concentrazione di massa iniziale della soluzione sotto esame a contatto col terreno ($\mu\text{g cm}^{-3}$)

$C_{\text{aq}}^{\text{ads}}(t_i)$ = concentrazione di massa della sostanza nella fase acquosa all'attimo t_i in cui l'analisi viene effettuata ($\mu\text{g cm}^{-3}$); questa concentrazione viene determinata analiticamente tenendo conto dei valori forniti dai «bianchi»

V_0 = volume iniziale della soluzione di prova a contatto col terreno (cm^3).

I valori della percentuale di adsorbimento A_{t_i} o $C_{\text{aq}}^{\text{ads}}(t_i)$ vengono riportati graficamente in funzione del tempo, e si determina il tempo dopo il quale viene raggiunto l'equilibrio di sorbimento. Esempi di questi grafici sono riportati rispettivamente nella fig. 1 e fig. 2.

(1) Equazione applicabile tanto al metodo diretto quanto al metodo indiretto. Tutte le altre equazioni sono applicabili esclusivamente al metodo indiretto.

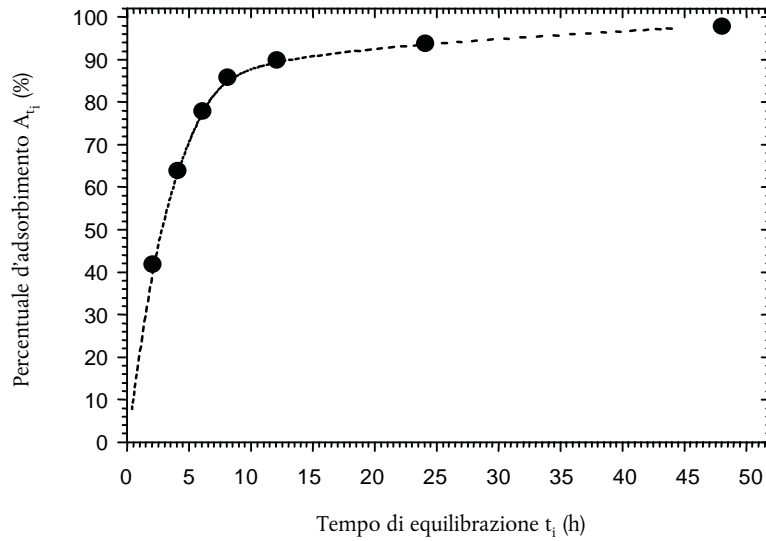
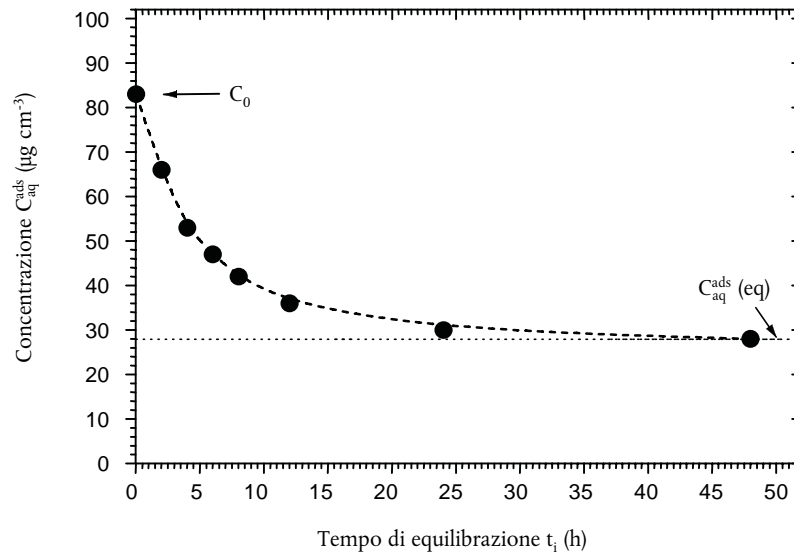


Fig. 1. Grafico di equilibrio all'adsorbimento

Fig. 2. Concentrazione di massa della sostanza sotto esame nella fase acquosa (C_{aq}) in funzione del tempo

b) Metodo in serie

Nelle equazioni che seguono si è tenuto conto del fatto che la procedura di adsorbimento viene eseguito attraverso misure della sostanza sotto esame su piccole aliquote della fase acquosa, eseguite a specifici intervalli di tempo.

— Durante ciascun intervallo di tempo, la quantità di sostanza adsorbita dal terreno si calcola come segue:

— per il primo intervallo di tempo $\Delta t_1 = t_1 - t_0$

$$m_s^{ads}(\Delta t_1) = m_0 - m_m^{ads}(t_1) \cdot \left(\frac{V_0}{V_a^A} \right) \quad (4)$$

— per il secondo intervallo di tempo $\Delta t_2 = t_2 - t_1$

$$m_s^{ads}(\Delta t_2) = m_m^{ads}(t_1) \cdot \left(\frac{V_0}{V_a^A} \right) - m_m^{ads}(t_2) \cdot \left(\frac{V_0 - V_a^A}{V_a^A} \right) \quad (5)$$

— per il terzo intervallo di tempo $\Delta t_3 = t_3 - t_2$

$$m_s^{\text{ads}}(\Delta t_3) = m_m^{\text{ads}}(t_2) \cdot \left(\frac{V_0 - v_a^A}{v_a^A} \right) - m_m^{\text{ads}}(t_3) \cdot \left(\frac{V_0 - 2 \cdot v_a^A}{v_a^A} \right) \quad (6)$$

— per l'ennesimo intervallo di tempo $\Delta t_n = t_n - t_{n-1}$

$$m_s^{\text{ads}}(\Delta t_n) = m_m^{\text{ads}}(t_{n-1}) \cdot \left(\frac{V_0 - (n-2) \cdot v_a^A}{v_a^A} \right) - m_m^{\text{ads}}(t_n) \cdot \left(\frac{V_0 - (n-1) \cdot v_a^A}{v_a^A} \right) \quad (7)$$

— La percentuale di adsorbimento ad ogni intervallo di tempo, $A_{\Delta t_i}$, si calcola con l'equazione seguente:

$$A_{\Delta t_i} = \frac{m_s^{\text{ads}}(\Delta t_i)}{m_0} \cdot 100 \quad (\%) \quad (8) \quad (1)$$

mentre la percentuale di adsorbimento (A_{t_i}) a un dato attimo t_i si ricava con l'equazione:

$$A_{t_i} = \frac{\sum_{j=\Delta t_1}^{\Delta t_i} m_s^{\text{ads}}(j)}{m_0} \cdot 100 \quad (\%) \quad (9) \quad (1)$$

Si riportano graficamente i valori dell'adsorbimento A_{t_i} o $A_{\Delta t_i}$ (secondo le necessità dello studio) in funzione del tempo, e si determina il tempo dopo il quale si raggiunge l'equilibrio di sorbimento.

— Al tempo di equilibrio t_{eq} :

— la massa della sostanza sotto esame adsorbita sul terreno è:

$$m_s^{\text{ads}}(\text{eq}) = \sum_{\Delta t_i=1}^n m_s^{\text{ads}}(\Delta t_i) \quad (10) \quad (1)$$

— la massa della sostanza sotto esame nella soluzione è:

$$m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq}) = m_0 - \sum_{\Delta t_i=1}^n m_s^{\text{ads}}(\Delta t_i) \quad (11) \quad (1)$$

— la percentuale di adsorbimento all'equilibrio è:

$$A_{\text{eq}} = \frac{m_s^{\text{ads}}(\text{eq})}{m_0} \cdot 100 \quad (\%) \quad (12) \quad (1)$$

I parametri sopra impiegati sono definiti come segue:

$m_s^{\text{ads}}(\Delta t_1), m_s^{\text{ads}}(\Delta t_2), \dots, m_s^{\text{ads}}(\Delta t_n)$ = massa di sostanza adsorbita sul terreno, rispettivamente durante gli intervalli di tempo $\Delta t_1, \Delta t_2, \dots, \Delta t_n$ (μg)

$m_m^{\text{ads}}(t_1), m_m^{\text{ads}}(t_2), \dots, m_m^{\text{ads}}(t_n)$ = massa della sostanza misurata in un'aliquota v_a^A , rispettivamente agli attimi t_1, t_2, \dots, t_n (μg)

$m_s^{\text{ads}}(\text{eq})$ = massa della sostanza adsorbita sul terreno all'equilibrio di adsorbimento (μg)

$m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})$ = massa della sostanza nella soluzione all'equilibrio di adsorbimento (μg)

v_a^A = volume dell'aliquota nella quale viene misurata la sostanza in esame (cm^3)

$A_{\Delta t_i}$ = percentuale di adsorbimento corrispondente all'intervallo di tempo Δt_i (%)

A_{eq} = percentuale di adsorbimento all'equilibrio (%).

(1) Equazione applicabili tanto al metodo diretto quanto al metodo indiretto. Tutte le altre equazioni sono applicabili esclusivamente al metodo indiretto.

DESORBIMENTO D (%)

Quale tempo iniziale t_0 dell'esperimento di cinetica del desorbimento si considera il momento in cui il massimo volume recuperato della soluzione della sostanza sotto esame (dopo che è stato raggiunto l'equilibrio di adsorbimento) è sostituito da un uguale volume di soluzione di CaCl_2 M.

a) Metodo in parallelo

All'attimo t_i , si misura la massa della sostanza sotto esame nella fase acquosa prelevata dalla provetta i (V_r^i), e si calcola la massa desorbita con l'equazione:

$$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(t_i) = m_m^{\text{des}}(t_i) \cdot \left(\frac{V_0}{V_r^i} \right) - m_{\text{aq}}^{\text{A}} \quad (13)$$

All'equilibrio di desorbimento è $t_i = t_{\text{eq}}$, e pertanto è $m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(t_i) = m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})$.

La massa della sostanza sotto esame desorbita durante l'intervallo di tempo (Δt_i) è data dall'equazione:

$$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_i) = m_{\text{aq}}^{\text{des}}(t_i) - \sum_{j=1}^{i-1} m_{\text{aq}}^{\text{des}}(j) \quad (14)$$

La percentuale di desorbimento si calcola:

— all'attimo t_i , con l'equazione:

$$D_{t_i} = \frac{m_{\text{aq}}^{\text{des}}(t_i)}{m_s^{\text{ads}}(\text{eq})} \cdot 100 \text{ (\%)} \quad (15)$$

— durante l'intervallo di tempo (Δt_i), con l'equazione:

$$D_{\Delta t_i} = \frac{m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_i)}{m_s^{\text{ads}}(\text{eq})} \cdot 100 \text{ (\%)} \quad (16)$$

dove:

D_{t_i} = percentuale di desorbimento all'attimo t_i (%)

$D_{\Delta t_i}$ = percentuale di desorbimento corrispondente all'intervallo di tempo Δt_i (%)

$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(t_i)$ = massa della sostanza sotto esame desorbita all'attimo t_i , (μg)

$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_i)$ = massa della sostanza sotto esame desorbita durante l'intervallo di tempo Δt_i (μg)

$m_m^{\text{des}}(t_i)$ = massa della sostanza sotto esame misurata analiticamente all'attimo t_i nel volume V_r^i di soluzione prelevata per l'analisi (μg)

m_{aq}^{A} = massa della sostanza sotto esame rimasta all'equilibrio di adsorbimento per effetto dell'incompleta sostituzione del volume (μg)

$$m_{\text{aq}}^{\text{A}} = m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq}) \cdot \left(\frac{V_0 - V_R}{V_0} \right) \quad (17)$$

$m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})$ = massa della sostanza sotto esame nella soluzione all'equilibrio ed adsorbimento (μg)

V_R = volume del surnatante eliminato dal tubo dopo che è stato raggiunto l'equilibrio di adsorbimento in sostituzione dello stesso volume di soluzione 0,01 M CaCl_2 (cm^3)

V_r^i = volume della soluzione prelevata dalla provetta (i) per la misura della sostanza sotto esame, nell'esperimento di cinetica di desorbimento (cm^3).

Si riportano graficamente i valori del desorbimento D_i o $D_{\Delta t_i}$ (secondo le necessità dello studio) in funzione del tempo, e si determina il tempo dopo il quale si raggiunge l'equilibrio di desorbimento.

b) *Metodo in serie*

Le seguenti equazioni tengono conto del fatto che il precedente processo di adsorbimento era stato effettuato misurando la sostanza sotto esame in piccole aliquote (v_a^A) della fase acquosa (cfr. punto 14.9., «1.9. Esecuzione dell'esperimento», metodo in serie). Si ammette quanto segue: a) il volume del surnatante allontanato dal tubo dopo l'esperimento sulla cinetica di adsorbimento è sostituito dallo stesso volume (V_R) di soluzione 0,01 M di CaCl_2 ; b) il volume totale di fase acquosa a contatto col terreno (V_T) durante l'esperimento di cinetica di desorbimento rimane costante ed è espresso dall'equazione:

$$V_T = V_0 - \sum_{i=1}^n v_a^A(i) \quad (18)$$

All'attimo t_i :

- si misura la massa della sostanza sotto esame in una piccola aliquota (v_a^D), e si calcola la massa desorbita con l'equazione:

$$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(t_i) = m_{\text{m}}^{\text{des}}(t_i) \cdot \left(\frac{V_T}{v_a^D} \right) - m_{\text{aq}}^A \cdot \left(\frac{(V_T - (i-1) \cdot v_a^D)}{V_T} \right) \quad (19)$$

- all'equilibrio di desorbimento è $t_i = t_{\text{eq}}$ e pertanto è $m_{\text{aq}}^{\text{des}}(t_i) = m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\text{eq})$

- si calcola la percentuale di desorbimento D_i con la seguente equazione:

$$D_i = \frac{m_{\text{aq}}^{\text{des}}(t_i)}{m_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq})} \cdot 100 (\%) \quad (20)$$

Per l'intervallo di tempo (Δt):

la quantità di sostanza desorbita durante ciascun intervallo di tempo si calcola come segue:

- per il primo intervallo di tempo, $\Delta t_1 = t_1 - t_0$

$$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_1) = m_{\text{m}}^{\text{des}}(t_1) \cdot \left(\frac{V_T}{v_a^D} \right) - m_{\text{aq}}^A \quad \text{and} \quad m_{\text{s}}^{\text{des}}(t_1) = m_{\text{s}}^{\text{aq}}(\text{eq}) - m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_1) \quad (21)$$

- per il secondo intervallo di tempo, $\Delta t_2 = t_2 - t_1$

$$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_2) = m_{\text{m}}^{\text{des}}(t_2) \cdot \left(\frac{V_T}{v_a^D} \right) - m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_1) \cdot \left(\frac{(V_T - v_a^D)}{V_T} \right) - m_{\text{aq}}^A \cdot \left(\frac{(V_T - v_a^D)}{V_T} \right) \quad \text{and}$$

$$m_{\text{s}}^{\text{des}}(t_2) = m_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq}) - [m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_1) + m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_2)] \quad (22)$$

- per l'ennesimo intervallo di tempo, $\Delta t_n = t_n - t_{n-1}$

$$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_n) = \left[m_{\text{m}}^{\text{des}}(t_n) \cdot \left(\frac{V_T}{v_a^D} \right) - m_{\text{aq}}^A \cdot \left(\frac{(V_T - (n-1) \cdot v_a^D)}{V_T} \right) - \sum_{i=1, n \neq 1}^{n-1} \left(\frac{(V_T - (n-i) \cdot v_a^D)}{V_T} \cdot m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_i) \right) \right] \quad \text{and}$$

$$m_{\text{s}}^{\text{des}}(t_n) = m_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq}) - \sum_{i=1, n \neq 1}^n m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_i) \quad (23)$$

In conclusione, la percentuale $D_{\Delta t_i}$ di desorbimento per ciascun intervallo di tempo si calcola con l'equazione

$$D_{\Delta t_i} = \frac{m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_i)}{m_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq})} \cdot 100 \quad (\%) \quad (24)$$

dove la percentuale di desorbimento D_{t_i} all'attimo t_i è data dall'equazione:

$$D_{t_i} = \frac{\sum_{j=\Delta t_1}^{\Delta t_i} m_{\text{aq}}^{\text{des}}(j)}{m_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq})} \cdot 100 = \frac{m_{\text{aq}}^{\text{des}}(t_i)}{m_{\text{s}}^{\text{ads}}(\text{eq})} \cdot 100 \quad (\%) \quad (25)$$

dove i parametri sopra impiegati sono definiti come segue:

$m_{\text{s}}^{\text{des}}(\Delta t_1), m_{\text{s}}^{\text{des}}(\Delta t_2), \dots, m_{\text{s}}^{\text{des}}(\Delta t_n)$ = massa della sostanza che rimane rispettivamente adsorbita sul terreno dopo gli intervalli di tempo $\Delta t_1, \Delta t_2, \dots, \Delta t_n$ (μg)

$m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_1), m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_2), \dots, m_{\text{aq}}^{\text{des}}(\Delta t_n)$ = massa della sostanza di prova rispettivamente desorbita durante gli intervalli di tempo $\Delta t_1, \Delta t_2, \dots, \Delta t_n$ (μg)

$m_{\text{m}}^{\text{des}}(t_1), m_{\text{m}}^{\text{des}}(t_2), \dots, m_{\text{m}}^{\text{des}}(t_n)$ = massa della sostanza rispettivamente misurata in un'aliquota v_a^{D} ai momenti t_1, t_2, \dots, t_n (μg)

V_{T} = volume totale della fase acquosa a contatto col terreno durante l'esperimento di cinetica di desorbimento effettuato col metodo in serie (cm^3)

m_{aq}^{A} = massa della sostanza sotto esame rimasta dopo l'equilibrio di adsorbimento per effetto della sostituzione incompleta del volume, (μg)

$$m_{\text{aq}}^{\text{A}} = \left(\frac{\left(V_0 - \sum_{i=1}^n v_a^{\text{A}}(i) \right) - V_{\text{R}}}{\left(V_0 - \sum_{i=1}^n v_a^{\text{A}}(i) \right)} \right) \cdot m_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq}) \quad (26)$$

V_{R} = volume del surnatante allontanato dalla provetta dopo il raggiungimento dell'equilibrio di adsorbimento e sostituita dallo stesso volume di soluzione 0,01 M di CaCl_2 (cm^3)

v_a^{D} = volume dell'aliquota prelevata a fini analitici dalla provetta i), durante l'esperimento di cinetica di desorbimento effettuato col metodo in serie (cm^3)

$$v_a^{\text{D}} \leq 0,02 \cdot V_{\text{T}} \quad (27)$$

APPENDICE 6

ADSORBIMENTO-DESORBIMENTO NEI SUOLI: FORMULARI DI PRESENTAZIONE DEI RISULTATI

Sostanza esaminata:

Suolo esaminato:

Contenuto in sostanza secca del suolo (105 °C, 12 h): %

Temperatura: °C

Idoneità del metodo analitico

Suolo pesato	g	
Suolo: massa secca	g	
Volume di soluzione CaCl ₂	cm ³	
Concentrazione nominale soluzione finale	µg cm ⁻³	
Concentrazione analitica soluzione finale	µg cm ⁻³	

Principio del metodo analitico impiegato:

Taratura del metodo analitico:

Sostanza esaminata:

Suolo esaminato:

Contenuto in sostanza secca del suolo (105 °C, 12 h): %

Temperatura: °C

Metodologia analitica seguita: Indiretta In parallelo In serie
 Diretta

Prova di adsorbimento: campioni esaminati

	Simbolo	Unitè	Tempo di		Tempo di		Tempo di		Tempo di	
			equilibrato	equilibrato	equilibrato	equilibrato	equilibrato	equilibrato		
N. della provetta										
Suolo pesato	—	g								
Suolo: massa secca	m_{soil}	g								
Volume d'acqua nel suolo pesato (calcolato)	V_{WS}	cm^3								
Volume di soluzione 0,01 M $CaCl_2$ per equilibrare il suolo		cm^3								
Volume della soluzione di riserva		cm^3								
Volume totale della fase acquosa a contatto col suolo	V_0	cm^3								
Concentrazione iniziale della soluzione di prova	C_0	$\mu g\ cm^{-3}$								
Massa della sostanza in esame all'inizio della prova	m_0	μg								

Dopo agitazione e centrifugazione**Metodo indiretto****Metodo parallelo**

	$C_{aq}^{ads}(t_i)$	$\mu g\ cm^{-3}$								
Concentrazione sostanza in esame fase acquosa (compresa correzione del bianco)										

Metodo in serie

	$m_{aq}^{ads}(t_i)$	μg								
Massa di sostanza in esame misurata nell'aliquota V_a^A										

Metodo diretto

	$m_s^{ads}(t_i)$	μg								
Massa della sostanza in esame adsorbita nel suolo										

Concentrazione dell'adsorbimento

Adsorbimento	A_{t_i}	%								
	$A_{\Delta t_i}$	%								
Media										
Adsorbimento coefficient	K_d	$cm^3\ g^{-1}$								
Media										
Adsorbimento	K_{oc}	$cm^3\ g^{-1}$								
Media										

Sostanza esaminata:

Suolo esaminato:

Contenuto in sostanza secca del suolo (105 °C, 12 h): %

Temperatura: °C

Prova di adsorbimento: bianchi e controllo

	Simbolo	Unità	Bianco		Bianco		Controllo	
Provetta N.								
Suoli pesati		g					0	0
Quantità d'acqua nel suolo pesato (calcolata)		cm ³					—	—
Volume di soluzione 0,01 M CaCl ₂ aggiunta		cm ³						
Volume della soluzione di riserva della sostanza in esame aggiunta		cm ³	0	0				
Volume totale della fase acquosa (calcolata)		cm ³					—	—
Concentrazione iniziale della sostanza in esame della fase acquosa		µg cm ⁻³						

Dopo agitazione e centrifugazione

Concentrazione nella fase acquosa		µg cm ⁻³						
-----------------------------------	--	---------------------	--	--	--	--	--	--

Osservazione: aggiungere colonne se necessario.

Sostanza esaminata:

Suolo esaminato:

Contenuto in sostanza secca del suolo (105 °C, 12 h): %

Temperatura: °C

Bilancio di massa

	Simbolo	Unità				
Provetta n.						
Suolo pesato	—	g				
Suolo: massa secca	m_{soil}	g				
Volume d'acqua nel suolo pesato (calcolato)	V_{WS}	ml				
Volume di soluzione 0,01 M CaCl_2 per equilibrare il suolo		ml				
Volume della soluzione di riserva		cm^3				
Volume totale della fase acquosa a contatto col suolo	V_0	cm^3				
Concentrazione iniziale della soluzione in esame	C_0	$\mu\text{g cm}^{-3}$				
Tempo di equilibratura	—	h				

Dopo agitazione e centrifugazione

Concentrazione della sostanza in esame. Fase acquosa all'equilibrio di adsorbimento, compresa la correzione per il bianco	$C_{\text{aq}}^{\text{ads}}(\text{eq})$	$\mu\text{g cm}^{-3}$				
Tempo di equalizzazione	t_{eq}	h				

1ª diluizione con solvente

Volume eliminato di fase acquosa	V_{rec}	cm^3				
Volume aggiunto di solvente	ΔV	cm^3				

1ª estrazione col solvente

Segnale analizzato nel solvente	S_{E1}	var.				
Concentrazione della sostanza in esame nel solvente	C_{E1}	$\mu\text{g cm}^{-3}$				
Massa della sostanza estratta dal suolo e dalle pareti del recipiente	m_{E1}	μg				

2ª diluizione col solvente

Volume di solvente eliminato	ΔV_s	cm^3				
Volume di solvente aggiunto	$\Delta V'$	cm^3				

2ª estrazione col solvente

Segnale analizzato nella fase solvente	S_{E2}	var.				
Concentrazione della sostanza in esame nel solvente	C_{E2}	$\mu\text{g cm}^{-3}$				
Massa della sostanza estratta dal suolo e dalle pareti del recipiente	m_{E2}	μg				
Massa totale della sostanza in esame estratta in due fasi	m_{E}	μg				
Bilancio di massa	MB	%				

Sostanza esaminata:

Suolo esaminato:

Contenuto in sostanza secca del suolo (105 °C, 12 h): %

Temperatura: °C

Isoterme di adsorbimento

	Simbolo	Unità								
Provetta n.										
Suolo pesato	—	g								
Suolo: massa secca	E	g								
Volume dell'acqua nel suolo pesato (calcolato)	V_{WS}	cm ³								
Volume di soluzione di 0,01 CaCl ₂ M necessaria per equilibrare il suolo		cm ³								
Volume di soluzione di riserva aggiunto		cm ³								
Volume totale di fase acquosa a contatto col suolo (calcolato)	V_0	cm ³								
Soluzione della concentrazione	C_0	µg cm ⁻³								
Tempo di equilibrio	—	h								

Dopo agitazione e centrifugazione

Concentrazione della sostanza nella fase acquosa, compresa la correzione per il bianco	$C_{aq}^{ads} (eq)$	µg cm ⁻³								
Temperatura		°C								
Massa adsorbita per unità di suolo	$C_s^{ads} (eq)$	µg g ⁻¹								

Analisi di regressione:

valore di K_f^{ads} :

valore di l/n :

coefficiente di regressione r^2 :

Sostanza esaminata:

Suolo esaminato:

Contenuto in sostanza secca del suolo (105 °C, 12 h): %

Temperatura: °C

Metodologia analitica seguita: Indiretta Parallelo In serie **Prova di desorbimento**

		Simbolo	Unità	Intervallo di tempo	Intervallo di tempo	Intervallo di tempo	Intervallo di tempo
N. della provetta proveniente dallo stadio di adsorbimento							
Massa della sostanza adsorbita sul suolo all'equilibrio di adsorbimento		m_s^{ads} (eq)	µg				
Volume di fase acquosa eliminato e sostituito da 0,01 M CaCl ₂		V_R	cm ³				
Volume totale di fase acquosa a contatto col suolo	PM SM	V_0 V_T	cm ³ cm ³				
Massa della sostanza in esame rimasta dopo l'equilibrio di adsorbimento per effetto della sostituzione incompleta del volume		m_{aq}^A	µg				

Cinetica di desorbimento

Massa misurata di sostanza desorbita dal suolo al momento t_i		$m_m^{des}(t_i)$	µg				
Volume della soluzione prelevata dalla provetta (i) per la misura della sostanza in esame	PM	V_r^i	cm ³				
	SM	V_a^D	cm ³				
Massa della sostanza desorbita dal suolo al momento t_i (calcolata)		$m_{aq}^{des}(t_i)$	µg				
Massa della sostanza desorbita dal suolo durante l'intervallo di tempo Δt_i (calcolata)		$m_{aq}^{des}(\Delta t_i)$	µg				

Percentuale di desorbimento

Desorbimento al tempo t_i	D_{t_i}	%				
Desorbimento nell'intervallo di tempo di Δt_i	$D_{\Delta t_i}$	%				
Coefficiente di desorbimento apparente	K_{des}					

PM: Metodo in parallelo.

SM: Metodo in serie.

C.19. STIMA DEL COEFFICIENTE DI ADSORBIMENTO (k_{oc}) SUL TERRENO E SUI FANGHI DI ACQUE DA SCARICO MEDIANTE CROMATOGRAFIA LIQUIDA AD ALTA PRESTAZIONE (HPLC)

1. METODO

Il metodo qui descritto corrisponde al TG121 (2000) dell'OCSE.

1.1. INTRODUCTION

Le caratteristiche di adsorbimento delle sostanze presenti nei terreni o nei fanghi di acque da scarico possono essere descritte con parametri determinati per via sperimentale tramite il metodo di prova C 18. Un parametro importante è il coefficiente di adsorbimento, definito come il rapporto tra la concentrazione di una sostanza nel suolo/fango e la concentrazione della sostanza stessa nella fase acquosa all'equilibrio di adsorbimento. Il coefficiente di adsorbimento K_{oc} normalizzato al contenuto di carbonio organico del terreno è un buon indicatore della capacità a formare legami di una sostanza chimica alla componente organica del suolo e dei fanghi di acque da scarico e permette di fare confronti tra diverse sostanze chimiche. Questo parametro può essere stimato mediante correlazioni con la solubilità in acqua e con il coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7).

Il metodo sperimentale descritto in questo test consente di stimare il coefficiente di adsorbimento K_{oc} nel suolo e nei fanghi di acque da scarico mediante cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) (8). L'affidabilità dei valori stimati con questo metodo è superiore a quella ottenuta tramite QSAR (relazione quantitativa struttura-attività) (9). Trattandosi di un metodo di stima, non può sostituire completamente gli esperimenti di equilibrio in batch usati nel metodo di prova 18. Tuttavia, stimare il valore K_{oc} può essere utile nella scelta dei parametri più appropriati per gli studi di adsorbimento-desorbimento secondo il metodo di prova C.18 e a tal fine si calcola il valore K_d (coefficiente di distribuzione) o K_f (coefficiente di adsorbimento di Freundlich) in base all'equazione 3 (cfr. punto 1.2).

1.2. DEFINIZIONI

K_d : si definisce coefficiente di distribuzione il rapporto tra le concentrazioni all'equilibrio C di una sostanza in esame disciolta in un sistema a due fasi composto da un mezzo adsorbente (terreno o fanghi di acque da scarico) e una fase acquosa; è un valore adimensionale quando le concentrazioni in entrambe le fasi sono espresse in termini di peso/peso. Se la concentrazione nella fase acquosa è indicata in termini di peso/volume, il valore sarà espresso in unità $ml \cdot g^{-1}$. Il valore di K_d può variare in base alle proprietà di adsorbimento e col variare della concentrazione.

$$K_d = \frac{C_{suolo}}{C_{aq}} \text{ or } \frac{C_{fango}}{C_{aq}} \quad (1)$$

dove:

C_{suolo} = concentrazione della sostanza in esame nel terreno all'equilibrio ($\mu g \cdot g^{-1}$)

C_{fango} = concentrazione della sostanza in esame nel fango all'equilibrio ($\mu g \cdot g^{-1}$)

C_{aq} = concentrazione della sostanza in esame nella fase acquosa all'equilibrio ($\mu g \cdot g^{-1}$, $\mu g \cdot ml^{-1}$).

K_f : il coefficiente di adsorbimento di Freundlich è definito come la concentrazione della sostanza in esame nel suolo o nei fanghi di acque da scarico (x/m) quando la concentrazione all'equilibrio nella fase acquosa C_{aq} è uguale a uno; le unità si riferiscono a $\mu g \cdot g^{-1}$ di sostanza adsorbente. Il valore può variare in base alle proprietà adsorbenti.

$$\log \frac{x}{m} = \log K_f + \frac{1}{n} \cdot \log C_{aq} \quad (2)$$

dove:

x/m = quantità (in μg) di sostanza in esame x adsorbita a contatto con una quantità (in g) di sostanza adsorbente m all'equilibrio

$1/n$ = pendenza dell'isoterma di adsorbimento di Freundlich

C_{aq} = concentrazione della sostanza in esame nella fase acquosa all'equilibrio ($\mu g \cdot ml^{-1}$)

At $C_{aq} = 1$; $\log K_f = \log \frac{x}{m}$

K_{oc} : il coefficiente di distribuzione (K_d) o il coefficiente di adsorbimento di Freundlich (K_f) normalizzati al contenuto di carbonio organico (f_{oc}) della sostanza adsorbente; specialmente per le sostanze chimiche non ionizzate fornisce un'indicazione approssimativa dell'entità di adsorbimento tra una sostanza e il mezzo adsorbente e consente di effettuare confronti tra diverse sostanze chimiche. A seconda delle dimensioni di K_d e K_f , K_{oc} può essere un valore adimensionale o essere espresso in $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ di sostanza organica.

$$K_{oc} = \frac{K_d}{f_{oc}} \text{ (valore adimensionale o } \text{ml} \cdot \text{g}^{-1}\text{)} \text{ o } \frac{K_f}{f_{oc}} (\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}) \quad (3)$$

La relazione tra K_{oc} e K_d non è sempre lineare, pertanto i valori di K_{oc} possono variare da terreno a terreno, anche se la loro variabilità è notevolmente minore rispetto i valori di K_d o di K_f .

Il coefficiente di adsorbimento (K_{oc}) viene ricavato dal fattore di capacità (k') usando un diagramma di taratura $\log k' / \log K_{oc}$ dei composti di riferimento selezionati.

$$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0} \quad (4)$$

dove:

t_R : tempo di ritenzione in HPLC del test e della sostanza di riferimento (minuti)

t_0 : tempo morto in HPLC (minuti) (cfr. punto 1.8.2).

P_{ow} : il coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua è definito come il rapporto tra le concentrazioni di una sostanza disciolta in n-ottanolo e quella disciolta in acqua; si tratta di un valore adimensionale

$$P_{ow} = \frac{C_{\text{ottanolo}}}{C_{\text{aq}}} (= K_{ow}) \quad (5)$$

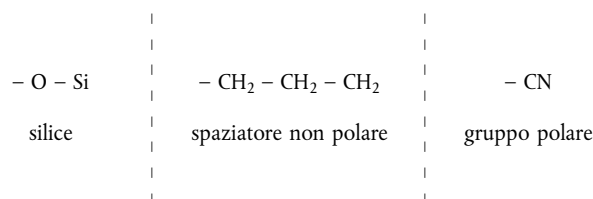
1.3. SOSTANZE DI RIFERIMENTO

Prima di applicare il metodo è opportuno conoscere la formula di struttura, la purezza e la costante di dissociazione (se la sostanza è ionizzabile). Sono utili anche informazioni sulla solubilità in acqua e in solventi organici, sul coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua e sulle caratteristiche di idrolisi.

Per stabilire una correlazione tra i tempi di ritenzione in HPLC che riguardano la sostanza in esame con il suo coefficiente di adsorbimento K_{oc} occorre costruire un grafico di taratura $\log K_{oc} / \log k'$ che comprenda almeno sei punti di riferimento, di cui almeno uno al di sopra e uno al di sotto del valore previsto per la sostanza in esame. L'accuratezza del metodo può essere migliorata in modo significativo utilizzando sostanze di riferimento che presentino affinità strutturali con la sostanza in esame. Se tali dati non sono disponibili, la selezione delle sostanze di taratura è affidata al giudizio dell'operatore. In tal caso è consigliabile scegliere una serie più generale di sostanze strutturalmente eterogenee. Le sostanze e i valori di K_{oc} che possono essere utilizzati per i fanghi di acque da scarico e per il terreno sono elencati, rispettivamente, nella tabella 1 e nella tabella 3 dell'appendice. La scelta di altre sostanze di riferimento va motivata.

1.4. PRINCIPIO DEL METODO UTILIZZATO

L'HPLC viene eseguita con colonne analitiche impaccate con una fase solida commerciale di cianopropile contenente gruppi lipofili e polari. Si utilizza inoltre una fase stazionaria moderatamente polare su una matrice di silice:



Il principio del metodo è analogo al metodo di prova A.8 (coefficiente di ripartizione, metodo per HPLC). Durante il passaggio nella colonna insieme alla fase mobile la sostanza in esame interagisce con la fase stazionaria. La ripartizione tra la fase mobile e la fase stazionaria provoca un rallentamento della sostanza in esame. La doppia composizione della fase stazionaria, che ha gruppi polari e non polari, consente l'interazione tra i gruppi polari e non polari di una molecola in maniera analoga a quanto avviene per le sostanze organiche nelle matrici di terreno o di fango. Ciò permette di stabilire una relazione tra il tempo di ritenzione in colonna ed il coefficiente di adsorbimento sulla sostanza organica.

Il pH influenza in maniera significativa le caratteristiche di adsorbimento, specie per le sostanze polari. Nei terreni agricoli o nei collettori degli impianti di trattamento dei fanghi di acque da scarico il pH varia normalmente tra 5,5 e 7,5. Per le sostanze ionizzabili, nei casi in cui almeno il 10 % del composto in esame verrà dissociato nel range di pH compreso tra 5,5 e 7,5, occorre eseguire due test, uno sulla forma ionizzata e l'altro sulla forma non ionizzata, utilizzando soluzioni tampone adeguate.

Poiché la relazione tra il tempo di ritenzione nella colonna per HPLC e il coefficiente di adsorbimento è il solo criterio impiegato per la stima, non è necessario ricorrere a metodi analitici quantitativi, ma basta solo la determinazione del tempo di ritenzione. Avendo a disposizione un gruppo adeguato di sostanze di riferimento e potendo applicare condizioni sperimentali standard, il metodo offre una tecnica rapida ed efficiente per stimare il coefficiente di adsorbimento K_{oc} .

1.5. APPLICABILITÀ DEL TEST

Il metodo per HPLC è applicabile a sostanze chimiche (marcate o non marcate) per cui è disponibile un sistema di rilevazione adeguato (ad esempio spettrofotometro o rivelatore di radioattività) e che siano sufficientemente stabili per tutta la durata dell'esperimento. Può rivelarsi particolarmente utile per sostanze chimiche difficili da studiare con altri sistemi sperimentali (ad esempio sostanze volatili, sostanze non solubili in acqua ad una concentrazione analiticamente misurabile, sostanze con elevata affinità verso la superficie dei sistemi di incubazione). Il metodo è applicabile a miscele che danno bande di eluizione non risolte. In tal caso è opportuno determinare il limite superiore e inferiore del valore $\log K_{oc}$ dei composti della miscela di prova.

Le impurezze possono talvolta interferire con l'interpretazione dei risultati HPLC, ma ciò non ha rilievo particolare purché la sostanza in esame possa essere chiaramente identificata e separata dalle impurezze.

Il metodo è convalidato per le sostanze elencate nella tabella 1 dell'appendice ed è stato anche applicato ad una serie di sostanze delle seguenti classi chimiche:

- ammine aromatiche (ad esempio trifluralin, 4-cloroanilina, 3,5-dinitroanilina, 4-metilanelina, N-metilanelina, 1-naftilammina),
- esteri degli acidi carbossilici aromatici (ad esempio estere metilico dell'acido benzoico, estere etilico dell'acido 3,5-dinitrobenzoico),
- idrocarburi aromatici (ad esempio toluene, xilene, etilbenzene, nitrobenzene),
- esteri dell'acido arilossifenossipropionico (ad esempio diclofop-metile, fenoxaprop-etile, fenoxaprop-P-etile),
- fungicidi a base di benzimidazolo e imidazolo (ad esempio carbendazim, fuberidazole, triazoxide),
- ammidi degli acidi carbossilici (ad esempio 2-clorobenzammide, N,N-dimetilbenzammide, 3,5-dinitrobenzammide, N-metilbenzammide, 2-nitrobenzammide, 3-nitrobenzammide),
- idrocarburi clorurati (ad esempio endosulfan, DDT, esaclorobenzene, quintozene, 1,2,3-triclorobenzene),
- insetticidi organofosforati (ad esempio azinfos-metile, disulfoton, fenamifos, isofenfos, pirazofos, sulprofos, triazofos),
- fenoli (ad esempio fenolo, 2-nitrofenolo, 4-nitrofenolo, pentaclorofenolo, 2,4,6-triclorofenolo, 1-naftolo),
- derivati della fenilurea (ad esempio isoproturon, monolinuron, pencicuron),
- coloranti di pigmentazione (ad esempio Giallo Acido 219, Blu Basico 41, Rosso Diretto 81),

- idrocarburi poliaromatici (ad esempio acenafte, naftalene),
- erbicidi a base di 1,3,5-triazina (ad esempio prometryn, propazina, simazina, terbutrin),
- derivati del triazolo (ad esempio tebuconazolo, triadimefon, tradimenol, triapenthenol).

Il metodo non è applicabile a sostanze che reagiscono con l'eluente o con la fase stazionaria, né a sostanze che interagiscono in maniera specifica con i componenti inorganici (ad esempio formazione di cluster complessi con i minerali delle argille). Il metodo potrebbe non funzionare per le sostanze tensioattive, i composti inorganici e le basi e gli acidi organici moderati e forti. Sono determinabili i valori di $\log K_{oc}$ compresi tra 1,5 e 5,0. Le sostanze ionizzabili devono essere testate usando una fase mobile tamponata, ma occorre procedere con la massima cura per evitare la precipitazione di componenti del tampone o della sostanza in esame.

1.6. CRITERI QUALITATIVI

1.6.1. Accuratezza

Normalmente la stima del coefficiente di adsorbimento può raggiungere una precisione di $\pm 0,5$ unità logaritmiche del valore determinato con il metodo di equilibrio in batch (cfr. la tabella 1 nell'appendice). Si può ottenere una maggior accuratezza utilizzando come riferimento sostanze strutturalmente analoghe alla sostanza in esame.

1.6.2. Ripetibilità

Le determinazioni devono essere eseguite almeno due volte. I valori di $\log K_{oc}$ ricavati dalle singole misurazioni dovrebbero essere compresi entro un range di 0,25 unità logaritmiche.

1.6.3. Riproducibilità

L'esperienza finora acquisita nell'applicazione del metodo ne conferma la validità. Da uno studio di validazione del metodo per HPLC usando 48 sostanze (in prevalenza pesticidi), per le quali erano disponibili dati affidabili relativi al K_{oc} sul terreno, è risultato un coefficiente di correlazione di $R = 0,95$ (10) (11).

Per migliorare e validare il metodo è stato effettuato un test a cui hanno partecipato 11 laboratori (12). I risultati sono riportati nella tabella 2 dell'appendice.

1.7. DESCRIZIONE DEL METODO UTILIZZATO

1.7.1. Stima preliminare del coefficiente di adsorbimento

Il coefficiente di ripartizione ottanolo-acqua P_{ow} (= K_{ow}) e, entro certi limiti, la solubilità in acqua, possono servire da indicatori dell'entità dell'adsorbimento, soprattutto per le sostanze non ionizzate, e quindi essere utilizzati per l'identificazione preliminare del range. Sono state pubblicate una serie di utili correlazioni per diversi gruppi di sostanze chimiche (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7).

1.7.2. Apparecchiatura

È richiesto un apparecchio per cromatografia liquida dotato di pompa pulse-free e di un sistema di rilevazione adeguato. Si raccomanda l'utilizzo di una valvola di iniezione con loop. Occorre utilizzare resine legate a cianopropile, comunemente disponibili in commercio, su una base di silice (ad esempio Hypersil e Zorbax CN). Tra il sistema di iniezione e la colonna analitica è possibile inserire una precolonna dello stesso materiale. L'efficienza di separazione della colonna può variare in modo significativo a seconda della casa produttrice. Si tenga presente che, indicativamente, la colonna deve raggiungere i seguenti fattori di capacità k' : $\log k' > 0,0$ per $\log K_{oc} = 3,0$ e $\log k' > 0,4$ per $\log K_{oc} = 2,0$ con una fase mobile metanolo/acqua 55/45 %.

1.7.3. Fasi mobili

A seguito di test effettuati su diverse fasi mobili, si raccomandano le due seguenti:

- metanolo/acqua (55/45 % v/v),
- metanolo/soluzione tampone citrato 0,01M a pH 6,0 (55/45 % v/v).

Il solvente di eluizione viene preparato con metanolo per HPLC e acqua distillata o tampone citrato. Prima dell'uso la miscela viene sottoposta a degasaggio. Si consiglia di optare per l'eluizione isocratica. Nel caso le miscele metanolo/acqua non siano adeguate, è possibile provare altre miscele di solvente organico/acqua, come miscele di etanolo/acqua o acetonitrile/acqua. Per i composti ionizzabili si raccomanda l'uso di soluzioni tampone allo scopo di stabilizzare il pH. È importante osservare tutte le precauzioni necessarie per evitare la precipitazione di sali e il deterioramento della colonna, che si possono verificare con alcune miscele di fase organica/soluzione tampone.

Non è consentito l'uso di additivi quali ad esempio i reagenti ione pair che possono modificare le proprietà di adsorbimento della fase stazionaria. Tali modifiche possono essere irreversibili. Per questo motivo è necessario che gli esperimenti che prevedono l'uso di additivi vengano condotti su colonne separate.

1.7.4. **Soluti**

Le sostanze in esame e di riferimento devono essere sciolte nella fase mobile.

1.8. ESECUZIONE DEL TEST

1.8.1. **Condizioni**

È bene registrare la temperatura durante le misurazioni. Si raccomanda in modo particolare l'uso di un comparto colonne a temperatura controllata per garantire condizioni costanti durante i cicli di esecuzione della taratura, delle corse e delle misurazioni sulla sostanza in esame.

1.8.2. **Determinazione del tempo morto t_0**

Il tempo morto t_0 può essere determinato con due metodi diversi (cfr. anche il punto 1.2).

1.8.2.1. *Determinazione del tempo morto t_0 mediante serie omologa*

È comprovato che con questa procedura i valori di t_0 sono affidabili e standardizzati. Per maggiori dettagli, consultare il metodo di prova A.8: coefficiente di ripartizione (n-ottanolo/acqua), metodo per HPLC.

1.8.2.2. *Determinazione del tempo morto t_0 mediante sostanze inerti non trattenute dalla colonna*

Questa tecnica si basa sull'iniezione di formammide, urea o nitrato di sodio. Le misurazioni devono essere eseguite almeno due volte.

1.8.3. **Determinazione dei tempi di ritenzione t_R**

Selezionare le sostanze di riferimento secondo le modalità descritte nel punto 1.3. Queste sostanze sono iniettabili sotto forma di miscela standard, purché esista una conferma che il tempo di ritenzione di ciascuno standard di riferimento non sia influenzato dalla presenza degli altri. Effettuare la taratura a intervalli regolari almeno due volte al giorno, in modo da considerare eventuali variazioni impreviste nelle prestazioni della colonna. È buona prassi eseguire le iniezioni di taratura prima e dopo le iniezioni della sostanza in esame per escludere eventuali derive dei tempi di ritenzione. Iniettare le singole sostanze in esame nella minor quantità possibile (per evitare un sovraccarico della colonna) e determinare i relativi tempi di ritenzione.

Per aumentare l'affidabilità delle misurazioni, ripetere le determinazioni almeno due volte. I valori di $\log K_{oc}$ ricavati dalle singole misurazioni dovrebbero essere compresi entro un range di 0,25 unità logaritmiche.

1.8.4. **Valutazione**

I fattori di capacità k' vengono ricavati dal tempo morto t_0 e dai tempi di ritenzione t_R delle sostanze di riferimento selezionate secondo l'equazione 4 (cfr. il punto 1.2).

Successivamente si costruisce un grafico $\log k' / \log K_{oc}$ ottenuti dagli esperimenti di equilibrio in batch riportati nelle tabelle 1 e 3 dell'appendice. Servendosi di questo grafico, si utilizza il valore di $\log k'$ della sostanza in esame per determinare il rispettivo valore di $\log K_{oc}$ (interpolazione). Se i risultati mostrano che $\log K_{oc}$ della sostanza in esame esce dal range di taratura, occorre ripetere il test usando altre sostanze di riferimento più appropriate.

2. **DATI E RELAZIONE**

La relazione deve contenere le seguenti informazioni:

- identità della sostanza in esame e delle sostanze di riferimento, relativa purezza e valori pK_a , per composti ionizzabili,

- descrizione della strumentazione e delle condizioni operative, ad esempio tipo e dimensioni della colonna (e precolonna) analitica, mezzi di rivelazione, fase mobile (rapporto dei componenti e pH), intervallo di temperatura durante le misurazioni,
- tempo morto e relativo metodo di determinazione,
- quantità delle sostanze in esame e di riferimento introdotte nella colonna,
- tempi di ritenzione dei composti di riferimento usati per la taratura,
- dettagli sulla retta di regressione approssimata ($\log k'$ in rapporto a $\log K_{oc}$) e rappresentazione grafica della retta di regressione,
- dati sui tempi medi di ritenzione e valore stimato di $d \log K_{oc}$ riferito al composto in esame,
- cromatogrammi.

3. BIBLIOGRAFIA

- (1) W. J. Lyman, W. F. Reehl, D. H. Rosenblatt (ed). (1990). Handbook of chemical property estimation methods, Chap. 4, McGraw-Hill, New York.
- (2) J. Hodson, N. A. Williams (1988). The estimation of the adsorption coefficient (K_{oc}) for soils by HPLC. *Chemosphere*, 17, 1-67.
- (3) G. G. Briggs (1981). Theoretical and experimental relationships between soil adsorption, octanol-water partition coefficients, water solubilities, bioconcentration factors, and the parachor. *J. Agric. Food Chem.*, 29, pp. 1050-1059.
- (4) C. T. Chiou, P. E. Porter, D.W. Schmedding (1983). Partition equilibria of nonionic organic compounds between soil organic matter and water. *Environ. Sci. Technol.*, 17, pp. 227-231.
- (5) Z. Gerstl, U. Mingelgrin (1984). Sorption of organic substances by soils and sediment. *J. Environm. Sci. Health*, B19, pp. 297-312.
- (6) C. T. Chiou, L. J. Peters, V. H. Freed (1979). A physical concept of soil water equilibria for nonionic organic compounds, *Science*, 106, pp. 831-832.
- (7) S. W. Karickhoff (1981). Semi-empirical estimation of sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments and soils. *Chemosphere*, 10, pp. 833-846.
- (8) W. Kördel, D. Hennecke, M. Herrmann (1997). Application of the HPLC-screening method for the determination of the adsorption coefficient on sewage sludges. *Chemosphere*, 35(1/2), pp. 121-128.
- (9) M. Mueller, W. Kördel (1996). Comparison of screening methods for the estimation of adsorption coefficients on soil. *Chemosphere*, 32(12), pp. 2493-2504.
- (10) W. Kördel, J. Stutte, G. Kotthoff (1993). HPLC-screening method for the determination of the adsorption coefficient in soil-comparison of different stationary phases, *Chemosphere*, 27(12), pp. 2341-2352.
- (11) B. von Oepen, W. Kördel, W. Klein (1991). Sorption of nonpolar and polar compounds to soils: Processes, measurements and experience with the applicability of the modified OECD Guideline 106. *Chemosphere*, 22, pp. 285-304.
- (12) W. Kördel, G. Kotthoff, J. Müller (1995). HPLC-screening method for the determination of the adsorption coefficient on soil-results of a ring test. *Chemosphere*, 30(7), pp. 1373-1384.

APPENDICE

TABELLA 1

Confronto tra i valori di K_{oc} per i terreni e i fanghi di acque da scarico e i valori calcolati con il metodo di screening per HPLC ⁽¹⁾ ⁽²⁾

Sostanza	N. CAS	Log K_{oc} fanghi di acque da scarico	Log K_{oc} HPLC	Δ	Log K_{oc} terreni	Log K_{oc} HPLC	Δ
Atrazina	1912-24-9	1,66	2,14	0,48	1,81	2,20	0,39
Linuron	330-55-2	2,43	2,96	0,53	2,59	2,89	0,30
Fention	55-38-9	3,75	3,58	0,17	3,31	3,40	0,09
Monuron	150-68-5	1,46	2,21	0,75	1,99	2,26	0,27
Fenantrene	85-01-8	4,35	3,72	0,63	4,09	3,52	0,57
Acido benzoico fenilestere	93-99-2	3,26	3,03	0,23	2,87	2,94	0,07
Benzammide	55-21-0	1,60	1,00	0,60	1,26	1,25	0,01
4-nitrobenzammide	619-80-7	1,52	1,49	0,03	1,93	1,66	0,27
Acetanilide	103-84-4	1,52	1,53	0,01	1,26	1,69	0,08
Anilina	62-53-3	1,74	1,47	0,27	2,07	1,64	0,43
2,5-dicloroanilina	95-82-9	2,45	2,59	0,14	2,55	2,58	0,03

⁽¹⁾ W. Kördel, D. Hennecke, M. Herrmann (1997). Application of the HPLC-screening method for the determination of the adsorption coefficient on sewage sludges. *Chemosphere*, 35(1/2), pp. 121-128.

⁽²⁾ W. Kördel, D. Hennecke, C. Franke (1997). Determination of the adsorption-coefficients of organic substances on sewage sludges. *Chemosphere*, 35 (1/2), pp. 107-119.

TABELLA 2

Risultati di un test comparativo fra laboratori (11 laboratori partecipanti) eseguito per migliorare e validare il metodo per HPLC ⁽¹⁾

Sostanza	N. CAS	Log K_{oc} [OCSE 106]	K_{oc}	Log K_{oc}
			[Metodo HPLC]	
Atrazina	1912-24-9	1,81	78 ± 16	1,89
Monuron	150-68-5	1,99	100 ± 8	2,00
Triapenthenol	77608-88-3	2,37	292 ± 58	2,47
Linuron	330-55-2	2,59	465 ± 62	2,67
Fention	55-38-9	3,31	2062 ± 648	3,31

⁽¹⁾ W. Kördel, G. Kotthoff, J. Müller (1995). HPLC-screening method for the determination of the adsorption coefficient on soil-results of a ring test. *Chemosphere*, 30(7), pp. 1373-1384.

TABELLA 3

Sostanze di riferimento raccomandate per il metodo di screening per HPLC in base ai dati sull'adsorbimento del suolo

Sostanza di riferimento	N. CAS	Valori medi di log K_{oc} ottenuti dall'equilibrio in batch	Numero di dati relativi a K_{oc}	Log S.D.	Fonte
Acetanilide	103-84-4	1,25	4	0,48	(^a)
Fenolo	108-95-2	1,32	4	0,70	(^a)
2-nitrobenzammide	610-15-1	1,45	3	0,90	(^b)
N,N-dimetilbenzammide	611-74-5	1,52	2	0,45	(^a)
4-metilbenzammide	619-55-6	1,78	3	1,76	(^a)
Benzoato di metile	93-58-3	1,80	4	1,08	(^a)
Atrazina	1912-24-9	1,81	3	1,08	(^c)
Isoproturon	34123-59-6	1,86	5	1,53	(^c)
3-nitrobenzammide	645-09-0	1,95	3	1,31	(^b)
Anilina	62-53-3	2,07	4	1,73	(^a)
3,5-dinitrobenzammide	121-81-3	2,31	3	1,27	(^b)
Carbendazim	10605-21-7	2,35	3	1,37	(^c)
Triadimenol	55219-65-3	2,40	3	1,85	(^c)
Triazoxide	72459-58-6	2,44	3	1,66	(^c)
Triazofos	24017-47-8	2,55	3	1,78	(^c)
Linuron	330-55-2	2,59	3	1,97	(^c)
Naftalene	91-20-3	2,75	4	2,20	(^a)
Endosulfan-diolo	2157-19-9	3,02	5	2,29	(^c)
Metiocarb	2032-65-7	3,10	4	2,39	(^c)
Giallo Acido 219	63405-85-6	3,16	4	2,83	(^a)
1,2,3-triclorobenzene	87-61-6	3,16	4	1,40	(^a)
γ -HCH	58-89-9	3,23	5	2,94	(^a)
Fention	55-38-9	3,31	3	2,49	(^c)
Rosso Diretto 81	2610-11-9	3,43	4	2,68	(^a)
Pirazofos	13457-18-6	3,65	3	2,70	(^c)
α -Endosulfan	959-98-8	4,09	5	3,74	(^c)
Diclofop-metile	51338-27-3	4,20	3	3,77	(^c)
Fenantrene	85-01-8	4,09	4	3,83	(^a)
Blu Basico 41 (miscela)	26850-47-5	4,89	4	4,46	(^a)
	12270-13-2				
DDT	50-29-3	5,63	1	—	(^b)

(^a) W. Kördel, J. Müller (1994). Bestimmung des Adsorptionskoeffizienten organischer Chemikalien mit der HPLC. UBA R & D Report No. 106 01 044 (1994).

(^b) B.V. Oepen, W. Kördel, W. Klein. (1991). Chemosphere, 22, pp. 285-304.

(^c) Dati forniti dalle industrie.

C.20. PROVA DI RIPRODUZIONE CON DAPHNIA MAGNA

1. METODO

Questo metodo di test della tossicità per la riproduzione corrisponde al TG 211 (1998) dell'OCSE.

1.1. INTRODUZIONE

Il principale obiettivo del test è valutare l'effetto delle sostanze chimiche sulla capacità riproduttiva di *Daphnia magna*.

1.2. DEFINIZIONI E UNITÀ

Animali riproduttori: femmine di *Daphnia* presenti all'inizio del test la cui capacità riproduttiva è oggetto dello studio.

Prole: piccoli di *Daphnia* prodotti dagli animali riproduttori nel corso del test.

Minima concentrazione con effetti significativi (Lowest Observed Effect Concentration, LOEC): concentrazione più bassa testata della sostanza alla quale si osserva un effetto statisticamente significativo ($p < 0,05$) sulla riproduzione e sulla mortalità parentale rispetto ai controlli, entro un periodo di esposizione definito. Tuttavia, tutte le concentrazioni al di sopra della LOEC devono avere un effetto dannoso uguale o superiore a quelli osservati alla LOEC. Se non è possibile soddisfare queste due condizioni, è necessario fornire una spiegazione esauriente sulle modalità di scelta della LOEC (e di conseguenza della NOEC).

Massima concentrazione senza effetti significativi (No Observed Effect Concentration, NOEC): concentrazione di prova immediatamente inferiore alla LOEC che, se confrontata con i controlli, non ha un effetto statisticamente significativo ($p < 0,05$), entro un periodo di esposizione definito.

EC_x: concentrazione della sostanza di prova disciolta in acqua che provoca una percentuale x di riduzione della capacità riproduttiva di *Daphnia magna* entro un determinato periodo di esposizione.

Tasso intrinseco di accrescimento: misura della crescita della popolazione che integra la capacità riproduttiva e la mortalità specifica in base all'età (20) (21) (22). Nelle popolazioni in equilibrio dinamico è uguale a zero. Per le popolazioni in crescita è positivo, mentre per quelle in diminuzione è negativo. Ovviamente, quest'ultimo tasso non è sostenibile e, alla fine, porta all'estinzione.

Limite di rivelabilità: concentrazione minima che può essere individuata ma non quantificata.

Limite di determinazione: concentrazione minima misurabile quantitativamente.

Mortalità: si considerano morti gli animali che, entro 15 secondi dopo lieve agitazione del contenitore usato per il test, restano immobili, cioè non sono in grado di nuotare, o nei quali non si osserva alcun movimento delle appendici o della parte posteriore dell'addome. (Nel caso si usi un'altra definizione, essa deve essere indicata insieme al relativo riferimento bibliografico).

1.3. PRINCIPIO DEL METODO DI PROVA

Giovani femmine di *Daphnia* (animali riproduttori), di età inferiore alle 24 ore al momento dell'inizio del test, vengono esposte alla sostanza di prova aggiunta ad acqua a un intervallo di concentrazioni diverse. La durata del test è di 21 giorni. Alla fine del test si valuta il numero totale di piccoli vivi prodotti da ciascun animale riproduttore vivo alla fine del test. Ciò significa che la prole nata da adulti che muoiono durante il test viene esclusa dai calcoli. La capacità riproduttiva degli animali parentali può essere espressa in altri modi (ad esempio, con il numero dei piccoli vivi prodotti giornalmente da ciascun animale a partire dal primo giorno di comparsa della prole) ma questi dati dovrebbero essere riportati solo ad integrazione del numero totale di piccoli prodotti da ciascun genitore vivo alla fine del test. La capacità riproduttiva degli animali esposti alla sostanza di prova viene confrontata con quella del/i controllo/i allo scopo di determinare la concentrazione più bassa alla quale si osservano effetti (LOEC) e quindi la concentrazione a cui non si osservano effetti (NOEC). Inoltre, e per quanto possibile, si analizzano i dati mediante un modello di regressione allo scopo di calcolare la concentrazione che causerebbe una riduzione percentuale x della capacità riproduttiva (cioè CE₅₀, CE₂₀ o CE₁₀).

Deve essere inoltre riportata la sopravvivenza degli animali riproduttori e il tempo intercorso fino alla produzione della prima schiusa. È possibile esaminare anche altri effetti correlati alla sostanza su parametri quali la crescita (ad esempio la lunghezza) e il tasso intrinseco di accrescimento.

1.4. INFORMAZIONI SULLA SOSTANZA DI PROVA

Dovrebbero essere disponibili i risultati di un test di tossicità acuta (cfr. metodo C.2, parte I) effettuato sulla *Daphnia magna*. Tali risultati possono essere utili per selezionare un intervallo di concentrazione adeguato da utilizzare nei test sulla riproduzione. Dovrebbero essere noti la solubilità in acqua e la tensione di vapore della sostanza di prova e dovrebbe essere disponibile un metodo analitico affidabile per quantificare la sostanza nelle soluzioni di prova con la relativa efficienza di recupero e limite di determinazione.

Le informazioni sulla sostanza in esame utili per definire le condizioni di esecuzione del test sono: formula di struttura, purezza della sostanza, fotostabilità, stabilità nelle condizioni di esecuzione del test, pKa, P_{ow} e risultati del test di biodegradabilità immediata (cfr. metodo C.4).

1.5. VALIDITÀ DEL TEST

Perché il test sia valido, il/i controllo/i dovrebbe/ro soddisfare i seguenti criteri di prestazione:

- la mortalità degli animali riproduttori (femmine di *Daphnia*) non deve superare il 20 % alla fine del test,
- il numero medio dei piccoli vivi prodotti da ciascun animale riproduttore sopravvissuto alla fine del test deve essere ≥ 60 .

1.6. DESCRIZIONE DEL METODO DI PROVA

1.6.1. **Apparecchiatura**

I recipienti di prova e le altre apparecchiature destinate a entrare in contatto con le soluzioni della prova devono essere interamente di vetro o di altro materiale chimicamente inerte. Di norma si utilizzano beaker di vetro come recipienti di prova.

Occorrono inoltre alcuni (o tutti) dei seguenti strumenti:

- misuratore di ossigeno (con microelettrodo o altro apparecchio adatto per la misurazione dell'ossigeno disciolto in campioni di volume ridotto),
- adeguata apparecchiatura per il controllo della temperatura,
- pH-metro,
- apparecchiatura per la determinazione della durezza dell'acqua,
- apparecchiatura per la determinazione della concentrazione del carbonio organico totale (TOC) nell'acqua o per la determinazione della domanda chimica di ossigeno (COD),
- adeguata apparecchiatura per il controllo del regime di illuminazione e la misurazione dell'intensità della luce.

1.6.2. **Organismi da utilizzare nella prova**

La specie da utilizzare nel test è la *Daphnia magna* Straus. È possibile usare altre specie di dafnie, purché soddisfino adeguatamente i criteri di validità (il criterio di validità relativo alla capacità riproduttiva nei controlli deve essere calibrato sulla specie di dafnia). Nel caso si utilizzino altre specie di dafnie, occorre identificarle con precisione e motivare la scelta.

Di preferenza il clone dovrebbe essere stato identificato tramite determinazione del genotipo. La ricerca (1) ha dimostrato che le prestazioni riproduttive del Clone A (proveniente dall'IRCHA, in Francia) (3), allevato nelle condizioni descritte nel presente metodo, soddisfa costantemente il criterio di validità di una media di ≥ 60 di piccoli per animale riproduttore sopravvissuto. Sono comunque accettabili altri cloni, purché si dimostri che la coltura di *Daphnia* soddisfa i criteri di validità del test.

All'inizio del test gli animali devono avere meno di 24 ore di vita e non devono provenire dalla prima nidiata. Devono provenire da un allevamento sano (senza segni di stress quali un alto tasso di mortalità, presenza di maschi e formazione di epipi, ritardo nella produzione della prima nidiata, scolorazione ecc.). Gli animali riproduttori vanno mantenuti in condizioni di allevamento (luce, temperatura, mezzo, alimentazione e numero di animali per unità di volume) simili a quelle che verranno utilizzate nella prova. Se il mezzo di coltura delle dafnie da usare nel test è diverso da quello utilizzato di routine per la coltura delle dafnie, è buona prassi prevedere un periodo di acclimatazione prima del test, normalmente di tre settimane (cioè una generazione) per evitare di sottoporre a stress gli animali destinati alla riproduzione.

1.6.3. Mezzo di prova

Si raccomanda di usare per questa prova un mezzo completamente definito per evitare l'uso di additivi (ad esempio alghe, estratto di terra, e così via), che sono difficili da caratterizzare, e dunque aumentare la possibilità di standardizzazione fra vari laboratori. I mezzi M4 (4) e M7 di Elendt (cfr. appendice 1) si sono rivelati adatti a questo scopo. Sono comunque accettabili altri mezzi [ad esempio (5) (6)], purché si dimostri che le prestazioni della coltura di *Daphnia* soddisfano i criteri di validità del test.

Se si impiegano mezzi contenenti additivi non ben definiti, occorre descriverli in dettaglio aggiungendo nella relazione informazioni sulla loro composizione, con particolare riferimento al contenuto di carbonio, che potrebbe influire sulla dieta. Si raccomanda di determinare il carbonio organico totale (TOC) e/o la domanda chimica di ossigeno (COD) della preparazione madre dell'additivo organico e di effettuare una stima del contributo dato al TOC/COD del mezzo di prova. Si raccomanda che i livelli di TOC nel mezzo (cioè prima dell'aggiunta delle alghe) siano inferiori a 2 mg/l (7).

Quando si provano sostanze contenenti metalli è importante tener conto del fatto che le proprietà del mezzo di prova (ad esempio la durezza e la capacità di chelazione) possono influire sulla tossicità della sostanza in esame. Per questo motivo è consigliabile avere un mezzo completamente definito. Attualmente però gli unici mezzi di questo tipo noti per essere adatti all'allevamento a lungo termine di *Daphnia magna* sono l'M4 e l'M7 di Elendt. Entrambi i mezzi contengono l'agente chelante EDTA. La ricerca ha dimostrato (2) che la 'tossicità apparente' del cadmio è generalmente inferiore quando il test sulla riproduzione viene eseguito nei mezzi M4 e M7 invece che in mezzi non contenenti EDTA. I mezzi M4 e M7 non sono pertanto raccomandati per il test di sostanze contenenti metalli; occorre inoltre evitare anche altri mezzi che contengono agenti chelanti. Per le sostanze contenenti metalli può essere consigliabile utilizzare un mezzo alternativo come, ad esempio, l'acqua dolce dura ricostituita secondo le indicazioni dell'ASTM (7), che non contiene EDTA, con l'aggiunta di estratto di alghe marine (8). Questa combinazione di acqua dolce dura ricostituita ed estratto di alghe marine è adatta anche per l'allevamento a lungo termine e la sperimentazione con *Daphnia magna* (2), sebbene anch'essa eserciti un'azione lievemente chelante a causa del componente organico presente nell'estratto di alghe marine aggiunto.

All'inizio e nel corso del test la concentrazione dell'ossigeno disciolto deve essere superiore a 3 mg/l. Il pH dovrebbe restare nel range 6-9 senza di norma variare di oltre 1,5 unità nell'ambito di un test. Si raccomanda una durezza superiore a 140 mg/l (come CaCO₃). I test eseguiti con un valore pari o superiore a questo livello hanno dimostrato che le prestazioni riproduttive sono conformi ai criteri di validità (9) (10).

1.6.4. Soluzioni di prova

Le soluzioni di prova alle concentrazioni scelte vanno in genere preparate per diluizione di una soluzione madre. Le soluzioni madre dovrebbero preferibilmente essere preparate solubilizzando la sostanza nel mezzo di prova.

Per produrre una soluzione madre alla concentrazione adeguata, talvolta è necessario aggiungere solventi organici o disperdenti, ma l'uso di queste sostanze dovrebbe essere evitato per quanto possibile. Alcuni solventi adatti sono ad esempio l'acetone, l'etanolo, il metanolo, la dimetilformammide e il glicole trietilenico. Alcuni disperdenti adatti sono ad esempio il Cremophor RH40, la metilcellulosa 0,01 % e l'HCO-40. In ogni caso nelle soluzioni di prova la sostanza da saggiare non deve eccedere il limite di solubilità nel mezzo di prova.

Solventi: servono per produrre una soluzione madre che possa essere dosata con precisione nell'acqua. Alla concentrazione di solvente raccomandata nel mezzo di prova finale ($\leq 0,1$ ml/l) i solventi sopra elencati non sono tossici e non aumentano la solubilità in acqua delle sostanze.

Disperdenti: possono facilitare il dosaggio preciso e la dispersione. Alla concentrazione raccomandata nel mezzo di prova finale ($\leq 0,1$ ml/l) i disperdenti sopra elencati non sono tossici e non aumentano la solubilità in acqua delle sostanze.

1.7. DISEGNO SPERIMENTALE

Occorre randomizzare l'assegnazione dei trattamenti ai recipienti di prova e tutte le successive manipolazioni. In caso contrario si potrebbero verificare «bias» che potrebbero essere interpretate come un effetto della concentrazione. In particolare, se le unità sperimentali vengono manipolate in ordine di trattamento o di concentrazione, non si può escludere che alcuni effetti collegati al tempo (ad esempio la stanchezza dell'operatore o un altro errore) possano produrre effetti maggiori alle concentrazioni più alte. Inoltre, se si ritiene possibile una alterazione dei risultati del test a causa delle condizioni sperimentali iniziali o ambientali (ad esempio la posizione delle vasche nel laboratorio), si può ricorrere al frazionamento del test in blocchi.

1.8. PROCEDURA

1.8.1. **Condizioni di esposizione**1.8.1.1. *Durata*

La durata del test è di 21 giorni.

1.8.1.2. *Carico*

Gli esemplari riproduttori vengono mantenuti individualmente, uno per ciascun recipiente di prova, con 50-100 ml di mezzo in ogni recipiente.

Talvolta, per soddisfare i requisiti della procedura analitica usata per determinare la concentrazione della sostanza in esame, occorre utilizzare un volume maggiore, sebbene sia consentito il raggruppamento delle repliche per l'analisi chimica. Nel caso si utilizzino volumi superiori a 100 ml, potrebbe essere necessario aumentare la razione fornita alle dafnie per assicurare un'adeguata disponibilità del cibo e il rispetto dei criteri di validità. Per i test a flusso continuo è possibile prendere in considerazione, per motivi tecnici, disegni sperimentali alternativi (ad esempio quattro gruppi di 10 animali in una soluzione di prova più abbondante); qualunque modifica del disegno sperimentale deve essere descritta nella relazione.

1.8.1.3. *Numero di animali*

Per i test semistatici occorrono almeno 10 animali, mantenuti singolarmente, per ogni concentrazione di prova e almeno 10 animali, mantenuti singolarmente nella serie di controllo.

È stato dimostrato che per i test a flusso continuo è adeguato utilizzare 40 animali suddivisi in quattro gruppi di 10 per ciascuna concentrazione di prova (1). È possibile utilizzare un numero inferiore di organismi sperimentali, ma si raccomanda comunque di utilizzare un minimo di 20 animali per concentrazione, divisi in due o più repliche con un numero uguale di animali (ad esempio quattro repliche con cinque dafnidi ciascuna). Si noti che per i test nei quali gli animali sono tenuti in gruppi, se gli animali riproduttori muoiono, non è possibile esprimere la capacità riproduttiva in termini di numero totale di piccoli vivi prodotti da ciascun animale riproduttore vivo alla fine del test. In questi casi la capacità riproduttiva dovrebbe essere espressa come «numero totale di piccoli vivi prodotti per (pro)genitore presente all'inizio del test».

1.8.1.4. *Alimentazione*

Nei test semistatici è preferibile nutrire gli animali ogni giorno, e comunque almeno tre volte alla settimana (in concomitanza con la sostituzione del mezzo). Se non si osserva questo modello di alimentazione, (per esempio nei saggi a flusso continuo) occorre segnalarlo nella relazione.

Durante la prova la dieta degli animali riproduttori dovrebbe consistere preferibilmente in alghe unicellulari vive di una o più delle seguenti specie: *Chlorella* sp., *Selenastrum capricornutum* [ora *Pseudokirchneriella subcapitata* (11)] e *Scenedesmus subspicatus*. La dieta deve essere basata sulla quantità di carbonio organico (C) fornita a ciascun animale riproduttore. Ricerche (12) hanno dimostrato che per ottenere il numero di piccoli di *Daphnia magna* necessari per soddisfare i criteri di validità sono sufficienti razioni comprese fra 0,1 e 0,2 mg C/*Daphnia*/die. È possibile somministrare la razione in maniera costante per tutto il periodo del test oppure una razione inferiore all'inizio della prova del test ed una razione più alta durante la prova, tenendo conto della crescita degli animali riproduttori. In questo caso la razione deve comunque restare sempre nel range raccomandato di 0,1 - 0,2 mg C/*Daphnia*/die.

Se per comodità (visto che la misurazione del tenore di carbonio richiede molto tempo) si utilizzano altri parametri di misurazione, quali la conta delle cellule algali o l'assorbanza della luce, per somministrare la razione necessaria, ogni laboratorio deve elaborare un proprio nomogramma che correli il parametro di misurazione scelto al contenuto di carbonio della coltura di alghe (cfr. appendice 2 per l'elaborazione del nomogramma). I nomogrammi vanno controllati almeno una volta all'anno e con maggiore frequenza in caso di modifica delle condizioni di coltura delle alghe. È stato dimostrato che l'assorbanza della luce è un parametro alternativo al contenuto di carbonio migliore rispetto al numero di cellule (13).

Occorre alimentare le dafnie con una sospensione concentrata di alghe per ridurre al minimo il volume del mezzo di coltura algale trasferito nei recipienti di prova. La concentrazione delle alghe avviene per centrifugazione con successiva risospensione in acqua distillata, acqua deionizzata o mezzo di allevamento delle dafnie.

1.8.1.5. *Luce*

16 ore di luce a un'intensità non superiore a $15-20 \mu\text{E} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$.

1.8.1.6. *Temperatura*

La temperatura dei mezzi di prova dovrebbe rimanere tra i 18 e i 22 °C e possibilmente non variare di oltre 2 °C in ogni test, restando comunque entro i suddetti limiti (ad esempio 18-20, 19-21 o 20-22 °C). Per controllare la temperatura si può utilizzare un recipiente di prova aggiuntivo.

1.8.1.7. *Aerazione*

I recipienti di prova non devono essere aerati durante il test.

1.8.2. **Concentrazioni di prova**

In genere si dovrebbero provare almeno cinque concentrazioni di prova, disposte in serie geometriche e separate da un fattore preferibilmente non superiore a 3,2; per ogni concentrazione si dovrebbe allestire un numero adeguato di repliche (cfr. punto 1.8.1.3). Se si utilizzano meno di cinque concentrazioni occorre indicare il motivo. Le sostanze non vanno provate al di sopra del loro limite di solubilità nel mezzo di prova.

Nel definire l'intervallo delle concentrazioni è necessario tenere conto dei seguenti elementi:

- i) se l'obiettivo è ottenere la LOEC/NOEC, la concentrazione minima deve essere sufficientemente bassa affinché la fecondità, a tale concentrazione, non sia significativamente inferiore rispetto a quella del controllo. In caso contrario il test andrà ripetuto con una concentrazione minima più bassa;
- ii) se l'obiettivo è ottenere la LOEC/NOEC, la concentrazione massima deve essere sufficientemente alta affinché la fecondità, a tale concentrazione, sia significativamente inferiore rispetto a quella del controllo. In caso contrario il test andrà ripetuto con una concentrazione massima più elevata;
- iii) se si stima la CE_x per gli effetti sulla riproduzione, è consigliabile usare un numero sufficiente di concentrazioni tale da consentire di definire la CE_x con un livello di confidenza adeguato. Se si stima la CE_{50} per gli effetti sulla riproduzione, è consigliabile che la massima concentrazione di prova sia maggiore della CE_{50} calcolata. Diversamente, sebbene sia comunque possibile calcolare la CE_{50} , l'intervallo fiduciale per la CE_{50} sarà molto ampio e potrebbe non essere possibile valutare in modo soddisfacente l'adeguatezza del modello adattato;
- iv) è preferibile che l'intervallo delle concentrazioni di prova non comprenda concentrazioni con un effetto statisticamente significativo sulla sopravvivenza degli adulti, in quanto ciò trasformerebbe la natura della prova da una semplice prova sulla riproduzione a una prova combinata su riproduzione e mortalità, che richiederebbe un'analisi statistica molto più complessa.

Le informazioni disponibili sulla tossicità della sostanza di prova (ad esempio risultati di prove di tossicità acuta e/o di studi di definizione dell'intervallo di concentrazione) dovrebbero essere di aiuto nella scelta delle concentrazioni di prova appropriate.

Se per facilitare la preparazione delle soluzioni di prova si utilizza un solvente o un disperdente (cfr. punto 1.6.4), la sua concentrazione finale nei recipienti di prova non dovrebbe superare 0,1 ml/l e dovrebbe essere uguale in tutti i recipienti.

1.8.3. **Controlli**

In aggiunta alle concentrazioni con la sostanza di prova, dovrebbe essere allestita una serie di controllo con il mezzo di prova ed eventualmente una serie di controllo contenente il solvente o il disperdente. La concentrazione dell'eventuale solvente o disperdente deve essere identica a quella usata nei recipienti contenenti la sostanza di prova. Anche per i controlli dovrebbe essere usato un numero adeguato di repliche (cfr. punto 1.8.1.3).

Generalmente, in un test ben condotto, il coefficiente di variazione del numero medio di piccoli vivi prodotti da ciascun animale riproduttore nel/i controllo/i dovrebbe essere $\leq 25\%$; il coefficiente di variazione dovrebbe essere riportato per le prove dove gli animali riproduttori sono mantenuti individualmente.

1.8.4. **Rinnovo del mezzo di prova**

La frequenza con cui il mezzo viene rinnovato dipende dalla stabilità della sostanza di prova, ma dovrebbe essere almeno tre volte alla settimana. Se da prove preliminari sulla stabilità (cfr. punto 1.4) la concentrazione della sostanza di prova non risulta stabile (cioè è al di fuori del range dell'80-120 % della concentrazione nominale o al di sotto dell'80 % della concentrazione iniziale misurata) durante il periodo massimo di rinnovo (tre giorni), si consiglia di rinnovare il mezzo con maggiore frequenza oppure di eseguire una prova a flusso continuo.

Quando si rinnova il mezzo nelle prove semistatiche si prepara una seconda serie di recipienti dove vengono trasferiti gli animali riproduttori mediante, ad esempio, una pipetta di vetro di diametro adeguato. Il volume del mezzo trasferito con le dafnie dovrebbe essere il più piccolo possibile.

1.8.5. **Osservazioni**

I risultati delle osservazioni fatte durante il test vanno registrati su apposite schede di raccolta dei dati (cfr. appendici 3 e 4). Dovendo fornire i dati di altre misurazioni (cfr. punti 1.3 e 1.8.8) possono essere richieste ulteriori osservazioni.

1.8.6. **Prole**

La prole prodotta da ciascun animale riproduttore dovrebbe essere di preferenza tolta dal recipiente e contata ogni giorno a partire dalla comparsa della prima schiusa, per impedire che consumi cibo destinato all'adulto. Ai fini del metodo qui descritto è necessario contare solo il numero di piccoli vivi, ma è consigliabile registrare anche la presenza di uova abortite o piccoli morti.

1.8.7. **Mortalità**

La mortalità fra gli animali riproduttori va rilevata di preferenza quotidianamente, almeno ad ogni conta dei piccoli.

1.8.8. **Altri parametri**

Sebbene questo metodo sia fondamentalmente inteso a valutare gli effetti sulla riproduzione, è possibile che altri effetti siano sufficientemente quantificati da permettere un'analisi statistica. La misura della crescita è molto auspicabile in quanto fornisce informazioni su possibili effetti subletali, che potrebbero essere più utili della sola misura della riproduzione; si raccomanda di misurare la lunghezza degli animali riproduttori (lunghezza del corpo esclusa la spina posteriore del carapace) alla fine del test. Altri parametri che possono essere misurati o calcolati sono: il periodo intercorso fino alla produzione della prima schiusa (e delle schiuse successive), il numero e le dimensioni delle schiuse per animale, il numero delle schiuse abortite, la presenza di maschi o efippi e il tasso intrinseco di aumento della popolazione.

1.8.9. **Frequenza delle determinazioni e delle misurazioni analitiche**

Concentrazione dell'ossigeno, temperatura, durezza e pH dovrebbero essere misurati almeno una volta alla settimana, nei mezzi freschi e vecchi, nel/i controllo/i e nella concentrazione massima della sostanza in esame.

Durante la prova le concentrazioni della sostanza di prova.

Vanno determinate a intervalli regolari. Nei test semistatici in cui si prevede che la concentrazione della sostanza in esame resti intorno a $\pm 20\%$ del valore nominale (e cioè entro l'intervallo dell'80-120%; cfr. punti 1.4. e 1.8.4), si raccomanda di analizzare almeno le concentrazioni minima e massima di prova subito dopo la loro preparazione e in occasione di un rinnovo del mezzo nel corso della prima settimana del test (le analisi vanno effettuate su un campione della stessa soluzione, preparata di fresco e al momento di rinnovarla). Queste determinazioni vanno poi ripetute a intervalli almeno settimanali.

Per i test in cui non si prevede che la concentrazione della sostanza in esame resti entro $\pm 20\%$ del valore nominale, è necessario analizzare tutte le concentrazioni di prova, appena preparate e al momento di rinnovarle. Tuttavia, per i test in cui la concentrazione iniziale misurata della sostanza di prova non è entro $\pm 20\%$ del valore nominale, ma si può fornire prova che le concentrazioni iniziali sono ripetibili e stabili (cioè entro un range dell'80-120% delle concentrazioni iniziali), nella seconda e terza settimana del test le determinazioni chimiche possono limitarsi alle concentrazioni massima e minima. In tutti i casi la determinazione delle concentrazioni della sostanza in esame prima del rinnovo può limitarsi ad un unico recipiente per ciascuna concentrazione.

Per i test a flusso continuo è appropriato l'uso di un regime di campionamento simile a quello descritto per i test semistatici (sebbene in questo caso non ci sia la misurazione delle soluzioni «vecchie»). Può essere però consigliabile aumentare il numero di campionamenti durante la prima settimana (ad esempio, tre serie di misurazioni) per accertare la stabilità delle concentrazioni di prova. In questi tipi di prova dovrebbe essere controllato quotidianamente il tasso di flusso del diluente e della sostanza di prova.

Potendo dimostrare che durante tutto il test la concentrazione della sostanza di prova in soluzione è stata mantenuta in modo soddisfacente entro $\pm 20\%$ della concentrazione nominale o della concentrazione iniziale misurata, i risultati possono essere basati sui valori nominali o sui valori iniziali misurati. Se la deviazione dalla concentrazione iniziale nominale o misurata è maggiore di $\pm 20\%$, i risultati vanno espressi come media ponderata nel tempo (cfr. appendici 5).

2. DATI E RELAZIONE

2.1. ELABORAZIONE DEI RISULTATI

Scopo di questo test è determinare l'effetto della sostanza di prova sul numero complessivo di piccoli vivi prodotti da ciascun animale riproduttore vivo alla fine del test. Occorre calcolare il numero complessivo di piccoli per animale riproduttore per ciascun recipiente di prova (replica). Se in una replica qualsiasi l'animale riproduttore muore durante il test o si rivela essere un maschio, questa replica viene esclusa dall'analisi. L'analisi si baserà quindi su un numero ridotto di repliche.

Per stimare la LOEC e quindi la NOEC per gli effetti della sostanza chimica sulla capacità riproduttiva è necessario calcolare la capacità riproduttiva media nelle varie repliche di ciascuna concentrazione, nonché la deviazione standard residua di dati comuni («pooled»), utilizzando l'analisi della varianza (ANOVA). La media di ogni concentrazione deve poi essere confrontata con la media dei controlli mediante un metodo adeguato di comparazione multipla. Possono essere utilizzati i test di Dunnett o di Williams (14) (15) (16) (17). È necessario controllare se la assunzione di omogeneità della varianza dell'ANOVA è fondata. Si raccomanda di fare questo controllo graficamente piuttosto che con un test formale della significatività (18); una possibile alternativa è il test di Bartlett. Se la assunzione non è fondata, bisogna valutare se trasformare i dati per omogeneizzare le varianze prima di eseguire l'ANOVA, o se eseguire una ANOVA ponderata. Occorre calcolare e riferire nella relazione l'entità dell'effetto misurabile tramite ANOVA (ovvero la più piccola differenza significativa).

Per la stima della concentrazione che causerebbe una riduzione del 50% della capacità riproduttiva (CE_{50}) è necessario approssimare ai dati una curva adeguata, come la curva logistica, utilizzando un metodo statistico come quello dei minimi quadrati. È possibile parametrizzare la curva in modo da poter stimare direttamente la CE_{50} e il suo errore standard. Ciò faciliterebbe notevolmente il calcolo dei limiti fiduciali della CE_{50} . A meno che vi siano buoni motivi per preferire limiti fiduciali diversi, vanno utilizzati i limiti di confidenza inferiore e superiore (probabilità del 95%). La procedura di approssimazione deve fornire, di preferenza, uno strumento per valutare il significato della mancanza di approssimazione. Lo si può fare graficamente o dividendo la somma residua dei quadrati in componenti di «mancanza di adattamento» e «componenti d'errore puro» ed eseguendo un test della significatività per la mancanza di adattamento. Poiché generalmente i trattamenti che danno alta fecondità tendono ad avere una varianza maggiore nel numero dei piccoli prodotti rispetto ai trattamenti che danno bassa fecondità, si potrebbe eventualmente ponderare i valori osservati per rispecchiare le diverse varianze nei diversi gruppi di trattamento [cfr. riferimento (18) per ulteriori dettagli].

Nell'analisi dei dati ottenuti nel «ring test» finale (2) è stata approssimata una curva logistica mediante il seguente modello, sebbene si possano usare altri modelli adeguati:

$$Y = \frac{c}{1 + \left(\frac{x}{x_0}\right)^b}$$

dove:

Y: numero totale dei piccoli per animale riproduttore vivo alla fine del test (calcolato per ciascun recipiente)

x: concentrazione della sostanza

c: numero previsto di piccoli se $x = 0$

x_0 : CE_{50} della popolazione

b: parametro della pendenza.

Questo modello dovrebbe essere adeguato in molte situazioni diverse, ma esistono senz'altro test per i quali non è adatto. È dunque necessario controllarne la validità come suggerito sopra. In alcuni casi può prestarsi meglio un modello di ormesi in cui concentrazioni basse danno effetti più severi (19).

È possibile calcolare anche altre concentrazioni efficaci, come la CE_{10} o la CE_{20} , anche se può essere preferibile utilizzare una parametrizzazione diversa del modello rispetto a quella usata per la stima della CE_{50} .

2.2. RELAZIONE SUL TEST

La relazione sul test deve contenere:

2.2.1. Sostanza di prova:

- natura fisica e proprietà fisico-chimiche pertinenti,
- dati di identificazione chimica, compresa la purezza.

2.2.2. Specie di prova:

- clone (se è stato tipizzato geneticamente), fornitore o fonte (se nota) e condizioni di utilizzazione. Se si usa una specie diversa dalla *Daphnia magna*, è necessario precisarlo nella relazione e giustificare i motivi di questa scelta.

2.2.3. Condizioni di esecuzione della prova:

- procedura usata (ad esempio semistatica o a flusso continuo, volume, carico espresso in numero di *Daphnia* per litro),
- fotoperiodo e intensità della luce,
- disegno sperimentale (ad esempio, numero di repliche, numero di animali riproduttori per replica),
- particolari sul mezzo di allevamento utilizzato,
- eventuali aggiunte di materiale organico, inclusa composizione, fonte, metodo di preparazione, TOC/COD delle preparazioni madri, stima del TOC/COD risultante nel mezzo di prova,
- informazioni dettagliate sull'alimentazione, comprese la quantità (in mg C/*Daphnia*/die) e il programma (ad esempio tipo di alimento/i, compresi il nome della specie di alghe e, se noti, il ceppo e le condizioni di coltura),
- metodo di preparazione delle soluzioni madri e frequenza di rinnovo (deve essere specificato il tipo e la concentrazione del solvente o disperdente, se usati).

2.2.4. Risultati:

- risultati di eventuali studi preliminari sulla stabilità della sostanza di prova,
- concentrazioni di prova nominali e risultati di tutte le analisi per determinare la concentrazione della sostanza nei recipienti di prova (cfr. esempi di schede di raccolta dati nell'appendice 4); vanno riportati nella relazione anche l'efficienza di recupero del metodo e il limite di determinazione,
- qualità dell'acqua nei recipienti di prova (pH, temperatura e concentrazione dell'ossigeno disciolto, e, dove possibile, anche TOC e/o COD e durezza) (cfr. esempio di scheda di raccolta dati nell'appendice 3),
- numero totale di piccoli vivi per ciascun animale riproduttore (cfr. esempio di scheda di raccolta dati nell'appendice 3),
- numero di decessi fra gli animali riproduttori e giorno in cui sono avvenuti (cfr. esempio di scheda di raccolta dati nell'appendice 3),
- coefficiente di variazione per la fecondità dei controlli (basato sul numero totale di piccoli vivi per animale riproduttore vivo alla fine del test),
- diagramma del numero totale di piccoli vivi per animale riproduttore vivo (per ogni replica) alla fine del test sulla concentrazione della sostanza in esame,
- concentrazione più bassa alla quale si osservano effetti (LOEC) sulla riproduzione, comprese una descrizione delle procedure statistiche usate e un'indicazione dell'entità dell'effetto che poteva essere rilevato e concentrazione più alta alla quale non si osservano effetti (NOEC) sulla riproduzione; se del caso, va indicata anche la LOEC/NOEC relativa alla mortalità degli animali riproduttori,
- se del caso, CE_x per la riproduzione e intervalli di confidenza, nonché un grafico del modello approssimato usato per il suo calcolo, la pendenza della curva dose-risposta e il suo errore standard,
- altri effetti biologici osservati o misure effettuate: riferire qualsiasi altro effetto biologico osservato o misurato (ad esempio, crescita degli animali riproduttori) comprese le motivazioni adeguate,
- spiegazione di eventuali deviazioni dal metodo di prova.

3. **BIBLIOGRAFIA**

- (1) OECD Test Guideline Programme, Report of the Workshop on the *Daphnia magna* Pilot Ring Test, Sheffield University, UK, 20-21 March 1993.
- (2) OECD Environmental Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 6. Report of the Final Ring Test of the *Daphnia magna* Reproduction Test Paris. 1997.
- (3) Baird D. J., Barber J., Bradley M. C., Soares A. M. V. M. and Calow P. (1991). A comparative study of genotype sensitivity to acute toxic stress using clones of *Daphnia magna* Strauss. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 21, pp. 257-265.
- (4) Elendt B. P., (1990). Selenium deficiency in Crustacea; An ultrastructural approach to antennal damage in *Daphnia magna* Straus. *Protoplasma*, 154, pp. 25-33.
- (5) EPA (1993). Methods for Measuring the Acute Toxicity of Effluents and Receiving Waters to Freshwater and Marine Organisms. (Fourth ed.). EPA/600/4-90/027F. C. I. Weber (ed), USEPA, Cincinnati, Ohio.
- (6) Vigano L., (1991) Suitability of commercially available spring waters as standard medium for culturing *Daphnia magna*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 47, pp. 775-782.
- (7) ASTM (1988). Standard Guide for Conducting Acute Toxicity Tests with Fishes, Macroinvertebrates and Amphibians. E729-88a. American Society for Testing and Materials, Philadelphia P.A. 20 pp.
- (8) Baird D. J., Soares A. M. V. M., Girling A., Barber J., Bradley M. C. and Calow P. (1989). The long term maintenance of *Daphnia magna* Straus for use in ecotoxicological tests; problems and prospects. In: Proceedings of the 1st European Conference on Ecotoxicology. Copenhagen 1988 (H.Løkke, H. Tyle & F. Bro-Rasmussen. Eds.), pp. 144-148.
- (9) Parkhurst B. R., Forte J. L. and Wright G. P. (1981). Reproducibility of a life-cycle toxicity test with *Daphnia magna*. *Bull. Environ. Contam. and Toxicol.*, 26, pp. 1-8.
- (10) Cowgill U. M. and Milazzo D. P. (1990) The sensitivity of two cladocerans to water quality variables: salinity and hardness. *Arch. Hydrobiol.*, 120(2), pp. 185-196.
- (11) Korshikov (1990). *Pseudokirchneriella subcapitata* Hindak, F-1990. *Biologice Prace*, 36, 209.
- (12) Sims I. R., Watson S. and Holmes D. (1993). Toward a standard *Daphnia* juvenile production test. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 12, pp. 2053-2058.
- (13) Sims I. (1993). Measuring the growth of phytoplankton: the relationship between total organic carbon with three commonly used parameters of algal growth. *Arch. Hydrobiol.*, 128, pp. 459-466.
- (14) Dunnett C. W., (1955). A multiple comparisons procedure for comparing several treatments with a control. *J. Amer. Statist. Assoc.*, 50, pp. 1096-1121.
- (15) Dunnett C. W., (1964). New tables for multiple comparisons with a control. *Biometrics*, 20, pp. 482-491.
- (16) Williams D. A. (1971). A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose control. *Biometrics* 27, pp. 103-117.
- (17) Williams D. A. (1972). The comparison of several dose levels with a zero dose control. *Biometrics*, 28, pp. 510-531.
- (18) Draper N. R. and Smith H. (1981). *Applied Regression Analysis*, second edition, Wiley, N.Y.
- (19) Brain P. and Cousens R. (1989). An equation to describe dose responses where there is stimulation of growth at low doses. *Weed Research*, 29, pp. 93-96.
- (20) Wilson E. O. and Bossert, W. H. (1971). *A Primer of Population Biology*. Sinauer Associates Inc. Publishers.
- (21) Poole R. W. (1974). *An Introduction to quantitative Ecology*. McGraw-Hill Series in Population Biology, New York, pp. 532.
- (22) Meyer J. S., Ingersoll C. G., McDonald L. L. and Boyce M. S. (1986). Estimating uncertainty in population growth rates: Jackknife vs bootstrap techniques. *Ecology*, 67, pp. 1156-1166.

APPENDICE 1

PREPARAZIONE DEI MEZZI M7 E M4 DI ELENDT TOTALMENTE DEFINITI

Acclimatazione ai mezzi M7 e M4 di Elendt

Alcuni laboratori hanno avuto difficoltà nel trasferire direttamente le daphnie nei mezzi M4 (1) e M7. Per contro, con l'acclimatazione graduale, cioè lo spostamento dal mezzo originario a un mezzo Elendt al 30 %, poi al 60 % e infine al 100 % si sono avuti risultati soddisfacenti. Potrebbe essere necessario prevedere periodi di acclimatazione persino di un mese.

PREPARAZIONE

Oligoelementi

Inizialmente si preparano soluzioni madri distinte (I) dei singoli oligoelementi in acqua di adeguata purezza, ad esempio deionizzata, distillata o sottoposta a osmosi inversa. Da queste diverse soluzioni madri (I) si prepara una seconda soluzione madre singola (II) che contiene tutti gli oligoelementi (soluzione combinata), e cioè:

Soluzioni madre I (sostanza singola)	Quantità aggiunta all'acqua (mg/l)	Concentrazione (in relazione al mezzo M4) (volte)	Per preparare la soluzione madre combinata II aggiungere la seguente quantità di solu- zione madre I ad acqua (ml/l)	
			M 4	M 7
H ₃ BO ₃	57 190	20 000	1,0	0,25
MnCl ₂ * 4 H ₂ O	7 210	20 000	1,0	0,25
LiCl	6 120	20 000	1,0	0,25
RbCl	1 420	20 000	1,0	0,25
SrCl ₂ * 6 H ₂ O	3 040	20 000	1,0	0,25
NaBr	320	20 000	1,0	0,25
Na ₂ MoO ₄ * 2 H ₂ O	1 260	20 000	1,0	0,25
CuCl ₂ * 2 H ₂ O	335	20 000	1,0	0,25
ZnCl ₂	260	20 000	1,0	1,0
CoCl ₂ * 6 H ₂ O	200	20 000	1,0	1,0
KI	65	20 000	1,0	1,0
Na ₂ SeO ₃	43,8	20 000	1,0	1,0
NH ₄ VO ₃	11,5	20 000	1,0	1,0
Na ₂ EDTA * 2 H ₂ O	5 000	2 000	—	—
FeSO ₄ * 7 H ₂ O	1 991	2 000	—	—

Sia la soluzione Na₂EDTA che la FeSO₄ vengono preparate singolarmente, versate insieme e inserite immediatamente nell'autoclave. Con ciò si ottiene:

21 soluzione Fe-EDTA		1 000	20,0	5,0
----------------------	--	-------	------	-----

Mezzi M4 e M7

I mezzi M4 e M7 si preparano usando la soluzione madre II, i macronutrienti e le vitamine, nel modo seguente:

	Quantità aggiunta ad acqua (mg/l)	Concentrazione (rispetto al mezzo M4) (volte)	Quantità di soluzione madre aggiunta per preparare il mezzo (ml/l)	
			M 4	M 7
Soluzione madre II oligoelementi combinati		20	50	50

Soluzioni madri con macrocostituenti (singola sostanza)

CaCl ₂ * 2 H ₂ O	293 800	1 000	1,0	1,0
MgSO ₄ * 7 H ₂ O	246 600	2 000	0,5	0,5
KCl	58 000	10 000	0,1	0,1
NaHCO ₃	64 800	1 000	1,0	1,0
Na ₂ SiO ₃ * 9 H ₂ O	50 000	5 000	0,2	0,2
NaNO ₃	2 740	10 000	0,1	0,1
KH ₂ PO ₄	1 430	10 000	0,1	0,1
K ₂ HPO ₄	1 840	10 000	0,1	0,1
Soluzione madre combinata di vitamine	–	10 000	0,1	0,1

La soluzione madre combinata di vitamine si prepara aggiungendo le 3 vitamine a 1 litro di acqua, come segue:

Cloridrato di tiammina	750	10 000	–	–
Cianocobalamina (B ₁₂)	10	10 000	–	–
Biotina	7,5	10 000	–	–

La soluzione madre combinata di vitamine si conserva congelata in piccole aliquote. Le vitamine si aggiungono ai mezzi poco prima dell'uso.

Note: Per evitare la precipitazione dei sali durante la preparazione dei mezzi completi, aggiungere le aliquote delle soluzioni madre a circa 500-800 ml di acqua deionizzata e poi portare a 1 litro.

Il primo studio pubblicato sul mezzo M4 si trova in Elendt, B. P. (1990). Selenium deficiency in crustacea; an ultrastructural approach to antennal damage in *Daphnia magna* Straus. *Protoplasma*, 154, pp. 25-33.

APPENDICE 2

ANALISI DEL CARBONIO ORGANICO TOTALE (TOC) E PRODUZIONE DI UN NOMOGRAMMA PER IL CONTENUTO DI TOC DELL'ALIMENTO ALGALE

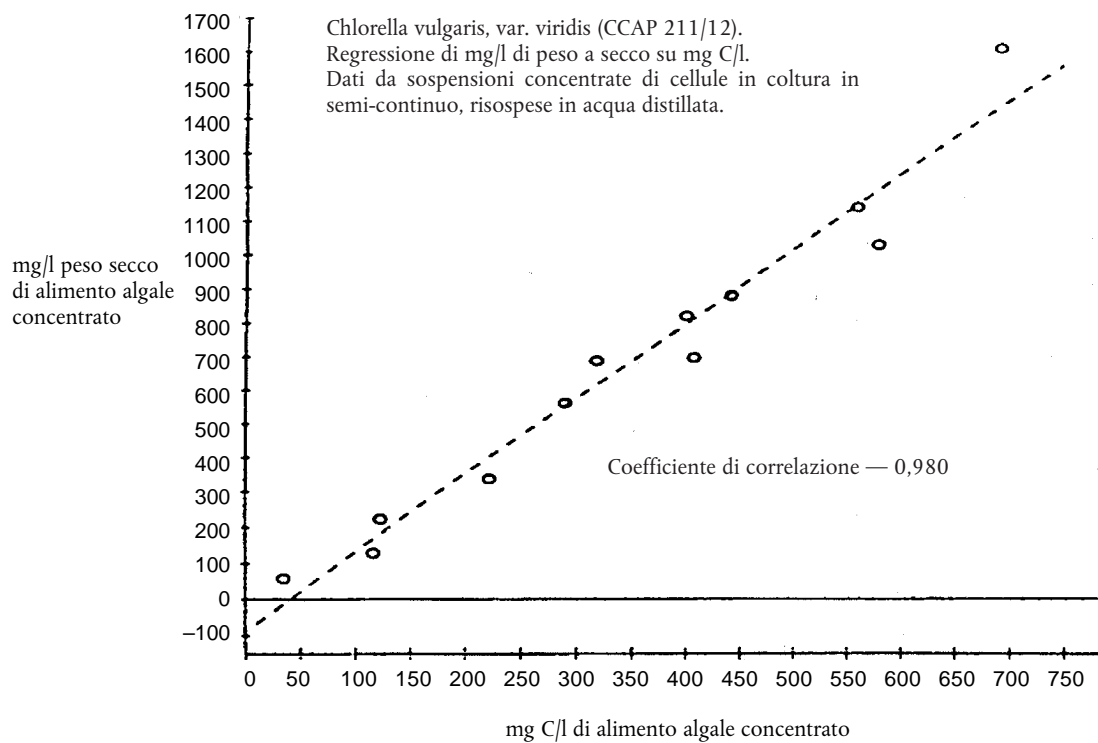
È riconosciuto che il contenuto di carbonio dell'alimento algale non viene di norma misurato direttamente, bensì mediante correlazioni (cioè nomogrammi) con misure sostitutive quali il numero di cellule algali o l'assorbanza della luce.

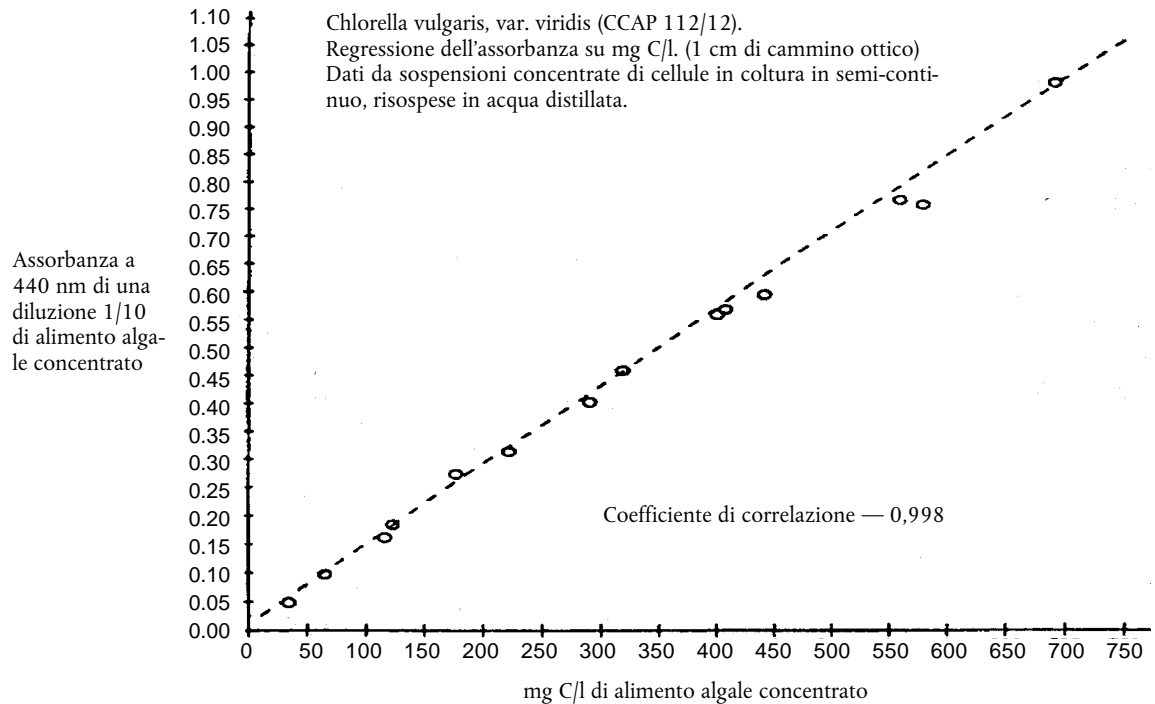
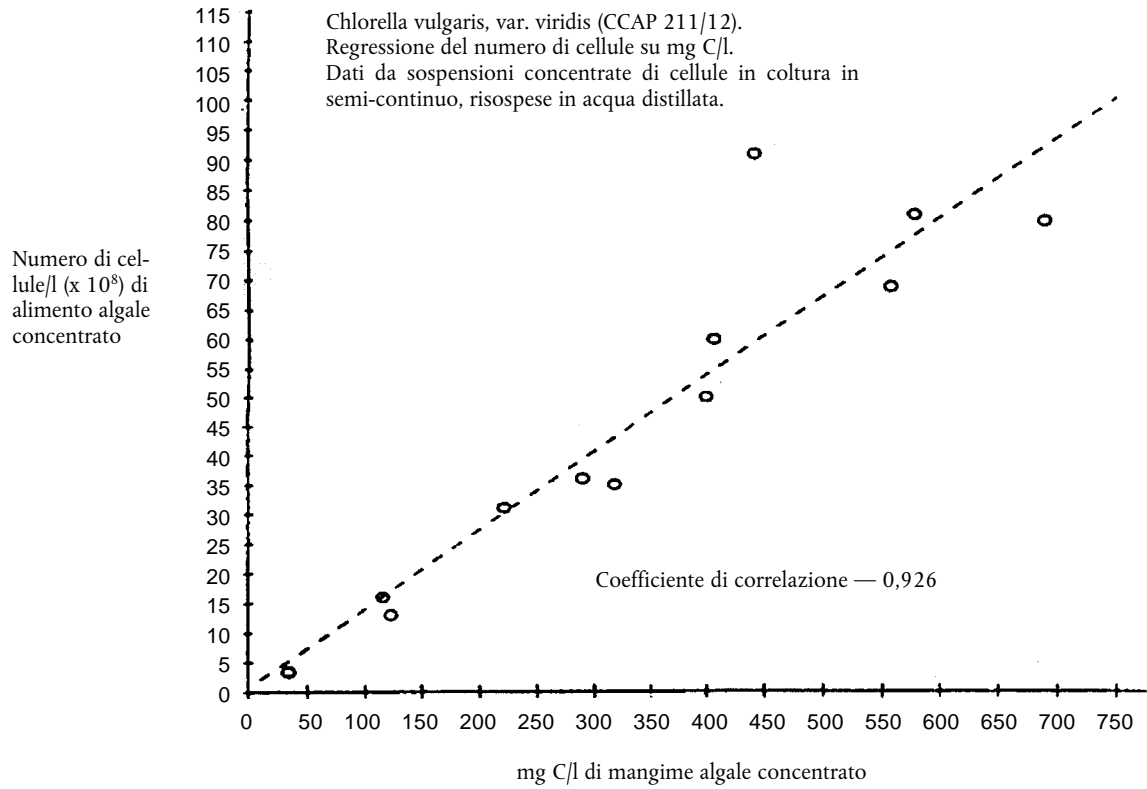
Il TOC dovrebbe essere misurato per ossidazione ad alta temperatura piuttosto che mediante UV o metodi con persolfati. (Cfr.: The Instrumental Determination of Total Organic Carbon, Total Oxygen Demand and Related Determinands 1979, HMSO 1980; 49 High Holborn, London WC1V 6HB).

Per la produzione del nomogramma, le alghe vanno separate dal mezzo di crescita mediante centrifugazione, seguita da risospensione in acqua distillata. Occorre misurare il parametro surrogato e la concentrazione del TOC in ciascun campione in triplicato. Vanno analizzati i bianchi di acqua distillata e la loro concentrazione di TOC viene dedotta dalla concentrazione del TOC nel campione di alghe.

Il nomogramma deve essere lineare nell'intervallo richiesto di concentrazioni del carbonio. Di seguito sono riportati alcuni esempi.

NB: Non usare questi nomogrammi per effettuare conversioni; è essenziale che ogni laboratorio prepari il suo nomogramma..





APPENDICE 3

ESEMPIO DI SCHEDA PER LA RACCOLTA DI DATI SUL RINNOVO DEL MEZZO, IL MONITORAGGIO FISICO/CHIMICO, L'ALIMENTAZIONE, LA RIPRODUZIONE DELLE DAPHNIA E LA MORTALITÀ DEGLI ADULTI

Esperimento n.:	Inizio raccolta dati:			Clone:			Mezzo:			Tipo di cibo:			Sostanza di prova:			Concentrazione nominale:								
Giorno	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21		
Rinnovo del mezzo (spuntare)																								
PH ⁽¹⁾																								nuovo
																								vecchio
O ₂ mg/l ⁽¹⁾																								nuovo
																								vecchio
Temperatura (°C) ⁽¹⁾																								nuovo
																								vecchio
Somministrazione del cibo (spuntare)																								
N. di piccoli vivi ⁽²⁾																								Totale
Recipiente 1																								
2																								
3																								
4																								
5																								
6																								
7																								
8																								
9																								
10																								
																								Totale
Mortalità cumulativa adulti ⁽³⁾																								

⁽¹⁾ Indicare quale recipiente è stato usato per l'esperimento.
⁽²⁾ Registrare la mortalità di qualsiasi animale adulto inserendo la lettera «M» nella casella corrispondente.
⁽³⁾ Registrare le schiuse abortite inserendo la sigla «AB» nella casella corrispondente.

APPENDICE 4

ESEMPIO DI SCHEDA PER LA REGISTRAZIONE DEI RISULTATI DELLE ANALISI CHIMICHE

a) **Concentrazioni misurate**

Concentrazioni nominali	Campione settimana 1		Campione settimana 2		Campione settimana 3	
	Fresco	Vecchio	Fresco	Vecchio	Fresco	Vecchio

b) **Concentrazioni misurate come percentuale del valore nominale**

Concentrazioni nominali	Campione settimana 1		Campione settimana 2		Campione settimana 3	
	Fresco	Vecchio	Fresco	Vecchio	Fresco	Vecchio

APPENDICE 5

CALCOLO DI UNA MEDIA PONDERATA NEL TEMPO

Media ponderata nel tempo

Dato che la concentrazione della sostanza di prova può diminuire nel periodo fra i rinnovi del mezzo è necessario considerare quale concentrazione vada scelta come rappresentativa dell' intervallo di concentrazioni a cui sono state esposte le daphnie riproduttrici. La selezione deve basarsi su considerazioni biologiche oltre che statistiche. Per esempio, se si ritiene che la riproduzione venga influenzata soprattutto dalla concentrazione picco, si deve utilizzare la concentrazione massima. Se invece si ritiene più importante l'effetto accumulato o a più lungo termine della sostanza tossica, allora risulta più pertinente una concentrazione media. In questo caso una media adeguata è la concentrazione media ponderata nel tempo, in quanto tiene conto della variazione della concentrazione istantanea nel corso del tempo.

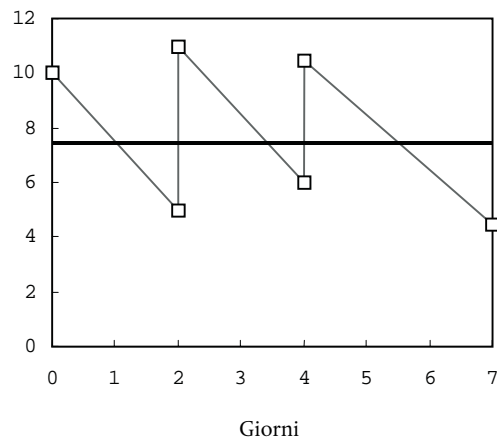


Figura 1: Esempio di media ponderata nel tempo

La Figura 1 mostra un esempio di test (semplificato) della durata di sette giorni con rinnovo del mezzo nei giorni 0, 2 e 4.

- La linea sottile a zig-zag rappresenta la concentrazione in qualsiasi momento nel tempo. Si suppone che la caduta di concentrazione segua un processo di decadimento esponenziale.
- I sei quadratini rappresentano le concentrazioni osservate misurate all'inizio e alla fine di ciascun periodo di rinnovo.
- La linea retta spessa indica la posizione della media ponderata nel tempo.

La media ponderata nel tempo viene calcolata in modo che l'area ad essa sottostante sia uguale all'area sotto la curva della concentrazione. Il calcolo per l'esempio in figura è illustrato nella tabella 1.

Tabella 1: Calcolo della media ponderata nel tempo

Rinnovo n.	Giorni	Conc0	Conc1	Ln(Conc0)	Ln(Conc1)	Area
1	2	10,000	4,493	2,303	1,503	13,767
2	2	11,000	6,037	2,398	1,798	16,544
3	3	10,000	4,066	2,303	1,403	19,781
Giorni totali: 7					Area totale	50,091
					Media ponderata/t	7,156

«Giorni» è il numero di giorni nel periodo di rinnovo.

«Conc0» è la concentrazione misurata all'inizio di ciascun periodo di rinnovo.

«Conc1» è la concentrazione misurata alla fine di ciascun periodo di rinnovo.

«Ln(Conc0)» è il logaritmo naturale di Conc0.

«Ln(Conc1)» è il logaritmo naturale di Conc1.

«Area» è l'area sotto la curva esponenziale per ciascun periodo di rinnovamento. Viene calcolata nel modo seguente:

$$\text{Area} = \frac{\text{Conc0} - \text{Conc1}}{\text{Ln}(\text{Conc0}) - \text{Ln}(\text{Conc1})} \times \text{Giorni}$$

La media ponderata nel tempo («media ponderata/t») è l'«Area totale» divisa per i «Giorni totali».

Ovviamente per il test di riproduzione con *Daphnia* la tabella andrebbe prolungata fino a coprire 21 giorni.

È chiaro che quando le osservazioni vengono effettuate solo all'inizio e alla fine di ciascun periodo di rinnovamento non è possibile confermare che il processo di decadimento è effettivamente esponenziale. Una curva diversa produrrebbe un calcolo diverso per l'Area. È tuttavia plausibile che il processo di decadimento sia esponenziale e questa è probabilmente la curva migliore da usare in assenza di altre informazioni.

È però necessario procedere con cautela se l'analisi chimica non rileva alcuna sostanza alla fine del periodo di rinnovo. A meno che non sia possibile stimare la rapidità con cui la sostanza è scomparsa dalla soluzione, è impossibile ottenere un'area sotto la curva che sia realistica, e pertanto è impossibile ottenere una ragionevole media ponderata nel tempo.

ALLEGATO 6

ALLEGATO VI

REQUISITI GENERALI PER LA CLASSIFICAZIONE E L'ETICHETTATURA DI SOSTANZE E PREPARATI PERICOLOSI**Indice**

1. INTRODUZIONE GENERALE
2. CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLE PROPRIETÀ FISICOCHIMICHE
 - 2.1. Introduzione
 - 2.2. Criteri per la classificazione, la scelta dei simboli, l'indicazione di pericolo e la scelta delle frasi di rischio
 - 2.2.1. Esplosivo
 - 2.2.2. Comburente
 - 2.2.3. Altamente infiammabile
 - 2.2.4. Facilmente infiammabile
 - 2.2.5. Infiammabile
 - 2.2.6. Altre proprietà fisico-chimiche
3. CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLE PROPRIETÀ TOSSICOLOGICHE
 - 3.1. Introduzione
 - 3.2. Criteri per la classificazione, la scelta dei simboli, l'indicazione di pericolo e la scelta delle frasi di rischio
 - 3.2.1. Molto tossico
 - 3.2.2. Tossico
 - 3.2.3. Nocivo
 - 3.2.4. Osservazioni concernenti l'impiego della frase R48
 - 3.2.5. Corrosivo
 - 3.2.6. Irritante
 - 3.2.7. Sensibilizzante
 - 3.2.8. Altre proprietà tossicologiche
4. CLASSIFICAZIONE IN BASE AGLI EFFETTI SPECIFICI SULLA SALUTE UMANA
 - 4.1. Introduzione
 - 4.2. Criteri per la classificazione, l'indicazione di pericolo e la scelta delle frasi di rischio
 - 4.2.1. Sostanze cancerogene
 - 4.2.2. Sostanze mutagene
 - 4.2.3. Sostanze tossiche per la riproduzione
 - 4.2.4. Procedura per la classificazione dei preparati riguardante gli effetti specifici sulla salute

5. CLASSIFICAZIONE IN BASE AGLI EFFETTI SULL'AMBIENTE
 - 5.1. Introduzione
 - 5.2. Criteri per la classificazione, l'indicazione del pericolo e la scelta delle frasi indicanti i rischi
 - 5.2.1. Ambiente acquatico
 - 5.2.2. Ambiente non acquatico
6. SCELTA DELLE FRASI RELATIVE AI CONSIGLI DI PRUDENZA
 - 6.1. Introduzione
 - 6.2. Frasi relative ai consigli di prudenza per le sostanze ed i preparati
7. ETICHETTATURA
8. CASI PARTICOLARI: Sostanze
 - 8.1. Bombole di gas trasportabili
 - 8.2. Bombole di gas destinate a propano, butano o gas di petrolio liquefatto (GPL)
 - 8.3. Metalli in forma massiva
 - 8.4. Sostanze caratterizzate dalla frase R65
9. CASI PARTICOLARI: Preparati
 - 9.1. Preparati gassosi (miscele di gas)
 - 9.2. Bombole di gas destinate a preparati contenenti propano, butano o gas di petrolio liquefatto (GPL) odorizzati
 - 9.3. Leghe, preparati contenenti polimeri, preparati contenenti elastomeri
 - 9.4. Preparati caratterizzati dalla frase R65
 - 9.5. Perossidi organici
 - 9.6. Requisiti supplementari di etichettatura per taluni preparati

DICHIARAZIONE DELLA COMMISSIONE

1. INTRODUZIONE GENERALE
 - 1.1. L'obiettivo della classificazione è l'identificazione di tutte le proprietà fisicochimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche delle sostanze e dei preparati che possano comportare rischi nel corso della normale manipolazione o utilizzazione. Dopo l'identificazione delle proprietà pericolose, la sostanza o il preparato devono essere etichettati per indicare il pericolo o i pericoli, al fine di proteggere l'utilizzatore, il pubblico e l'ambiente.
 - 1.2. Il presente allegato illustra i criteri generali di classificazione e di etichettatura delle sostanze e dei preparati di cui all'articolo 4 della presente direttiva e all'articolo 4 della direttiva 1999/45/CE, nonché altre direttive sui preparati pericolosi.

Il presente allegato è destinato a tutti gli interessati ai metodi di classificazione e di etichettatura delle sostanze e dei preparati pericolosi, ovvero, fabbricanti, importatori o autorità nazionali.
 - 1.3. Le disposizioni della presente direttiva e della direttiva 1999/45/CE hanno lo scopo di mettere a disposizione della popolazione e dei lavoratori informazioni essenziali sulle sostanze e sui preparati pericolosi. L'etichetta richiama l'attenzione di coloro che manipolano o utilizzano dette sostanze o preparati sui pericoli insiti in alcuni di essi.

L'etichetta può inoltre richiamare l'attenzione su informazioni più complete in materia di precauzioni e di utilizzazione del prodotto, disponibili sotto altra forma.

- 1.4. L'etichetta tiene conto di tutti i pericoli potenziali connessi con la normale manipolazione ed utilizzazione delle sostanze e dei preparati pericolosi nella forma in cui vengono commercializzati, ma non necessariamente nelle altre possibili forme di d'utilizzazione finale, ad esempio allo stato diluito. I pericoli più gravi sono segnalati da simboli; questi pericoli e quelli causati da altre proprietà pericolose sono precisati in frasi standard, mentre altre frasi, relative ai consigli di prudenza, indicano le precauzioni necessarie.

Nel caso delle sostanze, l'informazione è completata dalla denominazione della sostanza secondo una nomenclatura chimica riconosciuta a livello internazionale, preferibilmente quella utilizzata dall'Inventario europeo delle sostanze chimiche commerciali esistenti (European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances — EINECS) o dall'Elenco europeo delle sostanze chimiche notificate (European List of Notified Chemical Substances — ELINCS), dal numero CE e da nome, indirizzo e numero di telefono del responsabile dell'immissione della sostanza sul mercato avente sede nella Comunità.

Nel caso dei preparati, l'informazione conforme all'articolo 10, paragrafo 2, della direttiva 1999/45/CE è completata:

- dal nome commerciale o dalla denominazione del preparato,
- dalla denominazione chimica della o delle sostanze presenti nel preparato e
- dal nome, dall'indirizzo completo e dal numero di telefono del responsabile dell'immissione sul mercato del preparato avente sede nella Comunità.

- 1.5. L'articolo 6 stabilisce che i fabbricanti, distributori e importatori di sostanze pericolose che non figurano ancora nell'allegato I, ma che sono incluse nell'EINECS, sono tenuti ad effettuare una ricerca per reperire tutti i principali dati esistenti e accessibili sulle proprietà di tali sostanze. In base a tali informazioni essi devono imballare e provvisoriamente etichettare tali sostanze conformemente alle regole stabilite negli articoli da 22 a 25 ed ai criteri enunciati nel presente allegato.

1.6. **Dati necessari per la classificazione e l'etichettatura**

- 1.6.1. Nel caso delle sostanze i dati per la classificazione e l'etichettatura sono ottenuti secondo le modalità descritte qui di seguito.

- a) Per le sostanze per le quali occorre fornire le informazioni specificate nell'allegato VII la maggior parte dei dati necessari per la classificazione e l'etichettatura è contenuta nel «fascicolo di base». La classificazione e l'etichettatura verranno rivedute, se necessario, quando saranno disponibili nuove informazioni (allegato VIII).
- b) Per le altre sostanze (ad esempio quelle di cui al punto 1.5 precedente) i dati necessari per la classificazione e l'etichettatura potranno essere eventualmente ricavati da numerose altre fonti, ad esempio:
 - i risultati di precedenti saggi,
 - le informazioni necessarie in applicazione delle norme internazionali sul trasporto delle sostanze pericolose,
 - le informazioni tratte da opere di riferimento e da pubblicazioni specializzate, o
 - le informazioni basate sull'esperienza.

Se di pertinenza, possono essere presi in considerazione anche le relazioni convalidate struttura-attività e i giudizi degli esperti.

- 1.6.2. Nel caso dei preparati i dati per la classificazione e l'etichettatura sono di norma ottenuti secondo le modalità descritte qui di seguito.

- a) I dati fisico-chimici si ottengono applicando i metodi specificati nell'allegato V. Tali metodi si applicano anche ai preparati disciplinati dalla direttiva 91/414/CEE, salvo se risultano accettabili altri metodi riconosciuti a livello internazionale in base alle disposizioni degli allegati II e III della direttiva 91/414/CEE (articolo 5, paragrafo 5, della direttiva 1999/45/CE). Per i preparati gassosi si può impiegare un metodo di calcolo delle proprietà di comburenza ed infiammabilità (cfr. 9.1.1.1 e 9.1.1.2). Per i preparati non gassosi contenenti perossidi organici si può utilizzare un metodo di calcolo delle proprietà comburenti (cfr. 2.2.2.1).

- b) I dati concernenti gli effetti sulla salute si ottengono:
- applicando i metodi specificati nell'allegato V, salvo se, nel caso dei prodotti fitosanitari, sono accettabili altri metodi riconosciuti a livello internazionale in base alle disposizioni degli allegati II e III della direttiva 91/414/CEE [articolo 6, paragrafo 1, lettera b), della direttiva 1999/45/CE],
 - e/o applicando il metodo convenzionale di cui all'articolo 6 e all'allegato II, parte A da 1 a 6 e parte B da 1 a 5 della direttiva 1999/45/CE, oppure,
 - in caso di R65, applicando i criteri di cui al punto 3.2.3,
 - per la valutazione degli effetti cancerogeni, mutageni e di tossicità riproduttiva, invece, applicando uno dei metodi convenzionali di cui all'articolo 6 e all'allegato II, parte A da 7 a 9 e parte B 6 della direttiva 1999/45/CE.
- c) I dati sulle proprietà ecotossicologiche
- i) riferiti esclusivamente alla tossicità acquatica
 - si ottengono applicando i metodi di cui all'allegato V, fatte salve le condizioni di cui all'allegato III, parte C, della direttiva 1999/45/CE, a meno che, nel caso dei prodotti fitosanitari, siano accettabili altri metodi riconosciuti a livello internazionale in base alle disposizioni degli allegati II e III della direttiva 91/414/CEE [articolo 7, paragrafo 1, lettera b), della direttiva 1999/45/CE], oppure
 - applicando uno dei metodi convenzionali di cui all'articolo 7 e all'allegato III, parti A e B, della direttiva 1999/45/CE;
 - ii) destinati alla valutazione della capacità potenziale (o effettiva) di bioaccumulo si ottengono procedendo ad una determinazione del log Pow (o del BCF), mentre quelli destinati alla valutazione della degradabilità si ricavano da uno dei metodi convenzionali di cui all'articolo 7 e all'allegato III, parti A e B, della direttiva 1999/45/CE;
 - (iii) riferiti ai pericoli per lo strato di ozono si ottengono applicando uno dei metodi convenzionali di cui all'articolo 7 e all'allegato III, parti A e B, della direttiva 1999/45/CE.

Nota relativa alle prove sugli animali

L'esecuzione di prove sugli animali per ottenere dati sperimentali è soggetta alle disposizioni della direttiva 86/609/CEE concernente la protezione degli animali impiegati a scopi sperimentali.

Nota relativa alle proprietà fisicochimiche:

Per i perossidi organici ed i preparati a base di perossidi organici i dati si possono ottenere mediante il metodo di calcolo illustrato al punto 9.5. Per i preparati gassosi si può utilizzare un metodo di calcolo per l'infiammabilità e le proprietà comburenti (cfr. punto 9).

1.7. Applicazione dei criteri guida

La classificazione deve basarsi sulle proprietà fisicochimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche delle sostanze e dei preparati.

Ai sensi del punto 1.6 la classificazione delle sostanze e dei preparati avviene sulla base dei criteri di cui ai punti da 2 a 5 (sostanze) e ai punti 2, 3, 4.2.4 e 5 del presente allegato. Si devono prendere in considerazione tutti i tipi di pericolo. Ad esempio, la classificazione di cui al punto 3.2.1 non implica che si possa ignorare i punti come il 3.2.2 o il 3.2.4.

L'obiettivo della scelta del o dei simboli e della o delle frasi di rischio è di illustrare sull'etichetta la natura specifica dei potenziali pericoli identificati nella classificazione.

In deroga ai criteri di cui ai punti 2.2.3, 2.2.4 e 2.2.5, le sostanze e i preparati sotto forma d'aerosol sono disciplinati dalle disposizioni di cui alla direttiva 75/324/CEE, modificata e adeguata al progresso tecnico.

1.7.1. Definizioni

Sostanze: gli elementi chimici ed i loro composti, allo stato naturale o ottenuti mediante qualsiasi procedimento di produzione, contenenti gli additivi necessari per preservare la stabilità del prodotto e le impurezze derivanti dal procedimento impiegato, esclusi i solventi che possono essere separati senza incidere sulla stabilità della sostanza o modificarne la composizione.

Una sostanza può essere ben definita chimicamente (ad esempio l'acetone) o consistere in una miscela complessa di costituenti di varia composizione (ad esempio i distillati aromatici). In quest'ultimo caso sono stati identificati alcuni costituenti.

Preparati: le miscele o soluzioni composte da due o più sostanze.

1.7.2. Applicazione dei criteri guida per le sostanze

I criteri guida illustrati nel presente allegato sono direttamente applicabili se i dati in questione sono stati ottenuti con metodi di prova paragonabili a quelli descritti nell'allegato V, in altri casi i dati disponibili devono essere valutati confrontando i metodi di prova utilizzati con quelli dell'allegato V e con le norme contenute nel presente allegato per definire la corretta classificazione ed etichettatura.

In alcuni casi potrebbero sorgere dubbi circa l'applicazione dei criteri più pertinenti, specialmente laddove occorra il giudizio di un esperto. In detti casi il fabbricante, il distributore o l'importatore classifica ed etichetta la sostanza a titolo provvisorio in base ad una valutazione delle caratteristiche evidenti ad opera di una persona competente.

Fatto salvo l'articolo 6, laddove sia stata applicata la procedura di cui sopra e si temano possibili incongruenze, può essere presentata una proposta di inserimento della classificazione provvisoria nell'allegato I. Tale proposta deve essere presentata ad uno degli Stati membri e corredata di opportuni dati scientifici (cfr. anche il punto 4.1).

Analoga procedura si applica qualora siano state reperite informazioni che sollevano dubbi circa l'accuratezza di una voce già inserita nell'allegato I.

1.7.2.1. *Classificazione di sostanze contenenti impurezze o additivi o singoli costituenti*

Occorre tenere conto della presenza di eventuali impurezze, additivi o singoli costituenti delle sostanze complesse se le loro concentrazioni sono superiori o pari ai limiti specificati qui di seguito:

- 0,1 % per le sostanze classificate come molto tossiche, tossiche, cancerogene di categoria 1 o 2, mutagene di categoria 1 o 2, tossiche per la riproduzione di categoria 1 o 2, oppure pericolose per l'ambiente (contrassegnate dal simbolo «N» per l'ambiente acquatico, pericolose per lo strato di ozono),
- 1 % per le sostanze classificate come nocive, corrosive, irritanti, sensibilizzanti, cancerogene di categoria 3, mutagene di categoria 3, tossiche per riproduzione di categoria 3, oppure pericolose per l'ambiente (non contrassegnate dal simbolo «N», ossia nocive per gli organismi acquatici e che possono produrre effetti negativi a lungo termine),

salvo se nell'allegato I sono stati specificati valori più bassi.

Ad eccezione delle sostanze specificatamente elencate nell'allegato I, la classificazione dovrebbe essere effettuata in base ai requisiti di cui agli articoli 5, 6 e 7 della direttiva 1999/45/CE del Consiglio.

Nel caso dell'amianto (650-013-00-6), questa regola generale non si applica sino a quando non sarà fissato un limite di concentrazione nell'allegato I. Le sostanze contenenti tracce di amianto devono essere classificate ed etichettate conformemente ai principi dell'articolo 6 della presente direttiva.

1.7.3. Applicazioni dei criteri guida per i preparati

I criteri guida illustrati nel presente allegato sono direttamente applicabili nel caso in cui i dati in questione siano stati ottenuti mediante metodi di prova comparabili a quelli descritti nell'allegato V, ad eccezione dei criteri di cui al capitolo 4 per i quali è possibile applicare soltanto il metodo convenzionale. Anche in relazione ai criteri del capitolo 5, si applica un metodo convenzionale, con l'eccezione della tossicità acquatica, fatte salve le condizioni specificate nell'allegato III, parte C, della direttiva 1999/45/CE. Per i preparati che rientrano

nel campo d'applicazione della direttiva 91/414/CEE si ritengono accettabili anche i dati relativi alla classificazione e all'etichettatura ottenuti mediante altri metodi riconosciuti a livello internazionale (cfr. disposizioni specifiche al punto 1.6 del presente allegato). Negli altri casi, i dati disponibili devono essere valutati confrontando i metodi di prova utilizzati con quelli presentati nell'allegato V e con norme contenute nel presente allegato, in modo da applicare la classificazione e l'etichettatura appropriate.

Qualora i pericoli per la salute e l'ambiente siano valutati mediante uno dei metodi convenzionali di cui agli articoli 6 e 7 e agli allegati II e III della direttiva 1999/45/CE, i limiti di concentrazione da utilizzare sono quelli indicati:

- nell'allegato I della presente direttiva,
- oppure nell'allegato II, parte B e/o nell'allegato III, parte B, della direttiva 1999/45/CE, qualora la sostanza o le sostanze non figurino nell'allegato I della presente direttiva o vi figurino senza limiti di concentrazione.

Nel caso di preparati che contengano miscele di gas, la classificazione relativa agli effetti sulla salute e sull'ambiente sarà stabilita con il metodo di calcolo in base ai singoli limiti di concentrazione fissati nell'allegato I della presente direttiva o, qualora tali limiti non figurino nell'allegato I, in base ai criteri di cui agli allegati II e III della direttiva 1999/45/CE.

1.7.3.1. *Preparati o sostanze descritte al punto 1.7.2.1, impiegati come costituenti di altri preparati*

L'etichettatura di tali preparati deve essere conforme alle disposizioni dell'articolo 10 della presente direttiva, in base ai principi di cui agli articoli 3 e 4 della direttiva 1999/45/CE. In alcuni casi, tuttavia, le informazioni contenute nell'etichetta del preparato o della sostanza di cui al punto 1.7.2.1, non consentono ad altri fabbricanti, che desiderino utilizzare il suddetto preparato come costituente dei loro preparati, di eseguire correttamente la classificazione e l'etichettatura dei preparati stessi.

In tal caso, il responsabile dell'immissione sul mercato del preparato o della sostanza di cui al punto 1.7.2.1, avente sede nella Comunità, sia questi il fabbricante, l'importatore o il distributore, fornisce appena possibile e su richiesta giustificata, tutti i dati necessari relativi alle sostanze pericolose presenti per consentire la corretta classificazione ed etichettatura del nuovo preparato. Questi dati consentono anche al responsabile dell'immissione sul mercato del nuovo preparato di conformarsi agli altri requisiti previsti dalla direttiva 1999/45/CE.

2. CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLE PROPRIETÀ FISICOCHIMICHE

2.1. **Introduzione**

I metodi di prova per la determinazione delle proprietà esplosive, comburenti e d'infiammabilità indicati nell'allegato V hanno lo scopo di precisare il significato delle definizioni generali contenute nell'articolo 2, paragrafo 2, lettere da a) a e). I criteri derivano direttamente dai metodi di prova di cui all'allegato V, quando sono menzionati.

Se sono disponibili informazioni adeguate che dimostrino in pratica che le proprietà fisicochimiche delle sostanze e dei preparati (ad eccezione dei perossidi organici) sono diverse da quelle che si rilevano dai metodi di prova di cui all'allegato V, tali sostanze e preparati dovrebbero essere classificati in funzione del pericolo che possono presentare per coloro che manipolano le sostanze ed i preparati o per altre persone.

2.2. **Criteri per la classificazione, la scelta dei simboli, l'indicazione del pericolo e la scelta delle frasi indicanti i rischi**

Nel caso dei preparati è necessario prendere in considerazione i criteri di cui all'articolo 5 della direttiva 1999/45/CE.

2.2.1. Esplosivo

Le sostanze e i preparati sono classificati come esplosivi e contrassegnati dal simbolo «E» e dall'indicazione di pericolo «esplosivo» in base ai risultati delle prove descritte nell'allegato V, e nella misura in cui le sostanze e i

preparati sono esplosivi nella forma in cui sono commercializzati. È obbligatoria una frase relativa ai rischi, da scegliere sulla base di quanto segue:

R2 Rischio di esplosione per urto, sfregamento, fuoco o altre sorgenti d'ignizione

- sostanze e preparati, esclusi quelli elencati in appresso.

R3 Elevato rischio di esplosione per urto, sfregamento, fuoco o altre sorgenti d'ignizione

- sostanze e preparati particolarmente sensibili, come i sali dell'acido picrico o la pentrite.

2.2.2. Comburente

Le sostanze ed i preparati sono classificati come comburenti e contrassegnati dal simbolo «O» e dall'indicazione di pericolo «comburente», conformemente ai risultati delle prove menzionate nell'allegato V. È obbligatoria una frase indicante i rischi specifici, da scegliere sulla base dei risultati delle prove e tenendo conto di quanto segue:

R7 Può provocare un incendio

- perossidi organici che possono infiammarsi anche quando non sono a contatto con altri materiali combustibili.

R8 Può provocare l'accensione di materiale combustibile

- altre sostanze e preparati comburenti, compresi i perossidi inorganici, che possono infiammarsi o aggravare il rischio di incendio quando sono a contatto con materiali combustibili.

R9 Esplosivo in miscela con materiale combustibile

- altre sostanze e preparati, compresi i perossidi inorganici, che diventano esplosivi se miscelati con materiali combustibili, ad esempio alcuni clorati.

2.2.2.1. Osservazioni concernenti i perossidi organici

In riferimento alle proprietà esplosive, un perossido organico o un preparato a base di un perossido organico nella forma con cui viene immesso sul mercato è classificato secondo i criteri di cui al punto 2.2.1 in base a saggi condotti seguendo i metodi descritti nell'allegato V.

In riferimento alle proprietà comburenti, gli attuali metodi di cui all'allegato V non possono essere applicati ai perossidi organici.

Per le sostanze, i perossidi organici non ancora classificati come esplosivi sono classificati come pericolosi in base alla loro struttura (ad es. R-O-O-H; R₁-O-O-R₂).

I preparati non ancora classificati come esplosivi sono classificati utilizzando il metodo di calcolo basato sulla percentuale di ossigeno attivo di cui al punto 9.5.

Qualunque perossido organico o preparato contenente perossido organico non ancora classificato come esplosivo è classificato come comburente se il perossido o la sua formulazione contengono:

- più del 5 % di perossidi organici oppure
- più dello 0,5 % di ossigeno disponibile dai perossidi organici e più del 5 % di perossido di idrogeno.

2.2.3. Estremamente infiammabile

Le sostanze e i preparati sono classificati come estremamente infiammabili e contrassegnati dal simbolo «F+» e dall'indicazione di pericolo «estremamente infiammabile» in funzione dei risultati delle prove di cui all'allegato V. La frase indicante i rischi viene assegnata in base ai seguenti criteri:

R12 Altamente infiammabile

- sostanze e preparati liquidi che hanno un punto di infiammabilità inferiore a 0 °C e un punto di ebollizione (o, nel caso di un intervallo di ebollizione, il punto iniziale di ebollizione) inferiore o uguale a 35 °C,
- sostanze e preparati gassosi che a temperatura e pressione ambiente si infiammano a contatto con l'aria.

2.2.4. Facilmente infiammabile

Le sostanze e i preparati sono classificati come facilmente infiammabili e contrassegnati dal simbolo «F» e dall'indicazione di pericolo «facilmente infiammabile» in funzione dei risultati delle prove contenute nell'allegato V. Le frasi indicanti i rischi sono assegnate in base ai seguenti criteri:

R11 Facilmente infiammabile

- sostanze e preparati solidi che possono facilmente infiammarsi in seguito a un breve contatto con una sorgente di ignizione e che continuano a bruciare o a consumarsi anche dopo l'allontanamento da tale sorgente,
- sostanze e preparati liquidi il cui punto di infiammabilità è inferiore a 21 °C ma che non sono estremamente infiammabili.

R15 A contatto con l'acqua libera gas altamente infiammabili

- sostanze e preparati che, a contatto con l'acqua o l'aria umida, sprigionano gas estremamente infiammabili in quantità pericolose e almeno pari a 1 l/kg/h.

R17 Spontaneamente infiammabile all'aria

- sostanze e preparati che a contatto con l'aria, a temperatura ambiente e senza apporto di energia, possono riscaldarsi e quindi infiammarsi.

2.2.5. Infiammabile

Le sostanze e i preparati sono classificati come infiammabili in base ai risultati delle prove di cui all'allegato V. La frase indicante i rischi è assegnata tenendo conto dei seguenti criteri:

R10 Infiammabile

- sostanze e preparati liquidi il cui punto di infiammabilità è uguale o superiore a 21 °C e minore o uguale a 55 °C.

Tuttavia, l'esperienza ha dimostrato che un preparato che ha un punto di infiammabilità maggiore o uguale a 21 °C e minore o uguale a 55 °C non deve essere classificato come infiammabile se non può in alcun modo alimentare una combustione e nella misura in cui non sussiste motivo per temere di esporre a pericolo coloro che manipolano i preparati in questione o altre persone.

2.2.6. Altre proprietà fisico-chimiche

Ulteriori frasi di indicazione dei rischi sono assegnate alle sostanze e ai preparati classificati in base ai principi di cui ai punti da 2.2.1 a 2.2.5 (di cui sopra) o ai capitoli 3, 4 e 5 in appresso, conformemente ai seguenti criteri (che si basano sulle esperienze raccolte durante l'elaborazione dell'allegato I).

R1 Esplosivo allo stato secco

Per le sostanze e i preparati immessi sul mercato in soluzione o in forma umida, ad esempio la nitrocellulosa con oltre il 12,6 % di azoto.

R4 Forma composti metallici esplosivi molto sensibili

Per sostanze e preparati che possono dare luogo alla formazione di derivati metallici esplosivi sensibili, ad esempio l'acido picrico e l'acido stiftico.

R5 Pericolo di esplosione per riscaldamento

Per sostanze e preparati instabili al calore non classificati come esplosivi, ad esempio l'acido perclorico > 50 %.

R6 Esplosivo a contatto o senza contatto con l'aria

Per sostanze e preparati instabili, ad esempio l'acetilene.

R7 Può provocare un incendio

Per sostanze e preparati reattivi, ad esempio il fluoro e l'idrosolfato di sodio.

R14 Reagisce violentemente con l'acqua

Per sostanze e preparati che reagiscono violentemente con l'acqua, ad esempio il cloruro di acetile, i metalli alcalini e il tetracloruro di titanio.

R16 Pericolo di esplosione se mescolato con sostanze comburenti

Per sostanze e preparati che reagiscono in modo esplosivo in presenza di comburenti, ad esempio il fosforo rosso.

R18 Durante l'uso può formare con aria miscele esplosive/infiammabili

Per preparati che non sono classificati come infiammabili in quanto tali, ma che contengono componenti volatili infiammabili all'aria.

R19 Può formare perossidi esplosivi

Per sostanze e preparati che durante l'immagazzinamento possono dar luogo alla formazione di perossidi esplosivi, ad esempio l'etere dietilico e l'1,4-diossano.

R30 Può divenire facilmente infiammabile durante l'uso

Per preparati non classificati come infiammabili in quanto tali ma che possono divenire infiammabili in seguito alla perdita di componenti volatili non infiammabili.

R44 Rischio di esplosione per riscaldamento in ambiente confinato

Per sostanze e preparati che non sono classificati come esplosivi in base al punto 2.2.1, ma che presentano nondimeno proprietà esplosive se riscaldati in un contenitore chiuso. Ad esempio, alcune sostanze che esploderebbero se riscaldate in un fusto di acciaio ma che non presentano tali reazioni se riscaldate in contenitori meno robusti.

Per ulteriori frasi concernenti i rischi, cfr. il punto 3.2.8.

3. CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLE PROPRIETÀ TOSSICOLOGICHE**3.1. Introduzione****3.1.1.** La classificazione si basa sugli effetti acuti ed a lungo termine delle sostanze e dei preparati, siano essi dovuti ad un'unica esposizione o ad un'esposizione ripetuta o prolungata.

Inoltre, allorché si possa dimostrare mediante studi epidemiologici, studi di casi clinici scientificamente validi, come specificato nel presente allegato, o sulla base dell'esperienza corroborata da dati statistici, quali la valutazione dei dati forniti dai centri antiveleni o dei dati sulle malattie professionali, che gli effetti tossicologici sull'uomo differiscono da quelli rilevati applicando i metodi di cui al punto 1.6 del presente allegato, la sostanza o il preparato devono essere classificati in base ai loro effetti sull'uomo. Tuttavia sarebbe opportuno sconsigliare la sperimentazione sull'uomo, cui comunque non può mai essere fatto ricorso al fine di confutare dati positivi riscontrati negli animali.

Scopo della direttiva 86/609/CEE è la tutela degli animali utilizzati a fini sperimentali ed altri fini scientifici. Per svariati criteri terminali (endpoints) nell'allegato V della presente direttiva figurano alcuni metodi convalidati di saggi in vitro che dovrebbero essere utilizzati laddove opportuno.

3.1.2. La classificazione delle sostanze deve essere eseguita sulla base dei dati sperimentali disponibili, in conformità dei criteri elencati in appresso che prendono in considerazione l'entità dei suddetti effetti:

a) per la tossicità acuta (effetti letali ed irreversibili dopo un'unica esposizione) si applicano i criteri di cui ai punti da 3.2.1 a 3.2.3;

b) per la tossicità subacuta, subcronica o cronica si applicano i criteri di cui ai punti da 3.2.2 a 3.2.4;

- c) per gli effetti corrosivi ed irritanti si applicano i criteri di cui ai punti 3.2.5 e 3.2.6;
- d) per gli effetti di sensibilizzazione si applicano i criteri di cui al punto 3.2.7;
- e) per gli effetti specifici sulla salute (effetti cancerogeni, mutageni e tossici per la riproduzione) si applicano i criteri di cui al capitolo 4.

3.1.3. Nel caso dei preparati, la classificazione relativa ai pericoli per la salute viene eseguita:

- a) sulla base di un metodo convenzionale di cui all'articolo 6 e all'allegato II della direttiva 1999/45/CE in mancanza di dati sperimentali. In questo caso la classificazione si basa sui limiti di concentrazione specificati
 - o nell'allegato I della presente direttiva,
 - oppure nell'allegato II, parte B, della direttiva 1999/45/CE, qualora la sostanza o le sostanze non figurino nell'allegato I della presente direttiva o vi figurino senza limiti di concentrazione.
- b) Qualora invece siano disponibili dati sperimentali la classificazione si effettua in conformità dei criteri di cui al punto 3.1.2, ad esclusione delle proprietà cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione previste al punto 3.1.2, lettera e), che devono essere valutate mediante uno dei metodi convenzionali di cui all'articolo 6 e all'allegato II, parte A da 7 a 9 e parte B.6, della direttiva 1999/45/CE.

Nota: Fatti salvi i requisiti di cui alla direttiva 91/414/CEE, solo qualora il responsabile dell'immissione in commercio sia in grado di dimostrare scientificamente che le proprietà tossicologiche del preparato non possono essere determinate correttamente mediante il metodo illustrato al punto 3.1.3, lettera a), né in base ai risultati esistenti di saggi effettuati su animali, è ammesso il ricorso ai metodi di cui al punto 3.1.3, lettera b), a condizione, tuttavia, che tali metodi siano giustificati ovvero espressamente autorizzati ai sensi dell'articolo 12 della direttiva 86/609/CEE.

Qualunque sia il metodo utilizzato per valutare la pericolosità di un preparato, è necessario prendere in considerazione tutti gli effetti nocivi per la salute definiti nell'allegato II, parte B, della direttiva 1999/45/CE.

- 3.1.4. Quando la classificazione deve basarsi sui risultati sperimentali ottenuti con prove su animali, i risultati dovrebbero essere validi anche per l'uomo, cioè le prove devono riprodurre in maniera adeguata i rischi per l'uomo.
- 3.1.5. La tossicità acuta per via orale delle sostanze o dei preparati immessi sul mercato può essere determinata con un metodo che consenta di valutare il valore LD₅₀ oppure determinando la dose discriminante (metodo a dose fissa), oppure determinando l'intervallo di esposizione quando è attesa la letalità (metodo della classe di tossicità acuta).
- 3.1.5.1. La dose discriminante è quella che provoca tossicità evidente ma non la mortalità; essa deve corrispondere ad uno dei quattro livelli di dose specificati nell'allegato V (5, 50, 500 o 2 000 mg per kg di peso corporeo).

Il concetto di «tossicità evidente» serve a designare la situazione sperimentale in cui gli effetti tossici dopo esposizione alla sostanza in esame sono così gravi da provocare probabilmente mortalità a seguito di un'ulteriore esposizione alla dose sperimentale al livello immediatamente superiore.

I risultati delle prove ad una determinata dose in base al metodo a dose fissa possono essere i seguenti:

- sopravvivenza inferiore al 100 %,
- sopravvivenza del 100 % con tossicità evidente,
- sopravvivenza del 100 % in assenza di tossicità evidente.

Nei criteri di cui ai punti 3.2.1, 3.2.2 e 3.2.3 è indicato soltanto il risultato di prova del saggio finale. La dose 2 000 mg/kg dovrebbe essere usata principalmente per ottenere informazioni sugli effetti tossici delle sostanze a bassa tossicità acuta e che non sono classificate in base al criterio di tossicità acuta.

Il metodo a dose fissa richiede in alcuni casi l'effettuazione di prove a dosi superiori o inferiori se non sono ancora state effettuate prove alla dose pertinente. Cfr. anche la tabella di valutazione nella sezione dedicata al metodo di prova B.1 bis.

- 3.1.5.2. L'intervallo di esposizione potenzialmente letale è basato sull'osservazione della presenza o dell'assenza di mortalità correlata alla sostanza in base al metodo della classe di tossicità acuta. Per la prima prova si utilizza una delle seguenti tre dosi fisse iniziali: 25, 200 o 2 000 mg per chilogrammo di peso corporeo.

Il metodo della classe di tossicità acuta obbliga in alcuni casi ad effettuare prove a dosi superiori o inferiori se non sono ancora state effettuate prove alla dose bersaglio voluta. Cfr. anche i diagrammi di flusso che illustrano la procedura delle prove nella sezione dedicata al metodo B.1 ter dell'allegato V.

3.2. **Criteri per la classificazione, la scelta dei simboli, l'indicazione del pericolo e la scelta delle frasi indicanti i rischi**

3.2.1. Molto tossico

Le sostanze e i preparati sono classificati come molto tossici e contrassegnati dal simbolo «T+» e dall'indicazione di pericolo «Molto tossico» sulla base dei criteri specificati qui di seguito.

Le frasi indicanti i rischi sono assegnate sulla base dei seguenti criteri:

R28 Molto tossico per ingestione

Risultati sulla tossicità acuta:

- DL_{50} per via orale, ratto ≤ 25 mg/kg,
- per via orale, ratto, 5 mg/kg: sopravvivenza inferiore al 100 % col metodo a dose fissa, o
- mortalità elevata a dosi ≤ 25 mg/kg per via orale nel ratto, metodo della classe di tossicità acuta (per l'interpretazione dei risultati del saggio cfr. i diagrammi di flusso nell'appendice 2 del metodo B.1 ter di cui all'allegato V).

R27 Molto tossico a contatto con la pelle

Risultati sulla tossicità acuta:

- DL_{50} per via cutanea, ratto o coniglio: ≤ 50 mg/kg.

R26 Molto tossico per inalazione

Risultati sulla tossicità acuta:

- CL_{50} per inalazione, ratto, per aerosol o particelle: $\leq 0,25$ mg/litre/4h,
- CL_{50} per inalazione, ratto, per gas e vapori: $\leq 0,5$ mg/litre/4h.

R39 Pericolo di effetti irreversibili molto gravi

- Esistono valide indicazioni per ritenere che un'unica esposizione per via appropriata, in genere con una dose compresa nell'intervallo summenzionato, possa bastare per provocare danni irreversibili, diversi da quelli descritti nel capitolo 4.

Per indicare le modalità di somministrazione/esposizione, usare una delle combinazioni seguenti: R39/26, R39/27, R39/28, R39/26/27, R39/26/28, R39/27/28, R39/26/27/28.

3.2.2. Tossico

Le sostanze e i preparati sono classificati come tossici e contrassegnati dal simbolo «T» e dall'indicazione di pericolo «Tossico» conformemente ai criteri sottoindicati. Le frasi indicanti i rischi sono assegnate in base ai seguenti criteri:

R25 Tossico per ingestione

Risultati sulla tossicità acuta:

- DL_{50} per via orale, ratto: $25 < DL_{50} \leq 200$ mg/kg,
- dose discriminante, per via orale, ratto, 5 mg/kg: sopravvivenza del 100 % con tossicità evidente, o
- mortalità elevata nell'intervallo di dose > 25 a ≤ 200 mg/kg per via orale, ratto, metodo della classe di tossicità acuta (per l'interpretazione dei risultati del saggio cfr. i diagrammi di flusso nell'appendice 2 del metodo B.1 ter di cui all'allegato V).

R24 Tossico a contatto con la pelle

Risultati sulla tossicità acuta:

- DL_{50} per via cutanea, ratto o coniglio: $50 < DL_{50} \leq 400$ mg/kg.

R23 Tossico per inalazione

Risultati sulla tossicità acuta:

- CL_{50} per inalazione, ratto, per aerosol o particelle: $0,25 < CL_{50} \leq 1$ mg/litre/4h,
- CL_{50} per inalazione, ratto, per gas e vapori: $0,5 < CL_{50} \leq 2$ mg/litre/4h.

R39 Pericolo di effetti irreversibili molto gravi

- esistono valide indicazioni per ritenere che un'unica esposizione per via appropriata, in genere con una dose compresa nel range summenzionato, possa bastare per provocare danni irreversibili, diversi da quelli descritti nel capitolo 4.

Per indicare le modalità di somministrazione/esposizione, usare una delle combinazioni seguenti: R39/23, R39/24, R39/25, R39/23/24, R39/23/25, R39/24/25, R39/23/24/25.

R48 Pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata

- gravi danni (evidenti disturbi funzionali o mutamenti morfologici che abbiano rilevanza sul piano tossicologico) potrebbero essere causati da esposizioni ripetute o prolungate per via appropriata.

Le sostanze e i preparati sono classificati per lo meno come tossici qualora si osservino i suddetti effetti a livelli di intensità di un ordine inferiore rispetto a quelli specificati al punto 3.2.3 per la frase R48 (ad esempio di 10 volte).

Per indicare le modalità di somministrazione/esposizione, usare una delle combinazioni seguenti: R48/23, R48/24, R48/25, R48/23/24, R48/23/25, R48/24/25, R48/23/24/25.

3.2.3. Nocivo

Le sostanze e i preparati sono classificati come nocivi e contrassegnati con il simbolo «Xn» e l'indicazione di pericolo «Nocivo» conformemente ai criteri riportati qui di seguito; le frasi indicanti i rischi specifici sono assegnate secondo i seguenti criteri:

R22 Nocivo per ingestione

Risultati sulla tossicità acuta:

- DL_{50} per via orale, ratto: $200 < DL_{50} \leq 2\ 000$ mg/kg,
- dose discriminante, via orale, ratto, 50 mg/kg: sopravvivenza del 100 % ma evidente tossicità,
- sopravvivenza inferiore al 100 % con 500 mg/kg, via orale, ratto col metodo della dose fissa. Cfr. la tabella di valutazione del metodo di prova B.1 bis dell'allegato V, o
- mortalità elevata nel range di dose da > 200 to $\leq 2\ 000$ mg/kg per via orale, ratto, col metodo della classe di tossicità acuta (per l'interpretazione dei risultati del saggio cfr. i diagrammi di flusso nell'appendice 2 del metodo B.1 ter di cui all'allegato V).

R21 Nocivo a contatto con la pelle

Risultati sulla tossicità acuta:

- DL_{50} via dermica, ratto o coniglio: $400 < DL_{50} \leq 2\ 000$ mg/kg.

R20 Nocivo per inalazione

Risultati sulla tossicità acuta:

- CL_{50} per inalazione, ratto, per aerosol o particelle: $1 < CL_{50} \leq 5$ mg/litre/4h,
- CL_{50} per inalazione, ratto, per gas o vapori: $2 < CL_{50} \leq 20$ mg/litre/4h.

R65 Nocivo: può causare danni ai polmoni in caso di ingestione

Le sostanze e i preparati liquidi che presentano un rischio di aspirazione per l'uomo data la loro ridotta viscosità:

- a) Sostanze e preparati liquidi che contengono idrocarburi alifatici, aliciclici e aromatici in concentrazione totale pari o superiore al 10 % e che presentano

- un tempo di scorrimento inferiore a 30 secondi in una vaschetta ISO di 3 mm, conformemente alla norma ISO 2431 (ediz. aprile 1996/luglio 1999: Pitture e vernici — Determinazione del tempo di scorrimento mediante vaschette), oppure
- una viscosità cinematica inferiore a 7×10^{-6} m²/sec a 40 °C, misurata in un viscosimetro a capillare calibrato in vetro conformemente alle norme ISO 3104/3105 (ISO 3104, ediz. 1994: Prodotti petroliferi - Liquidi trasparenti e opachi — Determinazione della viscosità cinematica e calcolo della viscosità dinamica; ISO 3105, ediz. 1994: Viscosimetri cinematici a capillare — Specifiche e istruzioni sul funzionamento), oppure
- una viscosità cinematica inferiore a 7×10^{-6} m²/sec a 40 °C, dedotta dalla misurazione della viscosità di rotazione conformemente alla norma ISO 3219 (ediz. 1993: Materiali plastici — Polimeri/resine in stato liquido o di emulsione o dispersione — Determinazione della viscosità mediante viscosimetro a rotazione con gradiente di velocità definito).

Non occorre classificare le sostanze e i preparati conformi a questi criteri se la loro tensione superficiale media, misurata mediante tensiometro du Nuoy o con i metodi di cui all'allegato V, parte A.5, è superiore a 33 mN/m a 25 °C.

- b) Sostanze e preparati che presentano rischio di aspirazione per l'uomo in base all'esperienza pratica.

R68 Possibilità di effetti irreversibili

- Prove evidenti della possibilità di un danno irreversibile diverso dagli effetti di cui al capitolo 4, a seguito di una singola esposizione per via appropriata, generalmente compresa nell'intervallo di dose summenzionato.

Per indicare la via di somministrazione/esposizione, usare una delle seguenti combinazioni: R68/20, R68/21, R68/22, R68/20/21, R68/20/22, R68/21/22, R68/20/21/22.

R48 Pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata

- Possibilità di gravi danni (evidenti disturbi funzionali o mutamenti morfologici di rilevanza tossicologica) in caso di esposizione ripetuta o prolungata per via appropriata.

Le sostanze e i preparati sono classificati almeno come nocivi quando si osservano questi effetti in corrispondenza di livelli nell'ordine di:

- per via orale, ratto ≤ 50 mg/kg (peso corporeo)/giorno,
- per via cutanea, ratto o coniglio ≤ 100 mg/kg (peso corporeo)/giorno,
- per inalazione, ratto $\leq 0,25$ mg/l, 6 ore/giorno.

Questi valori guida possono applicarsi direttamente qualora si osservino gravi lesioni nel corso di un saggio di tossicità subcronica (90 giorni). Per l'interpretazione dei risultati di prove di tossicità subacuta (28 giorni), questi valori devono essere aumentati di circa tre volte. I saggi di tossicità cronica (due anni) eventualmente disponibili devono essere valutati caso per caso. Se si dispone di risultati di studi di diversa durata, generalmente si utilizzano quelli relativi allo studio di maggiore durata.

Per indicare la via di somministrazione/esposizione, usare una delle seguenti combinazioni: R48/20, R48/21, R48/22, R48/20/21, R48/20/22, R48/21/22, R48/20/21/22.

3.2.3.1. Osservazioni riguardanti le sostanze volatili

Per alcune sostanze ad alta concentrazione di vapore saturo possono essere disponibili dati che rivelino effetti che suscitano preoccupazione. Tali sostanze possono anche non essere classificate in base ai criteri relativi agli effetti sulla salute di cui al punto 3.2.3, né essere contemplate al punto 3.2.8. Tuttavia, in presenza di opportuni dati che dimostrino il possibile rischio legato alla manipolazione e all'uso normali di tali sostanze, può essere necessaria la classificazione, caso per caso, per l'inserimento nell'allegato I.

3.2.4. Osservazioni concernenti l'impiego della frase R48

Questa frase di rischio è utilizzata per la gamma specifica di effetti biologici secondo le definizioni fornite in appresso. Per l'applicazione di questa frase di rischio la definizione di gravi danni per la salute comprende il morte, evidenti disturbi funzionali o mutamenti morfologici di rilevanza tossicologica, soprattutto qualora tali

mutamenti siano irreversibili. È altresì importante prendere in considerazione non solo specifici mutamenti gravi in un unico organo o sistema biologico, ma anche mutamenti generalizzati meno gravi in più organi, o mutamenti gravi dello stato generale di salute.

Le indicazioni fornite in appresso servono da riferimento per valutare l'esistenza dei suddetti effetti.

1. Dati che determinano l'impiego della frase R48:

- a) morte correlata a una sostanza;
- b)
 - i) gravi mutamenti funzionali nel sistema nervoso centrale o periferico, inclusa la vista, l'udito e l'odorato, riscontrati tramite osservazioni cliniche o altri metodi adeguati (elettrofisiologia);
 - ii) gravi mutamenti funzionali in altri organi (ad es. i polmoni);
- c) qualsiasi mutamento rilevante nei parametri clinici biochimici, ematologici e delle analisi delle urine che indichi gravi disfunzioni organiche. I disturbi a livello ematologico sono particolarmente importanti qualora risulti evidente che questi siano dovuti ad una minore produzione di cellule ematiche da parte del midollo osseo;
- d) gravi danni organici riscontrati all'esame al microscopio a seguito di un'autopsia:
 - i) necrosi diffuse o gravi, formazione di fibrosi o di granulomi in organi vitali con capacità rigenerativa (ad esempio il fegato);
 - ii) gravi mutamenti morfologici potenzialmente reversibili, che indicano tuttavia un'evidente disfunzione organica (ad esempio una grave degenerazione grassa del fegato, una grave nefropatia tubulare acuta nel rene, una gastrite ulcerosa); oppure
 - iii) prove di una estesa morte cellulare in organi vitali che non si rigenerano (ad esempio fibrosi del miocardio o degenerazione di un nervo) o in popolazioni di cellule staminali (ad esempio aplasia o ipoplasia del midollo osseo).

Le suddette evidenze sono generalmente ricavate da esperimenti su animali. Quando si valutano i dati ricavati dall'esperienza pratica, è necessario prestare particolare attenzione ai livelli di esposizione.

2. Dati indicanti che la frase R48 non deve essere utilizzata.

L'impiego della suddetta frase di rischio è limitato ai casi di «gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata». Sia nell'uomo, sia negli animali è possibile osservare un certo numero di effetti correlati alle sostanze che non giustificano l'impiego della frase R48, ma che sono comunque rilevanti quando si voglia determinare la dose sprovvista di effetti tossici (no effect level) per una sostanza chimica. Segue un elenco di alterazioni e mutamenti ben documentati che, indipendentemente dalla loro rilevanza statistica, normalmente non richiedono l'impiego della frase R48:

- a) segni clinici osservabili o alterazioni dell'incremento ponderale e nell'assunzione di cibo o acqua che possono avere una certa rilevanza tossicologica ma che, di per se stessi, non sono indice di «gravi danni»;
- b) piccoli mutamenti nei parametri clinici biochimici, ematologici e delle analisi delle urine, di dubbia o minima importanza tossicologica;
- c) mutamenti di peso degli organi senza segni di disfunzioni organiche;
- d) risposte di adattamento (ad esempio migrazione di macrofagi nel polmone, ipertrofia epatica ed induzione enzimatica, risposte iperplastiche alle sostanze irritanti); effetti locali sulla pelle dovuti all'applicazione cutanea ripetuta di una sostanza, classificati più propriamente con la frase R38 «Irritante per la pelle», oppure
- e) casi in cui si sia dimostrato un meccanismo di tossicità specie-specifico (ad esempio tramite «vie metaboliche specifiche»).

3.2.5. Corrosivo

Le sostanze ed i preparati sono classificati come corrosivi e contrassegnati dal simbolo «C» e dall'indicazione di pericolo «Corrosivo» conformemente ai seguenti criteri:

- una sostanza o un preparato sono considerati corrosivi se, applicati sulla pelle sana ed intatta di un animale, distruggono l'intero spessore del tessuto cutaneo in almeno un animale durante l'esecuzione del saggio di irritazione cutanea di cui all'allegato V o durante una prova con un metodo diverso ma equivalente,

- la classificazione può basarsi sui risultati di saggi in vitro convalidati, ad esempio quelli indicati nell'allegato V (B.40. Corrosione cutanea: saggio di resistenza elettrica transcutanea della pelle di ratto e saggio del modello di cute umana),
- una sostanza o un preparato sono considerati corrosivi anche nel caso in cui si possa prevedere il risultato, ad esempio in base a reazioni fortemente acide o alcaline rivelate, rispettivamente, da un $\text{pH} \leq 2$ oppure $\geq 11,5$. Tuttavia, quando la classificazione è basata sui valori estremi del pH, è possibile tenere conto anche della riserva acido-alcalina ⁽¹⁾. Se tale riserva indica che la sostanza o il preparato in questione potrebbe non essere corrosivo occorre procedere ad ulteriori analisi per ottenere dati a conferma, di preferenza ricorrendo ad un adeguato saggio in vitro convalidato. La riserva acido-alcalina non basta da sola per classificare sostanze o preparati come non corrosivi.

Le frasi di rischio sono assegnate conformemente ai seguenti criteri:

R35 Provoca gravi ustioni

- se, in caso di applicazione sulla pelle sana ed intatta di un animale, distrugge l'intero spessore del tessuto cutaneo dopo un'esposizione di non oltre 3 minuti o se questo risultato può essere previsto.

R34 Provoca ustioni

- se, in caso di applicazione sulla pelle sana ed intatta di un animale, distrugge l'intero spessore del tessuto cutaneo dopo un'esposizione di non oltre 4 ore o se tale risultato può essere previsto,
- idroperossidi organici, tranne se si hanno prove del contrario.

Note:

Se la classificazione si basa sui risultati di un saggio in vitro convalidato, si applica la frase R35 o R34 in funzione della capacità del metodo di discriminare tra queste.

Se la classificazione si basa esclusivamente sui valori estremi del pH, si applica la frase R35.

3.2.6. Irritante

Le sostanze e i preparati sono classificati come irritanti e contrassegnati con il simbolo «Xi» e l'indicazione di pericolo «Irritante» sulla base dei seguenti criteri.

3.2.6.1. *Infiammazione della pelle*

Le seguenti frasi di rischio sono assegnate in base ai criteri indicati:

R38 Irritante per la pelle

- Sostanze e preparati che provocano significativa infiammazione della pelle che persista per almeno 24 ore dopo un periodo massimo di esposizione di 4 ore in base a studi condotti su conigli con il saggio di irritazione cutanea di cui all'allegato V.

L'infiammazione della pelle è significativa:

- a) se la media dei valori di punteggio dell'eritema e dell'escara o della formazione di un edema, calcolata per tutti gli animali saggiati, è pari o superiore a 2, oppure
- b) se, nello svolgimento del saggio di cui all'allegato V effettuato su tre animali, si osservi in almeno due animali eritema ed escara o edema di valore medio pari o superiore a 2 calcolato per ciascun animale separatamente.

In ambedue i casi, tutti i risultati del conteggio per ciascuno dei tempi di rilevazione degli effetti (24, 48, 72 ore) vanno utilizzati per calcolare i rispettivi valori medi.

L'infiammazione della pelle è notevole anche quando persiste in almeno due animali al termine del periodo di osservazione. Sono da prendere in considerazione effetti particolari quali iperplasia, desquamazione, decolorazione, fissurazione, formazione di croste e alopecia.

⁽¹⁾ J. R. Young, M. J. How, A. P. Walker and W. M. H. Worth (1988), «Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals», *Toxic. In Vitro* 2(1), pp. 19-26.

Possono essere disponibili anche i risultati di studi di esposizione non acuta su animali [cfr. osservazioni su R48 al punto 2, lettera d]. Tali dati sono ritenuti significativi se gli effetti osservati sono paragonabili a quelli appena descritti.

- Sostanze e preparati che provocano notevole infiammazione della pelle a seguito di contatto immediato, prolungato o ripetuto, in base ad osservazioni pratiche effettuate sull'uomo.
- Perossidi organici, tranne nei casi in cui si ha la prova del contrario.

Parestesie:

Le parestesie osservate sull'uomo provocate dal contatto della pelle con antiparassitari piretroidi nell'uomo non sono considerate alla stregua di effetti irritanti classificabili come Xi; R38. Per le sostanze di cui si sono osservati simili effetti dovrebbe comunque essere utilizzata la frase S24.

3.2.6.2. Lesioni oculari

Le seguenti ulteriori frasi di rischio sono assegnate in base ai criteri indicati:

R36 Irritante per gli occhi

- Sostanze e preparati che se applicati sugli occhi dell'animale provocano entro 72 ore dall'esposizione significative lesioni oculari che persistono per almeno 24 ore.

Le lesioni oculari sono significative se i risultati medi della prova di irritazione oculare di cui all'allegato V corrispondono a uno dei seguenti valori:

- opacità della cornea pari o superiore a 2, ma inferiore a 3,
- lesione dell'iride pari o superiore a 1, ma non superiore a 1,5,
- arrossamento della congiuntiva pari o superiore a 2,5,
- edema della congiuntiva (chemosi) pari o superiore a 2,

o quando, nel caso in cui la prova dell'allegato V sia svolta su tre animali, le lesioni in due o più animali presentano valori equivalenti a quelli sopra indicati, salvo nel caso della lesione dell'iride il cui valore dovrebbe essere uguale o superiore a 1 ma inferiore a 2 e dell'arrossamento della congiuntiva il cui valore dovrebbe essere uguale o superiore a 2,5.

In entrambi i casi tutti i risultati del conteggio per ciascuno dei tempi di rilevazione degli effetti (24, 48, 72 ore) vanno utilizzati per calcolare i rispettivi valori medi.

- Sostanze o preparati che provocano significative lesioni oculari verificate attraverso osservazioni pratiche sull'uomo.
- Perossidi organici, tranne se si hanno prove del contrario.

R41 Rischio di gravi lesioni oculari

- Sostanze e preparati che se applicati nell'occhio dell'animale provocano entro 72 ore dall'esposizione gravi lesioni oculari che persistono per almeno 24 ore.

Le lesioni oculari sono gravi se le medie dei valori della prova di irritazione oculare di cui all'allegato V corrispondono a uno dei seguenti valori:

- opacità della cornea pari o superiore a 3,
- lesione dell'iride superiore a 1,5.

Lo stesso vale nel caso in cui la prova, eseguita su tre animali, produca lesioni in due o più animali con uno dei seguenti valori:

- opacità della cornea pari o superiore a 3,
- lesione dell'iride pari a 2.

In entrambi i casi tutti i risultati del conteggio per ciascuno dei tempi di rilevazione degli effetti (24, 48, 72 ore) vanno utilizzati per calcolare i rispettivi valori medi.

Le lesioni oculari sono anche gravi se persistono alla fine del tempo di osservazione.

Le lesioni oculari sono gravi anche quando la sostanza o il preparato provocano una colorazione irreversibile dell'occhio.

— Sostanze e preparati che provocano gravi lesioni oculari, verificate attraverso osservazioni pratiche sull'uomo.

Nota:

Se una sostanza o un preparato sono classificati come corrosivi e contrassegnati con R34 o R35, il rischio di grave danno all'occhio va considerato implicito e R41 non figura sull'etichetta.

3.2.6.3. Irritazione delle vie respiratorie

La seguente frase di rischio è assegnata conformemente ai suddetti criteri:

R37 Irritante per le vie respiratorie

Sostanze e preparati che causano gravi irritazioni del sistema respiratorio, verificate attraverso:

- osservazioni pratiche sull'uomo
- reazioni positive negli esperimenti su animali.

Osservazioni concernenti l'impiego della frase R37:

Nell'interpretare le osservazioni pratiche sull'uomo occorre distinguere tra gli effetti che determinano l'uso della frase R48 (cfr. il punto 3.2.4) e gli effetti che determinano l'applicazione della frase R37. Le condizioni che normalmente determinano la classificazione con R37 sono reversibili e solitamente limitate alle vie respiratorie superiori.

Risultati positivi ottenuti con prove adeguate su animali possono includere i dati ottenuti con una prova generale di tossicità, in particolare i dati istopatologici relativi all'apparato respiratorio. Per valutare l'irritazione delle vie respiratorie si possono utilizzare i dati ottenuti provocate con la bradipnea.

3.2.7. Sensibilizzazione

3.2.7.1. Sensibilizzazione per inalazione

Le sostanze e i preparati sono classificati come sensibilizzanti e contrassegnati dal simbolo «Xn», dall'indicazione di pericolo «Nocivo» e dalla frase di rischio R42 secondo i seguenti criteri:

R42 Può provocare sensibilizzazione per inalazione

- se esistono prove che dimostrino che la sostanza o il preparato possono provocare una ipersensibilità respiratoria specifica,
- se gli esperimenti sugli animali hanno dato risultati positivi, oppure
- se la sostanza è un isocianato, a meno che non sia stato provato che lo specifico isocianato in questione non provochi un'ipersensibilità respiratoria.

Osservazioni concernenti l'impiego della frase R42:

Effetti sull'uomo

Le prove che la sostanza o il preparato può provocare un'ipersensibilità respiratoria specifica sono in linea di massima basate sull'esperienza pratica sull'uomo. In queste condizioni l'asma viene considerata come manifestazione dell'ipersensibilità, ma si tiene conto anche di altre reazioni come la rinite e l'alveolite. La condizione osservata si deve presentare come una reazione allergica, tuttavia non è necessario dimostrare la presenza di meccanismi immunologici.

Nell'esaminare i dati derivanti dall'esposizione umana alla sostanza o al preparato in questione, oltre ai dati relativi ai casi specifici considerati, occorre tenere conto per decidere la classificazione, degli elementi seguenti:

- il numero degli individui esposti,
- il grado di esposizione.

I dati di cui sopra possono essere:

- la storia clinica e i dati ricavati da esami specifici della funzionalità polmonare in relazione a esposizioni alla sostanza, confermati da altri dati, tra cui:
 - l' analogia della struttura chimica con quella di altre sostanze che notoriamente causano un'ipersensibilità respiratoria,
 - una prova immunologica in vivo (ad esempio, test cutaneo),
 - una prova immunologica in vitro (ad esempio, analisi serologica),
 - studi che evidenzino altri meccanismi specifici d'azione non immunologica, ad esempio una leggera irritazione ricorrente o effetti indotti da un'azione farmacologica, oppure
 - dati ottenuti nel corso di prove positive di provocazione sui bronchi svolte secondo orientamenti comunemente accettati per la determinazione di una reazione specifica di ipersensibilità.

La storia clinica deve includere sia gli antecedenti medici che quelli professionali, al fine di determinare la relazione tra l'esposizione ad una sostanza o preparato particolari e l'insorgere di un'ipersensibilità respiratoria. Le informazioni di cui tenere conto vertono in particolare sui fattori di aggravamento sia nel proprio domicilio che sul posto di lavoro, sulla comparsa e l'evoluzione della malattia e sugli antecedenti familiari e medici del paziente esaminato. Negli antecedenti medici devono figurare anche eventuali altri disturbi allergici o respiratori osservati sin dall'infanzia, nonché gli antecedenti legati al tabagismo.

I risultati delle prove positive di provocazione sui bronchi sono considerati riscontri sufficienti ai fini della classificazione. Tuttavia, spesso nella pratica molti dei suddetti esami sono già stati effettuati.

Le sostanze che provocano sintomi di asma per irritazione solo nei soggetti che soffrono di iperreattività dei bronchi non devono essere caratterizzate con la frase R42.

Studi sugli animali

Una sostanza o un preparato possono essere ritenuti potenzialmente in grado di provocare sensibilizzazione per inalazione nell'uomo sulla base, in particolare, dei seguenti dati:

- misurazione dell'IgE (per esempio nei topi), oppure
- reazioni specifiche del sistema polmonare nelle cavie.

3.2.7.2. Sensibilizzazione per contatto con la pelle

Le sostanze e i preparati sono classificati come sensibilizzanti e contrassegnati dal simbolo «Xi», dall'indicazione di pericolo «Irritante» e dalla frase di rischio R43, conformemente ai criteri seguenti:

R43 Può comportare una sensibilizzazione per contatto con la pelle

- se l'esperienza dimostra che la sostanza o il preparato possono provocare una sensibilizzazione per contatto cutaneo in un numero significativo di persone, oppure
- se opportuni saggi su animali presentano risultati positivi.

Osservazioni concernenti l'impiego della frase R43:

Effetti sull'uomo

I seguenti dati (esperienza pratica) sono sufficienti per classificare una sostanza con la frase R43:

- risultati positivi di opportuni saggi cutanei, generalmente effettuati in più cliniche dermatologiche, o
- studi epidemiologici che dimostrino la comparsa di dermatiti allergiche da contatto causate dalla sostanza o dal preparato in questione; i casi in cui buona parte degli individui esposti manifestano sintomi caratteristici devono essere valutati con particolare attenzione, anche se il numero dei casi è ridotto, o
- risultati positivi ottenuti nel corso di studi sperimentali sull'uomo (cfr. il punto 3.1.1).

I seguenti elementi sono sufficienti per classificare una sostanza con la frase R43 se sono corroborati da ulteriori prove:

- episodi isolati di dermatite allergica da contatto, o
- studi epidemiologici in cui non sia stato possibile escludere con sufficiente certezza casualità, distorsioni dei dati o sintomi equivoci.

Ad ulteriore sostegno possono essere in particolare:

- dati ottenuti nel corso di saggi sugli animali svolti secondo linee guida esistenti, con risultati non conformi ai criteri illustrati nella sezione relativa alla sperimentazione animale, ma sufficientemente vicini ai valori limite per essere considerati significativi, o
- dati ottenuti con metodi non normalizzati, o
- appropriate correlazioni struttura-attività.

Sperimentazione animale

Risultati di prove adeguate sugli animali:

- nel caso del metodo di prova di tipo adiuvante per la sensibilizzazione della cute di cui all'allegato V o nel caso di altri metodi di prova di tipo adiuvante, una reazione di almeno il 30 % degli animali è considerata positiva;
- per tutti gli altri metodi di prova, una reazione di almeno il 15 % degli animali è considerata positiva.

3.2.7.3. *Orticaria immunologica da contatto*

Determinate sostanze o preparati che rispondono ai criteri della frase R42 possono provocare anche orticaria immunologica da contatto. In questo caso occorre segnalare anche le informazioni relative alle orticarie da contatto avvalendosi delle opportune frasi S (generalmente le frasi S24 e S36/37) da inserire nella scheda dei dati relativi alla sicurezza.

Per le sostanze o preparati che provocano orticarie immunologiche da contatto e che non rispondono ai criteri corrispondenti alla frase R42, è opportuno prevedere la classificazione con la frase R43.

Non esistono modelli animali riconosciuti per individuare le sostanze che provocano orticarie da contatto. Pertanto, la classificazione si dovrà basare sui dati noti relativi all'uomo che saranno analoghi a quelli relativi alla sensibilizzazione cutanea (R43).

3.2.8. Altre proprietà tossicologiche

Ulteriori frasi di rischio sono assegnate, conformemente ai seguenti criteri (basati sulle esperienze acquisite in fase di compilazione dell'allegato I), a sostanze e preparati classificati in base ai principi di cui ai punti da 2.2.1 a 3.2.7 e/o ai capitoli 4 e 5:

R29 A contatto con l'acqua libera gas tossici

Sostanze e preparati che a contatto con acqua o aria umida, sprigionano gas molto tossici o tossici in quantità potenzialmente pericolose, ad esempio fosforo di alluminio e pentasolfuro di fosforo.

R31 A contatto con acidi libera gas tossici

Sostanze e preparati che reagiscono con acidi sprigionando gas tossici in quantità pericolose, ad esempio ipoclorito di sodio, polisolfuro di bario. Per le sostanze di uso corrente sarebbe più opportuno l'uso della frase S50 [non mescolare con ... (da precisare da parte del fabbricante)].

R32 A contatto con acidi libera gas molto tossici

Sostanze e preparati che reagiscono con acidi sviluppando gas tossici in quantità pericolose, ad esempio sali di acido cianidrico, azoturo di sodio. Per le sostanze di uso corrente sarebbe più appropriato l'uso della frase S50 [non mescolare con ... (da precisare da parte del fabbricante)].

R33 Pericolo di effetti cumulativi

Sostanze e preparati il cui accumulo nell'organismo umano può apparire preoccupante non di gravità tale da giustificare l'uso della frase R 48.

Per le osservazioni sull'uso di queste frasi R si rimanda al punto 4.2.3.3 per le sostanze e all'allegato V, parte A.3, della direttiva 1999/45/CE per i preparati.

R64 Possibile rischio per i bambini allattati al seno

Sostanze e preparati che sono assorbiti dalle donne che possono interferire con l'allattamento o che possono essere presenti (compresi i metaboliti) nel latte materno in quantità sufficienti da destare timori per la salute di un bambino allattato al seno.

Per le osservazioni sull'uso di questa frase R si rimanda al punto 4.2.3.3 per le sostanze e all'allegato V, parte A.4, della direttiva 1999/45/CE per i preparati.

R66 L'esposizione ripetuta può provocare secchezza e screpolature della pelle

Sostanze e preparati da considerare con sospetto perché potrebbero provocare secchezza, esfoliazione o screpolature della pelle, pur non corrispondendo ai criteri di classificazione R38, in base a:

- osservazioni pratiche dopo uso e manipolazione normali o
- prove evidenti circa gli effetti previsti riscontrati sulla pelle.

Cfr. anche i punti 1.6 e 1.7.

R67 L'inalazione dei vapori può provocare sonnolenza e vertigini

Sostanze volatili e preparati contenenti tali sostanze che provocano evidente depressione delle funzioni del sistema nervoso centrale a seguito di inalazione e che non sono ancora classificate in termini di tossicità acuta per inalazione (R20, R23, R26, R68/20, R39/23 o R39/26).

Possono essere utilizzati i seguenti riscontri:

- a) Dati ottenuti con la sperimentazione animale che mostrino chiari segni di depressione del sistema nervoso centrale, tra cui effetti narcotici, letargia, mancanza di coordinazione (inclusa la perdita del riflesso di raddrizzamento) e atassia:
 - a concentrazioni o con tempi di esposizione inferiori o pari a 20 mg/l/4h, oppure
 - laddove il rapporto tra la concentrazione alla quale si produce l'effetto entro 4 ore e la concentrazione di vapore saturo (CVS) a 20 °C è $\leq 1/10$.
- b) Osservazioni pratiche sull'uomo (ad esempio narcosi, sonnolenza, diminuzione dello stato di vigilanza, perdita dei riflessi, mancanza di coordinazione, vertigini) debitamente documentate, a condizioni di esposizione equivalenti agli effetti summenzionati riferiti alla sperimentazione animale.

Cfr. anche i punti 1.6 e 1.7.

Per ulteriori frasi di rischio cfr. il punto 2.2.6.

4. CLASSIFICAZIONE IN BASE AGLI EFFETTI SPECIFICI SULLA SALUTE UMANA

4.1. Introduzione

- 4.1.1. In questo capitolo è illustrata la procedura per la classificazione delle sostanze che possono presentare gli effetti menzionati in seguito. Cfr. il punto 4.2.4 per i preparati.
- 4.1.2. Il fabbricante, distributore o importatore che disponga di informazioni secondo cui una sostanza dovrebbe essere classificata ed etichettata in conformità ai criteri di cui ai punti 4.2.1, 4.2.2 o 4.2.3 è tenuto ad etichettarla a titolo provvisorio conformemente ai suddetti criteri, in base ad una valutazione dei riscontri evidenti ad opera di una persona competente.
- 4.1.3. Il fabbricante, distributore o importatore è tenuto a presentare il più rapidamente possibile allo Stato membro nel quale la sostanza è immessa sul mercato un documento sintetico che contenga tutte le informazioni sull'argomento. A tale proposito le informazioni richieste riguardano in particolare tutti i dati pubblicati e non pubblicati necessari ai fini di una corretta classificazione della sostanza in questione sulla base delle sue proprietà intrinseche, secondo le categorie di cui all'articolo 2, paragrafo 2 e i criteri del presente allegato. Il documento di sintesi deve contenere una bibliografia con tutti i necessari riferimenti e può includere eventuali dati non pubblicati.
- 4.1.4. Inoltre, il fabbricante, distributore o importatore in possesso di nuovi dati relativi alla classificazione e all'etichettatura di una sostanza in conformità ai criteri di cui ai punti 4.2.1, 4.2.2 o 4.2.3 è tenuto a presentarli il più rapidamente possibile allo Stato membro nel quale la sostanza è immessa sul mercato.

- 4.1.5. Affinché la classificazione venga rapidamente armonizzata a livello comunitario in conformità alla procedura di cui all'articolo 28 della presente direttiva, gli Stati membri che dispongono di informazioni, fornite dal fabbricante o da altri, che indichino l'opportunità di classificare una sostanza in una delle categorie anzidette, devono immediatamente inviarle alla Commissione assieme ad una proposta di classificazione ed etichettatura.

La Commissione comunica agli altri Stati membri le proposte di classificazione e di etichettatura ad essa pervenute. Gli Stati membri possono rivolgersi alla Commissione per ottenere tutte le informazioni ricevute.

Qualsiasi Stato membro che abbia validi motivi per ritenere che le proposte di classificazione ed etichettatura siano inadeguate in riferimento agli effetti cancerogeni, mutageni o di tossicità riproduttiva è tenuto a notificarlo alla Commissione.

4.2. **Criteri per la classificazione, l'indicazione del pericolo e la scelta delle frasi indicanti i rischi**

4.2.1. Sostanze cancerogene

Ai fini della classificazione e dell'etichettatura e sulla base delle attuali conoscenze le sostanze cancerogene sono suddivise in tre categorie:

Categoria 1

Sostanze note per gli effetti cancerogeni sull'uomo. Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione umana ad una sostanza e lo sviluppo di tumori.

Categoria 2

Sostanze che dovrebbero considerarsi cancerogene per l'uomo. Esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione umana ad una simile sostanza possa provocare lo sviluppo di tumori, in generale sulla base di:

- adeguati studi a lungo termine effettuati su animali,
- altre informazioni specifiche.

Categoria 3

Sostanze da considerare con sospetto per i possibili effetti cancerogeni sull'uomo, per le quali tuttavia le informazioni disponibili non sono sufficienti per procedere ad una valutazione soddisfacente. Esistono alcune prove ottenute mediante adeguati studi sugli animali che non bastano tuttavia per classificare la sostanza nella categoria 2.

4.2.1.1. *Si usano i seguenti simboli e le seguenti frasi di rischio:*

Categoria 1 e 2:

Alle sostanze classificate come cancerogene della categoria 1 o 2 sono attribuiti il simbolo «T» e la frase di rischio

R45 Può provocare il cancro

Tuttavia, per le sostanze ed i preparati che presentino un rischio cancerogeno soltanto per inalazione, ad esempio perché sotto forma di polveri, vapori o fumi (le altre vie di esposizione, ad esempio per ingestione o a contatto con la pelle, non presentano alcun rischio cancerogeno), vanno utilizzati il simbolo «T» e la frase di rischio specifici:

R49 Può provocare il cancro per inalazione

Categoria 3:

Alle sostanze classificate come cancerogene della categoria 3 sono attribuiti il simbolo «Xn» e la frase di rischio

R40 Possibilità di effetti cancerogeni - prove insufficienti

4.2.1.2. Osservazioni sulla classificazione delle sostanze cancerogene in categorie

Una sostanza viene inserita nella categoria 1 in base ai dati epidemiologici; la collocazione nelle categorie 2 e 3 si basa fondamentalmente sulla sperimentazione animale.

Per classificare una sostanza come cancerogena della categoria 2 è necessario disporre di risultati positivi in due specie animali o di prove positive evidenti in una specie, nonché di altri elementi quali i dati sulla genotossicità, gli studi metabolici o biochimici, l'induzione di tumori benigni, la relazione strutturale con altre sostanze cancerogene note, o i dati derivanti da studi epidemiologici che indichino una relazione tra la sostanza e l'insorgenza della malattia.

La categoria 3 comprende due sottocategorie:

- a) Sostanze che sono state saggiate in modo sufficiente, ma per le quali l'evidenza cancerogena è inadeguata per una classificazione in categoria 2. Si ritiene che ulteriori studi non possano fornire ulteriori informazioni rilevanti ai fini della classificazione.
- b) Sostanze che sono state saggiate in modo insufficiente. I dati disponibili sono inadeguati, ma si rivelano preoccupanti per l'uomo. Tale classificazione è provvisoria in quanto occorrerebbero ulteriori esperimenti per poter giungere a conclusioni definitive.

La distinzione tra le categorie 2 e 3 si fonda sulle informazioni elencate in appresso, che ridimensionano la rilevanza dei tumori indotti per via sperimentale in vista di una possibile esposizione umana. Tali informazioni, soprattutto se combinate tra loro, porterebbero nella maggior parte dei casi alla classificazione della sostanza nella categoria 3, anche qualora vi sia stata una insorgenza di tumori negli animali.

- effetti cancerogeni solo in presenza di dosi molto elevate, superiori alla «dose massima tollerata». La dose massima tollerata si caratterizza per effetti tossici che, sebbene non riducano ancora la durata della vita, implicano tuttavia mutamenti fisici quali un rallentamento dell'incremento ponderale nell'ordine del 10 % circa,
- comparsa di tumori, soprattutto a dosi elevate, solamente in determinati organi di alcune specie note per la loro propensione allo sviluppo spontaneo di tumori,
- comparsa di tumori, solo nel punto di applicazione, con metodi di prova molto sensibili (ad esempio la somministrazione intraperitoneale o sottocutanea di taluni composti attivi localmente), qualora il bersaglio specifico non sia rilevante per l'uomo,
- mancanza di genotossicità in prove a breve termine *in vivo* ed *in vitro*,
- esistenza di un meccanismo secondario di azione la cui soglia di attivazione è superiore ad una determinata dose della sostanza (ad esempio, effetti ormonali sugli organi bersaglio o sui meccanismi di regolazione fisiologica, oppure stimolazione cronica della proliferazione cellulare),
- esistenza di un meccanismo di formazione tumorale specie-specifico (ad esempio determinato da particolari cicli metabolici), che risulta irrilevante per l'uomo.

La distinzione tra le sostanze da inserire nella categoria 3 e quelle non classificabili in alcuna categoria si basa su informazioni che escludono una eventuale pericolosità per l'uomo:

- una sostanza non dovrebbe essere classificata in alcuna delle categorie di cui sopra qualora il meccanismo che determina l'insorgenza tumorale per via sperimentale sia chiaramente identificato e esistano prove sufficienti che lo stesso processo tumorale non si può verificare nell'uomo,
- una sostanza non può essere classificata in alcuna categoria quando gli unici dati disponibili si riferiscono a tumori epatici riscontrati in taluni ceppi di topi sensibili, senza ulteriori prove supplementari,
- è necessario prestare particolare attenzione ai casi in cui gli unici dati disponibili sono quelli relativi all'insorgenza di neoplasmi in sedi e ceppi che presentano un elevato tasso di insorgenza tumorale spontanea.

4.2.2. Sostanze mutagene

4.2.2.1. Ai fini della classificazione e dell'etichettatura e sulla base delle attuali conoscenze queste sostanze sono suddivise in tre categorie:

Categoria 1

Sostanze di cui si conoscono gli effetti mutageni sull'uomo.

Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione dell'uomo ad una sostanza e alterazioni genetiche ereditarie.

Categoria 2

Sostanze che dovrebbero essere considerate mutagene per l'uomo.

Esistono prove sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione dell'uomo alla sostanza possa provocare lo sviluppo di alterazioni genetiche ereditarie, in generale sulla base di:

- adeguati studi su animali,
- altre informazioni rilevanti.

Categoria 3

Sostanze da considerare con sospetto per i loro possibili effetti mutageni. Esistono prove fornite da studi specifici sugli effetti mutageni, che tuttavia non sono sufficienti per classificare la sostanza nella categoria 2.

4.2.2.2. *Si usano i seguenti simboli e le seguenti frasi di rischio:*

Categoria 1 e 2:

Alle sostanze classificate come mutagene della categoria 1 o 2 si applicano il simbolo «T» e la frase di rischio

R46 Può provocare alterazioni genetiche ereditarie

Categoria 3:

Alle sostanze classificate come mutagene della categoria 3 si applicano il simbolo «Xn» e la frase di rischio

R68 Possibilità di effetti irreversibili

4.2.2.3. *Osservazioni sulla classificazione delle sostanze mutagene*

Definizione dei termini:

Una mutazione è un'alterazione permanente di un tratto o della struttura del materiale genetico di un organismo, che provoca un mutamento delle caratteristiche fenotipiche dell'organismo stesso e può riguardare un unico gene, un gruppo di geni o un intero cromosoma. Gli effetti sui singoli geni possono dipendere da alterazioni di una sola base del DNA (mutazioni puntiformi) o da alterazioni o anche delezioni di sequenze più ampie all'interno di un gene. Gli effetti sui cromosomi possono comportare alterazioni della struttura o del numero cromosomico. Una mutazione nelle cellule germinali degli organismi a riproduzione sessuata può essere trasmessa alla progenie. I mutageni sono agenti che aumentano la frequenza delle mutazioni.

È necessario sottolineare che le sostanze sono classificate come mutagene con particolare riferimento alle alterazioni genetiche ereditarie. Tuttavia, il tipo di risultati riscontrati che determinano la classificazione delle sostanze chimiche nella categoria 3, vale a dire «l'induzione di eventi rilevanti dal punto di vista genetico nelle cellule somatiche», vengono generalmente considerati come indice di una possibile attività cancerogena.

Lo sviluppo delle metodologie relative alle prove di mutagenicità è in continua evoluzione. Per alcuni nuovi saggi non esistono ancora protocolli o criteri di valutazione standardizzati. Per valutare i dati sulla mutagenicità è necessario prendere in considerazione la qualità dell'esecuzione dei saggi e il grado di validità del metodo di prova utilizzato.

Categoria 1

Per collocare una sostanza nella categoria 1 è necessario disporre di risultati positivi derivati da studi epidemiologici sulle mutazioni genetiche nell'uomo. Fino ad oggi nessuna sostanza è mai stata classificata come tale.

È risaputo infatti che è estremamente difficile ottenere informazioni attendibili dagli studi sull'incidenza delle mutazioni nella popolazione umana o sul possibile aumento della loro frequenza.

Categoria 2

Per collocare una sostanza nella categoria 2 è necessario disporre di risultati positivi ottenuti in prove che dimostrino la presenza di a) effetti mutageni oppure b) altre interazioni cellulari relative alla mutagenicità nelle cellule germinali di mammiferi *in vivo* oppure c) effetti mutageni sulle cellule somatiche di mammiferi *in vivo*, unitamente a prove evidenti che la sostanza o un suo metabolita raggiungano le cellule germinali.

Per quanto concerne la collocazione di una sostanza nella categoria 2, attualmente si impiegano i metodi seguenti:

2a) Prove di mutagenicità su cellule germinali *in vivo*:

- saggio di mutazione di un locus specifico,
- saggio di traslocazione ereditabile,
- saggio di mutazione letale dominante.

Le suddette prove dimostrano l'effettiva comparsa di mutazioni nella progenie o di alterazioni negli embrioni.

2b) Prove *in vivo* che dimostrino una rilevante interazione con le cellule germinali (di solito il DNA):

- saggio per le aberrazioni cromosomiche, rilevate tramite analisi citogeniche, inclusa l'aneuploidia, causate da una segregazione anomala dei cromosomi,
- saggio dello scambio tra cromatidi fratelli (SCE),
- saggio della sintesi del DNA non programmata (UDS),
- saggio del legame (covalente) del mutageno con il DNA della cellula germinale,
- saggio per la rilevazione di altri tipi di alterazioni del DNA.

I suddetti saggi forniscono riscontri di natura più o meno indiretta. I risultati positivi conseguiti con questi saggi devono in genere essere corroborati da risultati positivi ottenuti in saggi di mutagenicità su cellule somatiche *in vivo* eseguiti su mammiferi o sull'uomo [cfr. categoria 3, soprattutto i metodi descritti al punto 3 a)].

2c) Prove *in vivo* che dimostrino gli effetti mutageni sulle cellule somatiche dei mammiferi [cfr. punto 3 a)], unitamente a metodi tossico-cinetici o ad altre metodologie in grado di dimostrare che il composto o un suo metabolita possono raggiungere le cellule germinali.

Per quanto concerne i punti 2 b) e 2 c), i risultati positivi derivati da saggi effettuati sull'ospite o la dimostrazione di effetti inequivocabili ottenuti nei saggi *in vitro* possono considerarsi come prove certe.

Categoria 3

Per collocare una sostanza nella categoria 3, è necessario ottenere risultati positivi da saggi che dimostrino a) gli effetti mutageni o b) altre interazioni cellulari relative alla mutagenicità nelle cellule somatiche dei mammiferi *in vivo*. Soprattutto queste ultime sono normalmente confermate dai risultati positivi ottenuti in saggi di mutagenicità *in vitro*.

Per quanto concerne gli effetti sulle cellule somatiche *in vivo*, attualmente si utilizzano i seguenti metodi:

3a) Saggio di mutagenicità sulle cellule somatiche *in vivo*:

- prova del micronucleo del midollo osseo o analisi della metafase,
- analisi della metafase dei linfociti periferici,
- spot test sul colore della pelliccia dei topi.

3b) Saggio di interazione nel DNA delle cellule somatiche *in vivo*:

- saggio dello scambio tra cromatidi fratelli nelle cellule somatiche,
- saggio della sintesi del DNA non programmata nelle cellule somatiche,
- saggio per il legame (covalente) del mutageno con il DNA delle cellule somatiche,
- saggio delle alterazioni del DNA, ad esempio attraverso l'eluizione alcalina, nelle cellule somatiche.

Le sostanze che forniscono risultati positivi soltanto in una o più prove di mutagenicità *in vitro* in genere non dovrebbero essere classificate; è tuttavia opportuno approfondire le ricerche mediante prove *in vivo*. In casi eccezionali, ad esempio per sostanze che presentano risultati chiari in numerosi prove *in vitro*, ma per le quali non esistono dati da prove *in vivo* e che presentano affinità con mutageni o cancerogeni noti, si può prendere in considerazione la possibilità di classificarle nella categoria 3.

4.2.3. Sostanze tossiche per la riproduzione

4.2.3.1. Ai fini della classificazione e dell'etichettatura e sulla base delle attuali conoscenze queste sostanze sono suddivise in 3 categorie:

Categoria 1

Sostanze che danneggiano la fertilità negli esseri umani

Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione umana alla sostanza e un calo della fertilità.

Sostanze con effetti tossici sullo sviluppo umano

Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione umana alla sostanza e successivi effetti tossici nel corso dello sviluppo della progenie.

Categoria 2

Sostanze che dovrebbero essere considerate in grado di danneggiare la fertilità negli esseri umani

Esistono prove evidenti per sospettare che l'esposizione umana alla sostanza possa incidere sulla fertilità sulla base di:

- prove evidenti di danno della fertilità negli animali in assenza di effetti tossici, oppure elementi comprovanti danni della fertilità riscontrati a livelli di dose approssimativamente analoghi a quelli correlati ad altri effetti tossici, ma che non ne rappresentano una conseguenza secondaria aspecifica,
- altri dati pertinenti.

Sostanze che dovrebbero essere considerate in grado di provocare effetti tossici sullo sviluppo umano

Esistono prove sufficienti per sospettare che l'esposizione umana alla sostanza possa dar luogo ad effetti tossici per lo sviluppo, sulla base in genere di:

- risultati inequivocabili di adeguati studi su animali in cui gli effetti osservati comparivano in assenza di segni di forte tossicità materna oppure a livelli di dose approssimativamente analoghi a quelli correlati ad altri effetti tossici, pur non rappresentandone una conseguenza secondaria aspecifica,
- altri dati pertinenti.

Categoria 3

Sostanze che potrebbero avere effetti sulla fertilità umana

In genere le sostanze si reputano tali sulla base di:

- risultati di adeguati studi su animali che forniscono prove sufficientemente valide da corroborare il forte sospetto di danno della fertilità in assenza di altri effetti tossici, oppure elementi comprovanti danni della fertilità riscontrati a livelli di dose approssimativamente analoghi a quelli correlati ad altri effetti tossici, ma che non ne rappresentano una conseguenza secondaria aspecifica; tuttavia tali elementi comprovanti sono insufficienti per classificare la sostanza nella categoria 2,
- altri dati pertinenti.

Sostanze che potrebbero produrre alterazioni negli esseri umani a causa dei loro probabili effetti tossici sullo sviluppo

In genere le sostanze si reputano tali sulla base di:

- risultati di adeguati studi su animali che forniscono prove sufficientemente valide da corroborare il forte sospetto di tossicità sullo sviluppo in assenza di segni di forte tossicità materna a livelli di dose approssimativamente analoghi a quelli correlati ad altri effetti tossici, ma che non ne rappresentano una conseguenza secondaria aspecifica; tuttavia i riscontri sono insufficienti per classificare la sostanza nella categoria 2,
- altri dati pertinenti.

4.2.3.2. *Si usano i seguenti simboli e le seguenti frasi di rischio specifiche:*

Categoria 1:

Sostanze che danneggiano la fertilità negli esseri umani

Alle sostanze classificate come tossiche per la riproduzione della categoria 1 si applicano il simbolo «T» e la frase di rischio

R60 Può ridurre la fertilità

Sostanze che hanno effetti tossici sullo sviluppo

Alle sostanze classificate come tossiche per la riproduzione appartenenti alla categoria 1 si applicano il simbolo «T» e la frase di rischio

R61 Può danneggiare i bambini non ancora nati

Categoria 2:

Sostanze da considerare potenzialmente in grado di danneggiare la fertilità negli esseri umani

Alle sostanze classificate come tossiche per la riproduzione appartenenti alla categoria 2 si applicano il simbolo «T» e la frase di rischio

R60 Può ridurre la fertilità

Sostanze da considerare potenzialmente in grado di provocare effetti tossici sullo sviluppo degli esseri umani

Alle sostanze classificate come tossiche per la riproduzione appartenenti alla categoria 2 si applicano il simbolo «T» e la frase di rischio

R61 Può danneggiare i bambini non ancora nati

Categoria 3:

Sostanze che potrebbero avere effetti sulla fertilità umana

Alle sostanze classificate come tossiche per la riproduzione appartenenti alla categoria 3 si applicano il simbolo «Xn» e la frase di rischio

R62 Possibile rischio di ridotta fertilità

Sostanze che potrebbero produrre danni sugli esseri umani a causa dei loro probabili effetti tossici sullo sviluppo

Alle sostanze classificate come tossiche per la riproduzione della categoria 3 si applicano il simbolo «Xn» e la frase di rischio

R63 Possibile rischio di danni ai bambini non ancora nati**4.2.3.3. Osservazioni sulla classificazione delle sostanze tossiche per la riproduzione**

Per tossicità per il sistema riproduttivo si intende l'alterazione delle funzioni o della capacità di riproduzione nell'uomo e nella donna e l'induzione di effetti nocivi non ereditari sulla progenie. Si propone una classificazione in due rubriche principali: 1) effetti sulla fertilità maschile e femminile, 2) effetti tossici sullo sviluppo.

1. Effetti sulla fertilità maschile e femminile. Questi comprendono effetti avversi sulla libido, sul comportamento sessuale, sulla spermatogenesi od ovogenesi, ovvero sull'attività ormonale o la risposta fisiologica tali da interferire con la capacità di fecondazione, la fecondazione stessa o lo sviluppo dell'ovulo fecondato fino al momento dell'impianto.
2. Effetti tossici sullo sviluppo. Nel senso più ampio del termine comprendono qualunque tipo di alterazione del normale sviluppo, prima e dopo la nascita. Essi riguardano gli effetti indotti o manifestatisi in fase prenatale, nonché quelli che si manifestano dopo la nascita, tra cui gli effetti embriotossici e fetotossici quali riduzione del peso corporeo, ritardo nella crescita e nello sviluppo, tossicità organica, morte, aborto, difetti strutturali (effetti teratogeni), difetti funzionali, difetti peri- e post-natali e ritardo postnatale nello sviluppo psichico o fisico fino allo sviluppo puberale normale compreso.

La classificazione di sostanze chimiche come tossiche per la riproduzione si applica alle sostanze chimiche con caratteristiche intrinseche o specifiche atte a produrre i suddetti effetti tossici. Le sostanze chimiche non devono essere classificate come tossiche per la riproduzione se tali effetti si manifestano soltanto come una conseguenza secondaria non specifica di altri effetti secondari. Le sostanze chimiche che causano maggiori preoccupazioni sono quelle tossiche per la riproduzione a livelli di esposizione che non producono altri segni di tossicità.

La collocazione di un composto nella categoria 1 per gli effetti che ha sulla fertilità e/o gli effetti tossici sullo sviluppo avviene sulla base di dati epidemiologici. La classificazione nelle categorie 2 o 3 avviene principalmente sulla base dei risultati della sperimentazione animale. I dati di studi in vitro o di studi su uova di volatili sono considerati come «prova corroborante» e solo in casi eccezionali portano alla classificazione in mancanza di dati in vivo.

Analogamente a quanto avviene per la maggior parte degli altri tipi di effetti tossici, le sostanze a comprovata tossicità per la riproduzione dovrebbero avere una soglia limite al di sotto della quale non si manifestano effetti negativi. Anche se in studi su animali sono stati dimostrati effetti evidenti, la rilevanza per l'uomo non è necessariamente certa a causa delle dosi somministrate: è il caso, ad esempio, degli effetti dimostrati soltanto a dosi elevate oppure quando si riscontrano notevoli differenze tossicocinetiche o ancora quando le modalità di somministrazione non sono adeguate. Per queste ed altre ragioni, può succedere che la sostanza o il preparato siano classificati nella categoria 3 o non vengano classificati del tutto.

Nell'allegato V della direttiva è illustrata una prova limite per le sostanze a bassa tossicità. Se un livello di dose di almeno 1 000 mg/kg somministrata per via orale non produce effetti tossici per la riproduzione, si può ritenere che non occorrono ulteriori studi ad altri livelli di dose. Se i dati sono ricavati da studi effettuati con dosi superiori alla dose limite di cui sopra, questi dati devono essere valutati insieme ad altri dati pertinenti. In circostanze normali si ritiene che gli effetti osservati esclusivamente a dosi superiori alla dose limite non comportino automaticamente la classificazione nella categoria «tossico per la riproduzione».

EFFETTI SULLA FERTILITÀ

Per poter classificare una sostanza nella categoria 2 «Diminuzione della fertilità» di norma devono sussistere prove evidenti ottenute da prove condotti su una specie animale, corredate di dati di supporto relativi al meccanismo o al sito dell'azione o concernenti la relazione chimica con altri agenti noti per la loro azione inibitoria sulla fertilità, o ancora altri dati relativi all'uomo tali da suggerire la forte probabilità che tali effetti si possano manifestare anche nell'uomo. Qualora fossero disponibili solamente dati di studi condotti su un'unica specie in assenza di ulteriori prove corroboranti pertinenti, può essere opportuna la classificazione nella categoria 3.

Poiché un'alterazione della fertilità può manifestarsi come fenomeno concomitante non specifico di una grave tossicità diffusa oppure di una condizione di grave inanizione, la sostanza o il preparato possono essere classificati nella categoria 2 soltanto se esistono prove che dimostrino un certo grado di specificità della tossicità per il sistema riproduttivo. Qualora si fosse dimostrato che l'alterazione della fertilità negli studi sugli animali è essenzialmente dovuta all'impossibilità di un accoppiamento, per poter classificare la sostanza nella categoria 2 occorrono di norma dati sul meccanismo di azione onde stabilire se eventuali effetti negativi, ad esempio un'alterazione dei meccanismi di secrezione ormonale, possano eventualmente verificarsi anche nell'uomo.

EFFETTI TOSSICI SULLO SVILUPPO

Per la classificazione nella categoria 2 occorrono prove precise di effetti negativi in studi correttamente effettuati su una o più specie. Dato che gli effetti negativi durante la gestazione o nel periodo postnatale possono essere una conseguenza secondaria di una tossicità materna, di un'alimentazione insufficiente o di una disidratazione, di una condizione di stress della madre, dell'assenza di cure materne, di specifiche carenze dietetiche, di un allevamento inadeguato, di infezioni intercorrenti ecc., è importante che gli effetti negativi siano stati osservati in studi svolti correttamente e a livelli di dose non associati ad una grave tossicità materna. Sono anche importanti le modalità di esposizione, in particolare l'iniezione di materiale irritante per via intraperitoneale, che può provocare danni localizzati all'utero e al suo contenuto; i risultati di tali studi devono essere interpretati con cautela, in genere senza portare di per sé ad una classificazione.

La classificazione nella categoria 3 si basa su criteri simili a quelli della categoria 2, con la differenza che si applica ai casi in cui il disegno sperimentale presenta imperfezioni tali da rendere le conclusioni meno convincenti, oppure quando non sia possibile escludere che gli effetti sono dovuti a fattori non specifici, ad es. una tossicità diffusa.

In generale la classificazione nella categoria 3 o la non classificazione è consentita nella fattispecie di casi in cui gli unici effetti registrati corrispondano ad un leggero scarto dai normali valori dell'incidenza di difetti spontanei, dalle proporzioni di varianti comuni quali si osservano negli esami dell'apparato scheletrico o dal normale sviluppo post-natale.

Effetti durante l'allattamento

Le sostanze classificate come tossiche per la riproduzione e di cui si sospettano effetti negativi in caso di allattamento al seno devono essere etichettate anche come R64 (cfr. i criteri al punto 3.2.8).

Ai fini della classificazione gli effetti tossici sulla progenie dovuti esclusivamente ad un'esposizione al latte materno, oppure gli effetti tossici derivanti dall'esposizione diretta di bambini non sono considerati «tossici per la riproduzione», a meno che non provochino un'alterazione del normale sviluppo della progenie.

Le sostanze che non sono classificate come tossiche per la riproduzione, ma che danno luogo a riserve perché possono risultare tossiche se trasferite al lattante durante l'allattamento dovrebbero essere etichettate con R64 (cfr. i criteri al punto 3.2.8). Questa frase R può anche essere utilizzata per sostanze che incidono sulla quantità o qualità del latte.

R64 è di norma assegnata in base a:

- a) studi tossicocinetici che indicano la probabilità che la sostanza sia presente a livelli potenzialmente tossici nel latte materno e/o
- b) risultati di uno o due studi generazionali su animali che indicano la presenza di effetti negativi sulla progenie a causa del passaggio nel latte e/o
- c) evidenze sull'uomo che indicano un rischio per i lattanti durante il periodo di allattamento.

Le sostanze note per la loro tendenza all'accumulo nel corpo e che quindi possono essere rilasciate nel latte durante l'allattamento possono essere etichettate con R33 e R64.

4.2.4. Procedura per la classificazione dei preparati riguardante gli effetti specifici sulla salute.

Qualora un preparato contenga una o più delle sostanze classificate in base ai criteri descritti in precedenza, deve essere classificato in conformità dei criteri di cui all'allegato II, parte A da 7 a 9 e parte B.6, della direttiva 1999/45/CE (i limiti di concentrazione figurano nell'allegato I della presente direttiva oppure nell'allegato II, parte B.6, della direttiva 1999/45/CE qualora la sostanza o le sostanze in questione non figurino nell'allegato I o vi figurino senza limiti di concentrazione).

5. CLASSIFICAZIONE IN BASE AGLI EFFETTI SULL'AMBIENTE

5.1. Introduzione

L'obiettivo principale della classificazione delle sostanze e dei preparati pericolosi per l'ambiente è di sensibilizzare l'utilizzatore sui pericoli che tali sostanze e preparati presentano per gli ecosistemi. Sebbene i presenti criteri si riferiscano sostanzialmente agli ecosistemi acquatici, è noto che talune sostanze possono danneggiare anche, o soltanto, altri ecosistemi i cui costituenti possono comprendere la microflora e la microfauna del terreno o anche i primati.

I criteri descritti in appresso derivano direttamente dai metodi di prova stabiliti nell'allegato V per quanto ivi citati. I metodi di prova richiesti per il «fascicolo di base» di cui all'allegato VII sono limitati, pertanto le informazioni che forniscono possono risultare insufficienti per una classificazione adeguata, per la quale sarebbe invece necessario disporre di ulteriori dati ricavati dal livello 1 (allegato VIII) o da altri studi equivalenti. Inoltre, le sostanze classificate possono essere oggetto di revisione alla luce di nuovi dati.

Ai fini della classificazione e dell'etichettatura e sulla base delle conoscenze attualmente disponibili, tali sostanze e preparati sono suddivisi in due gruppi in base ai loro effetti acuti e/o a lungo termine sui sistemi acquatici o ai loro effetti acuti e/o a lungo termine sui sistemi non acquatici.

5.1.1. La classificazione delle sostanze avviene di norma sulla base di dati sperimentali relativi alla tossicità acuta, alla degradazione e al log Pow (o BCF se disponibile).

5.1.2. La classificazione dei preparati avviene di norma sulla base di uno dei metodi convenzionali di cui all'articolo 7 e all'allegato III, parti A e B, della direttiva 1999/45/CE. In tal caso la classificazione si basa sui limiti di concentrazione individuali indicati

— nell'allegato I della presente direttiva,

— oppure nell'allegato III, parte B, della direttiva 1999/45/CE qualora la o le sostanze non figurino nell'allegato I della presente direttiva o vi figurino senza limiti di concentrazione specifici.

5.1.3. Generalmente i preparati sono classificati mediante un metodo convenzionale. Tuttavia, per determinare la tossicità acuta può talvolta risultare più opportuno saggiare specificatamente il preparato in questione. I risultati di tali prove possono modificare esclusivamente la classificazione relativa alla tossicità acuta che sarebbe stata stabilita mediante un metodo convenzionale. Se i saggi specifici sono scelti dal responsabile dell'immissione in commercio del preparato, è necessario verificare che siano conformi ai criteri di qualità sui metodi di prova di cui alla parte C dell'allegato V della presente direttiva. Inoltre, i saggi devono essere effettuati su tutti e tre i gruppi di specie in conformità dei criteri di cui al presente allegato (alghe, Daphnia e pesci), salvo quando, a seguito del saggio condotto su una sola specie, al preparato in questione venga già attribuita la classificazione di rischio più severa in riferimento alla tossicità acuta, oppure quando i risultati di un saggio erano già disponibili prima dell'entrata in vigore della direttiva 1999/45/CE.

5.2. Criteri per la classificazione, l'indicazione del pericolo e la scelta delle frasi indicanti i rischi

I criteri di classificazione delle sostanze di cui alla sezione 5.2.1 valgono anche per i preparati solamente se questi sono stati saggiati in conformità delle indicazioni di cui al punto 5.1.3.

5.2.1. Ambiente acquatico

5.2.1.1. Le sostanze sono classificate come pericolose per l'ambiente e contrassegnate con il simbolo «N», l'opportuna indicazione di pericolo e le frasi di rischio, in conformità dei seguenti criteri:

R50 Altamente tossico per gli organismi acquatici, e

R53 Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico

Tossicità acuta: CL_{50} a 96 ore (per i pesci) ≤ 1 mg/l

oppure CE_{50} a 48 ore (per Daphnia) ≤ 1 mg/l

oppure CI_{50} a 72 ore (per le alghe) ≤ 1 mg/l

e

— la sostanza non è facilmente degradabile oppure

— il log Pow (log del coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua) $\geq 3,0$ (salvo quando il BCF determinato per via sperimentale ≤ 100)

R50 Altamente tossico per gli organismi acquatici

Tossicità acuta: CL_{50} a 96 ore (per i pesci) ≤ 1 mg/l

oppure CE_{50} a 48 ore (per Daphnia) ≤ 1 mg/l

oppure $72CE_{50}$ a 72 ore (per le alghe) ≤ 1 mg/l

R51 Tossico per gli organismi acquatici, e

R53 Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico

Tossicità acuta: CL_{50} a 96 ore (per i pesci) 1 mg/l $< CL_{50} \leq 10$ mg/l

oppure CE_{50} a 48 ore (per Daphnia) 1 mg/l $< CE_{50} \leq 10$ mg/l

oppure CI_{50} a 72 ore (per le alghe) 1 mg/l $< CE_{50} \leq 10$ mg/l

e

— la sostanza non è facilmente degradabile, oppure

— il log Pow $\geq 3,0$ (salvo quando il BCF determinato per via sperimentale ≤ 100)

5.2.1.2. Le sostanze sono classificate come pericolose per l'ambiente in conformità dei criteri descritti in appresso. Le frasi indicanti i rischi sono attribuite anche sulla base dei seguenti criteri.

R52 Nocivo per gli organismi acquatici, e

R53 Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico

Tossicità acuta: CL_{50} a 96 ore (per i pesci) 10 mg/l $< CL_{50} \leq 100$ mg/l

oppure CE_{50} a 48 ore (per Daphnia) 10 mg/l $< CE_{50} \leq 100$ mg/l

oppure CI_{50} a 72 ore (per le alghe) 10 mg/l $< CI_{50} \leq 100$ mg/l

e

la sostanza non è facilmente degradabile.

Questo criterio viene sempre applicato, a meno che non esistano ulteriori prove scientifiche relative alla degradazione e/o alla tossicità che forniscano sufficienti garanzie che né la sostanza, né i prodotti derivanti dalla sua degradazione costituiscano un pericolo potenziale a lungo termine e/o ad effetto non immediato per l'ambiente acquatico. Tali ulteriori prove scientifiche dovrebbero normalmente basarsi sugli studi di cui al livello 1 (allegato VIII) o su studi di equivalente valore e possono comprendere tra l'altro:

- i) un potenziale accertato di degradazione rapida nell'ambiente acquatico;
- ii) in assenza di effetti tossici cronici ad una concentrazione di 1,0 mg/litro, ad esempio una concentrazione di effetti non osservati superiore a 1,0 mg/litro determinata sulla base di uno studio prolungato di tossicità sui pesci o sulla *Daphnia*.

R52 Nocivo per gli organismi acquatici

Sostanze che non rientrano nei criteri descritti in precedenza in questo capitolo ma che, in base a prove disponibili sulla loro tossicità, possono tuttavia presentare un pericolo per la struttura e/o il funzionamento degli ecosistemi acquatici.

R53 Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico

Sostanze che non rientrano nei criteri descritti in precedenza in questo capitolo, ma che, in base a prove disponibili concernenti la loro tossicità, persistenza, potenziale di accumulo, nonché destino e comportamento ambientale presunto o osservato, possono tuttavia presentare un pericolo immediato, a lungo termine e/o ritardato per la struttura e/o il funzionamento degli ecosistemi acquatici.

Per esempio, alle sostanze scarsamente solubili in acqua, vale a dire con una solubilità inferiore a 1 mg/l, si applica il suddetto criterio se:

- a) non sono facilmente degradabili; e
- b) il $\log Pow \geq 3,0$ (salvo quando il BCF determinato per via sperimentale ≤ 100).

Si applica il suddetto criterio a meno che non esistano ulteriori prove scientifiche relative alla degradazione e/o alla tossicità tali da garantire che la sostanza e i prodotti derivanti dalla sua degradazione non costituiscono un pericolo potenziale a lungo termine e/o ad effetto ritardato per l'ambiente acquatico.

Tali prove scientifiche supplementari devono normalmente basarsi sugli studi di cui al livello 1 (allegato VIII) o su studi di valore equivalente e possono comprendere tra l'altro:

- i) un potenziale accertato di degradazione rapida nell'ambiente acquatico;
- ii) l'assenza di effetti tossici cronici al limite di solubilità, ad esempio una concentrazione di effetti non osservati superiore al limite di solubilità e determinato sulla base di uno studio di tossicità prolungato su pesci o *Daphnia*.

5.2.1.3. Osservazioni sulla determinazione dell' IC_{50} per le alghe e la degradabilità

— Qualora si dimostri che, nel caso di sostanze fortemente colorate, la crescita algale è inibita soltanto a seguito di una riduzione dell'intensità della luce, non si può utilizzare come base per la classificazione il valore CI_{50} di 72h per le alghe.

— Le sostanze sono considerate facilmente degradabili se valgono i seguenti criteri:

- a) Se negli studi di biodegradazione di 28 giorni si raggiungono i seguenti livelli di degradazione:
 - nei saggi basati sul carbonio organico disciolto: 70 %,
 - nei saggi basati sull'impoverimento dell'ossigeno o sulla formazione di anidride carbonica: 60 % dei valori massimi teorici.

Questi livelli di biodegradazione devono essere raggiunti entro 10 giorni dall'inizio del processo di degradazione, considerato come il momento in cui il 10 % della sostanza è stato degradato; oppure

- b) se nei casi in cui siano disponibili solo i dati relativi al COD e al BOD5, qualora il rapporto tra BOD5 e COD sia maggiore o uguale a 0,5; oppure
- c) se esistono altre prove scientifiche fondate a dimostrazione che la sostanza può essere degradata nell'ambiente acquatico (in maniera biotica e/o abiotica) a un livello > 70 % entro 28 giorni.

5.2.2. Ambiente non acquatico

5.2.2.1. Le sostanze e i preparati sono classificati come pericolosi per l'ambiente e contrassegnati con il simbolo «N», l'opportuna indicazione di pericolo e le frasi di rischio, in conformità dei seguenti criteri:

R54 Tossico per la flora

R55 Tossico per la fauna

R56 Tossico per gli organismi del terreno

R57 Tossico per le api

R58 Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente

Sostanze e preparati che in base alle prove disponibili circa le loro proprietà, la persistenza, il potenziale di bioaccumulo, nonché il destino e il comportamento ambientali presunti o osservati, possono presentare un pericolo immediato, a lungo termine e/o con effetti ritardati per la struttura e/o il funzionamento degli ecosistemi naturali, esclusi quelli descritti al punto 5.2.1. Criteri dettagliati saranno elaborati in seguito.

5.2.2.2. Le sostanze sono classificate come pericolose per l'ambiente e contrassegnate con il simbolo «N» ed eventualmente l'opportuna indicazione di pericolo; ad esse sono attribuite le frasi di rischio in conformità dei seguenti criteri:

R59 Pericoloso per lo strato di ozono

Sostanze che in base a prove disponibili circa le loro proprietà e il destino e comportamento ambientali presunti o osservati possono presentare un pericolo per la struttura e/o la funzionalità dello strato di ozono della stratosfera, comprese le sostanze elencate nell'allegato I del regolamento (CE) n. 2037/2000 del Consiglio sulle sostanze che riducono lo strato di ozono (GU L 244 del 29.9.2000, pag. 1) e successive modifiche.

I preparati sono classificati sulla base di uno dei metodi convenzionali di cui all'articolo 7 e all'allegato III, parti A e B, della direttiva 1999/45/CE.

6. SCELTA DELLE FRASI RELATIVE AI CONSIGLI DI PRUDENZA

6.1. Introduzione

Le frasi relative ai consigli di prudenza (frasi S) sono assegnate alle sostanze e ai preparati pericolosi in conformità dei seguenti criteri generali. Per alcuni preparati, inoltre, sono obbligatori i consigli di prudenza descritti nell'allegato V della direttiva 1999/45/CE.

Nel presente capitolo 6 per fabbricante si intende la persona responsabile dell'immissione sul mercato della sostanza o del preparato.

6.2. Frasi relative ai consigli di prudenza per sostanze e preparati

S1 *Conservare sotto chiave*

— Campo d'applicazione:

— sostanze e preparati molto tossici, tossici e corrosivi.

- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati sopra menzionati se venduti al pubblico.

- S2 *Conservare fuori dalla portata dei bambini*
 - Campo d'applicazione:
 - tutte le sostanze e i preparati pericolosi.
 - Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per tutte le sostanze e i preparati pericolosi venduti al pubblico, tranne per quelli classificati come pericolosi per l'ambiente.

- S3 *Conservare in luogo fresco*
 - Campo d'applicazione:
 - perossidi organici,
 - altre sostanze e preparati pericolosi con punto di ebollizione ≤ 40 °C.
 - Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per i perossidi organici tranne se si usa la frase S47,
 - raccomandata per altre sostanze e preparati pericolosi con punto di ebollizione ≤ 40 °C.

- S4 *Conservare lontano da locali di abitazione*
 - Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati molto tossici e tossici.
 - Criteri d'impiego:
 - di norma limitata a sostanze e preparati molto tossici e tossici quando si intende integrare la frase S13; ad esempio, quando sussiste un rischio di inalazione e la sostanza o il preparato deve essere tenuto lontano dai locali di abitazione. Il consiglio non intende precludere un uso corretto della sostanza o del preparato nei locali di abitazione.

- S5 *Conservare sotto ... (liquido appropriato da indicarsi da parte del fabbricante)*
 - Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati solidi spontaneamente infiammabili.
 - Criteri d'impiego:
 - limitata normalmente a casi particolari, ad esempio sodio, potassio o fosforo bianco.

- S6 *Conservare sotto ... (gas inerte da indicarsi da parte del fabbricante)*
 - Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati pericolosi che devono essere conservati in atmosfera inerte.
 - Criteri d'impiego:
 - di norma limitata a casi particolari, ad esempio alcuni composti metallo-organici.

S7 Conservare il recipiente ben chiuso

- Campo d'applicazione:
 - perossidi organici,
 - sostanze e preparati che possono sprigionare gas molto tossici, tossici, nocivi o altamente infiammabili,
 - sostanze e preparati che a contatto con l'umidità emanano gas altamente infiammabili,
 - solidi facilmente infiammabili.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per i perossidi organici,
 - raccomandata per gli altri campi d'applicazione di cui sopra.

S8 Conservare al riparo dall'umidità

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati che possono reagire violentemente con l'acqua,
 - sostanze e preparati che, a contatto con l'acqua, liberano gas altamente infiammabili,
 - sostanze e preparati che, a contatto con l'acqua, liberano gas altamente tossici o tossici
- Criteri d'impiego:
 - limitata normalmente ai campi d'applicazione sopra menzionati quando occorra rafforzare le avvertenze fornite in particolare con le frasi R14, R15, e R29.

S9 Conservare il recipiente in luogo ben ventilato

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati volatili che possono emanare vapori altamente tossici, tossici o nocivi,
 - liquidi altamente o facilmente infiammabili e gas altamente infiammabili.
- Criteri d'impiego:
 - raccomandata per sostanze e preparati volatili che possono emanare vapori altamente tossici, tossici o nocivi,
 - raccomandata per liquidi altamente o facilmente infiammabili o per gas altamente infiammabili.

S12 Non chiudere ermeticamente il recipiente

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati che, attraverso l'emanazione di gas o vapori, possono far scoppiare il recipiente.
- Criteri d'impiego:
 - limitata normalmente ai casi particolari di cui sopra.

S13 Conservare lontano da alimenti, bevande e mangimi

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati altamente tossici, tossici e nocivi.
- Criteri d'impiego:
 - raccomandata quando tali sostanze e preparati possono essere usati dal pubblico.

S14 *Conservare lontano da ... (sostanze incompatibili da precisare da parte del produttore)*

- Campo d'applicazione:
 - perossidi organici.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per i perossidi organici, cui in genere è limitata. Tuttavia, può essere utile in casi eccezionali in cui l'incompatibilità può produrre un rischio particolare.

S15 *Conservare lontano dal calore*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati che possono decomporsi o che possono reagire spontaneamente sotto l'effetto del calore.
- Criteri d'impiego:
 - di norma limitata a casi particolari, ad esempio monomeri, ma non utilizzata se sono già state impiegate le frasi di rischio R2, R3 e/o R5.

S16 *Conservare lontano da fiamme e scintille — Non fumare*

- Campo d'applicazione:
 - liquidi estremamente o facilmente infiammabili e gas estremamente infiammabili.
- Criteri d'impiego:
 - raccomandata per le sostanze e i preparati sopra menzionati ma non è tuttavia necessaria se sono già state utilizzate le frasi di rischio R2, R3 e/o R5.

S17 *Tenere lontano da sostanze combustibili*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati che possono formare miscele esplosive o spontaneamente infiammabili con sostanze combustibili.
- Criteri d'impiego:
 - da usare in casi particolari, ad esempio per dare maggior risalto alle frasi R8 e R9.

S18 *Manipolare ed aprire il recipiente con cautela*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati che possono produrre una sovrappressione nel recipiente,
 - sostanze e preparati che possono formare perossidi esplosivi.
- Criteri d'impiego:
 - di norma limitata ai casi sopra menzionati quando sussiste il rischio di lesioni oculari e/o quando le sostanze e i preparati possono essere usati dal pubblico.

S20 *Non mangiare né bere durante l'impiego*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati altamente tossici, tossici e corrosivi.

- Criteri d'impiego:
 - di norma limitata a casi particolari (ad esempio arsenico e composti a base di arsenico; fluoroacetati) in particolare quando tali prodotti possono essere usati dal pubblico.

S21 *Non fumare durante l'impiego*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati che in caso di combustione sprigionano prodotti tossici.
- Criteri d'impiego:
 - di norma limitata a casi particolari (ad esempio composti alogenati).

S22 *Non respirare le polveri*

- Campo d'applicazione:
 - tutte le sostanze e i preparati solidi pericolosi per la salute.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati sopra menzionati cui è stata assegnata la frase R42,
 - raccomandata per le sostanze e i preparati di cui sopra che vengono forniti sotto forma di polveri inalabili e per i quali non si conoscono i rischi per la salute a seguito di inalazione.

S23 *Non respirare i gas/fumi/vapori/aerosoli [termine/i appropriato/i da precisare da parte del produttore]*

- Campo d'applicazione:
 - tutte le sostanze e i preparati liquidi o gassosi pericolosi per la salute.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati sopra menzionati cui è stata assegnata la frase R42,
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati da applicarsi a spruzzo. Inoltre, deve essere assegnata anche la frase S38 o S51,
 - raccomandata quando occorre richiamare l'attenzione dell'utilizzatore sui pericoli che comporta l'inalazione, non menzionati nelle frasi di rischio assegnate.

S24 *Evitare il contatto con la pelle*

- Campo d'applicazione:
 - tutte le sostanze e i preparati pericolosi per la salute.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati cui è stata assegnata la frase R43 tranne se è stata anche assegnata la frase S36,
 - raccomandata quando occorre richiamare l'attenzione dell'utilizzatore sui pericoli che comporta un contatto con la pelle non menzionati nelle frasi di rischio da assegnare (ad esempio parestesie). Tuttavia, può essere utilizzata per dare maggior risalto a tali frasi di rischio.

S25 *Evitare il contatto con gli occhi*

- Campo d'applicazione:
 - tutte le sostanze e i preparati pericolosi per la salute.

- Criteri d'impiego:
 - raccomandata quando occorre richiamare l'attenzione dell'utilizzatore sui pericoli che comporta un contatto con gli occhi non menzionati nelle frasi di rischio da usare. Tuttavia, può essere utilizzata per dare maggior risalto a tali frasi di rischio,
 - raccomandata per le sostanze di uso corrente cui sono state assegnate le frasi R34, R35, R36 o R41.

S26 *In caso di contatto con gli occhi, lavare immediatamente e abbondantemente con acqua e consultare il medico*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati corrosivi o irritanti.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per sostanze e preparati corrosivi e per quelli cui è già stata assegnata la frase R41,
 - raccomandata per sostanze e preparati irritanti cui è già stata assegnata la frase R36.

S27 *Togliersi di dosso immediatamente gli indumenti contaminati*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati molto tossici, tossici o corrosivi.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati molto tossici di uso corrente cui è stata assegnata la frase R27,
 - raccomandata per le sostanze e i preparati molto tossici destinati ad usi industriali cui è stata assegnata la frase R27. Non usare questa frase se è stata assegnata la frase S36,
 - raccomandata per le sostanze e i preparati tossici cui è stata assegnata la frase R24 e per le sostanze e i preparati corrosivi di uso corrente.

S28 *In caso di contatto con la pelle lavarsi immediatamente e abbondantemente con ... (prodotti idonei indicati dal fabbricante)*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati molto tossici, tossici o corrosivi.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati molto tossici,
 - raccomandata per altre sostanze e preparati sopra menzionati, in particolare quando l'acqua non rappresenta il fluido di lavaggio più appropriato,
 - raccomandata per sostanze e preparati corrosivi di uso corrente.

S29 *Non gettare i residui nelle fognature*

- Campo d'applicazione:
 - liquidi estremamente o facilmente infiammabili immiscibili con acqua,
 - sostanze e preparati molto tossici e tossici,
 - sostanze e preparati pericolosi per l'ambiente.

- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per sostanze e preparati pericolosi per l'ambiente, cui è stato attribuito il simbolo «N» e di uso corrente, a meno che non espressamente destinati a tale uso,
 - raccomandata per altre sostanze e preparati di cui sopra e di uso corrente, a meno che non espressamente destinati a tale uso.

S30 *Non versare acqua sul prodotto*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati che reagiscono violentemente a contatto con l'acqua.
- Criteri d'impiego:
 - di norma limitata a casi particolari (ad esempio acido solforico), può essere utilizzata, all'occorrenza, per fornire le informazioni più chiare possibili, per dare maggiore risalto alla frase R14 o in alternativa a R14.

S33 *Evitare l'accumulo di cariche elettrostatiche*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati estremamente o facilmente infiammabili.
- Criteri d'impiego:
 - raccomandata per sostanze e preparati destinati ad usi industriali che non assorbono l'umidità. Praticamente, non è mai utilizzata per le sostanze e i preparati immessi sul mercato e messi comunemente in vendita al pubblico.

S35 *Non disfarsi del prodotto e del recipiente se non con le dovute precauzioni*

- Campo d'applicazione:
 - tutte le sostanze e i preparati pericolosi.
- Criteri d'impiego:
 - raccomandata per le sostanze e i preparati che necessitano di istruzioni particolari per garantirne il corretto smaltimento.

S36 *Usare indumenti protettivi adatti*

- Campo d'applicazione:
 - Perossidi organici,
 - sostanze e preparati molto tossici, tossici o nocivi,
 - sostanze e preparati corrosivi.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per sostanze e preparati molto tossici e corrosivi,
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati cui è stata assegnata la frase R21 o R24,
 - *obbligatoria* per le sostanze cancerogene e quelle mutagene e tossiche per la riproduzione di categoria 3, tranne se gli effetti sono prodotti soltanto mediante l'inalazione della sostanza o del preparato.
 - *obbligatoria* per perossidi organici,
 - raccomandata per sostanze e preparati tossici se il valore dermale DL₅₀ non è noto ma la sostanza o il preparato potrebbero rivelarsi tossici a contatto con la pelle,
 - raccomandata per sostanze e preparati usati nell'industria che possono provocare danni alla salute in caso di esposizione prolungata.

S37 Usare guanti adatti

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati molto tossici, tossici, nocivi o corrosivi,
 - perossidi organici
 - sostanze e preparati irritanti per la pelle o che provocano sensibilizzazione a contatto con la pelle.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati molto tossici e corrosivi,
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati cui sono state assegnate le frasi R21, R24 o R43,
 - *obbligatoria* per le sostanze cancerogene e quelle mutagene e tossiche per la riproduzione di categoria 3, tranne se gli effetti si producono esclusivamente a seguito di inalazione,
 - *obbligatoria* per i perossidi organici,
 - raccomandata per sostanze e preparati tossici se il valore dermico LD₅₀ non è noto ma la sostanza o il preparato potrebbero essere nocivi a contatto con la pelle,
 - raccomandata per sostanze e preparati irritanti per la pelle.

S38 In caso di ventilazione insufficiente, usare un apparecchio respiratorio adatto

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati molto tossici o tossici.
- Criteri d'impiego:
 - di norma limitata a casi particolari che richiedono l'impiego di sostanze e preparati molto tossici o tossici nell'industria o nell'agricoltura.

S39 Proteggersi gli occhi / la faccia

- Campo d'applicazione:
 - perossidi organici,
 - sostanze e preparati corrosivi, inclusi gli irritanti che generano il rischio di gravi lesioni oculari,
 - sostanze e preparati molto tossici e tossici.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati cui sono state assegnate le frasi R34, R35 o R41,
 - *obbligatoria* per i perossidi organici,
 - raccomandata quando occorre richiamare l'attenzione dell'utilizzatore sui pericoli che comporta il contatto con gli occhi, non menzionati nelle frasi di rischio assegnate,
 - limitata normalmente a casi eccezionali per sostanze e preparati molto tossici o tossici, quando sussista un rischio di schizzi e tali sostanze e preparati possano essere facilmente assorbiti dalla pelle.

S40 Per pulire il pavimento e gli oggetti contaminati da questo prodotto, usare ... (da precisare da parte del produttore)

- Campo d'applicazione:
 - tutte le sostanze e i preparati pericolosi.

- Criteri d'impiego:
 - limitata normalmente alle sostanze e ai preparati pericolosi per i quali l'acqua non è considerata un fluido di lavaggio appropriato (ad esempio se è necessario l'assorbimento con prodotti in polvere, la dissoluzione con solventi, ecc.) e se è importante per motivi di salute e/o di sicurezza riportare un'avvertenza sull'etichetta.

S41 *In caso di incendio e/o esplosione non respirare i fumi*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati pericolosi che in fase di combustione sprigionano gas molto tossici o tossici.
- Criteri d'impiego:
 - limitata normalmente a casi particolari.

S42 *Durante le fumigazioni/polverizzazioni, usare un apposito apparecchio per la respirazione [termine(i) appropriato(i) da precisare da parte del produttore]*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati destinati alle utilizzazioni summenzionate, ma che possono pregiudicare la salute e la sicurezza dell'utilizzatore se non vengono adottate le dovute precauzioni.
- Criteri d'impiego:
 - limitata normalmente a casi particolari.

S43 *In caso di incendio usare ... (mezzi estinguenti idonei da indicarsi da parte del fabbricante. Se l'acqua aumenta il rischio precisare «Non usare mai acqua»)*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati estremamente infiammabili, facilmente infiammabili e infiammabili.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per sostanze e preparati che, a contatto con acqua o con aria umida, sviluppano gas estremamente infiammabili,
 - raccomandata per sostanze e preparati estremamente infiammabili, facilmente infiammabili e infiammabili, in particolare quando sono immiscibili con acqua.

S45 *In caso di incidente o malessere consultare immediatamente il medico (possibilmente mostrandogli l'etichetta)*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati molto tossici,
 - sostanze e preparati tossici e corrosivi,
 - sostanze e preparati che provocano sensibilizzazione se inalati.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati di cui sopra.

S46 *In caso di ingestione, consultare immediatamente il medico e mostrargli il contenitore o l'etichetta*

- Campo d'applicazione:
 - tutte le sostanze e i preparati pericolosi diversi da quelli che sono molto tossici, tossici, corrosivi o pericolosi per l'ambiente.

- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per tutte le sostanze e i preparati sopra menzionati che possono essere usati dal pubblico, tranne se non vi sono motivi di ritenere pericolosa l'ingestione, in particolare da parte dei bambini.

S47 *Conservare a temperatura non superiore a ... °C (da precisare da parte del fabbricante)*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati che diventano instabili ad una certa temperatura.
- Criteri d'impiego:
 - limitata normalmente a casi particolari (ad esempio alcuni perossidi organici).

S48 *Mantenere umido con ... (mezzo appropriato da precisare da parte del fabbricante)*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati che, se lasciati essiccare, possono diventare molto sensibili a scintille, attrito o agli urti.
- Criteri d'impiego:
 - di norma limitata a casi particolari, ad esempio la nitrocellulosa.

S49 *Conservare soltanto nel recipiente originale*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati sensibili alla decomposizione catalitica.
- Criteri d'impiego:
 - sostanze e preparati sensibili alla decomposizione catalitica, ad esempio alcuni perossidi organici.

S50 *Non mescolare con ... (da specificare da parte del fabbricante)*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati che possono reagire con il prodotto specificato sviluppando gas molto tossici o tossici,
 - perossidi organici.
- Criteri d'impiego:
 - raccomandata per le sostanze e i preparati sopra menzionati che possono essere usati dal pubblico, quando rappresenta un'alternativa migliore di R31 o R32,
 - *obbligatoria* con alcuni perossidi che possono reagire violentemente con acceleratori o promotori.

S51 *Usare soltanto in luogo ben ventilato*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati che potrebbero o che sono destinati a produrre vapori, polveri, spruzzi, fumi, nebbie, ecc. che generano rischi di inalazione o di incendio o di esplosione.
- Criteri d'impiego:
 - raccomandata quando l'uso della frase S38 non sarebbe appropriato; pertanto, è importante quando tali sostanze e preparati possono essere usati dal pubblico.

S52 *Non utilizzare su grandi superfici in locali abitati*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati volatili, altamente tossici, tossici e nocivi che li contengono.
- Criteri d'impiego:
 - raccomandata quando la prolungata esposizione a queste sostanze e preparati può provocare danni alla salute a seguito della loro volatilizzazione da ampie superfici trattate in ambienti domestici o comunque in ambienti chiusi dove è possibile la presenza di persone.

S53 *Evitare l'esposizione — procurarsi istruzioni speciali prima dell'uso*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati che sono cancerogeni, mutageni e/o tossici per la riproduzione.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati sopra menzionati cui è stata assegnata almeno una delle seguenti frasi: R45, R46, R49, R60 or R61.

S56 *Smaltire questo materiale e i relativi contenitori in un punto di raccolta per rifiuti pericolosi o speciali*

- Campo d'applicazione:
 - tutte le sostanze e i preparati pericolosi.
- Criteri d'impiego:
 - raccomandata per tutte le sostanze e i preparati pericolosi che possono essere usati dal pubblico che richiedono metodi speciali di smaltimento.

S57 *Usare contenitori adeguati per evitare l'inquinamento ambientale*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati cui è stato attribuito il simbolo «N».
- Criteri d'impiego:
 - di norma limitata alle sostanze e ai preparati non destinati alla vendita al pubblico.

S59 *Richiedere informazioni al produttore o fornitore per il recupero/riciclaggio*

- Campo d'applicazione:
 - tutte le sostanze e i preparati pericolosi.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati pericolosi per lo strato di ozono,
 - raccomandata per altre sostanze e preparati per cui si raccomanda il recupero o il riciclo.

S60 *Questo materiale e il suo contenitore devono essere smaltiti come rifiuti pericolosi*

- Campo d'applicazione:
 - tutte le sostanze e i preparati pericolosi.
- Criteri d'impiego:
 - raccomandata per sostanze e preparati che non possono essere usati dal pubblico, ai quali non è stata attribuita la frase S35.

S61 *Non disperdere nell'ambiente. Riferirsi alle istruzioni speciali/schede informative in materia di sicurezza*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati pericolosi per l'ambiente.
- Criteri d'impiego:
 - utilizzata normalmente per le sostanze e i preparati cui è stato attribuito il simbolo «N»,
 - raccomandata per tutte le sostanze e i preparati classificati come pericolosi per l'ambiente che non rientrano nel punto precedente.

S62 *In caso di ingestione, non provocare il vomito: consultare immediatamente un medico e mostrargli il contenitore o l'etichetta*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati classificati come nocivi e caratterizzati dalla frase R65 conformemente ai criteri di cui al punto 3.2.3,
 - non applicabile alle sostanze e ai preparati immessi in commercio in bombolette aerosol (o in recipienti muniti di un dispositivo sigillato di nebulizzazione); cfr. sezioni 8 e 9.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati sopra menzionati se venduti al pubblico o comunque di uso corrente, salvo quando sono obbligatorie le frasi S45 o S46,
 - raccomandata per le sostanze e i preparati sopra menzionati se usati nell'industria, salvo quando sono obbligatorie le frasi S45 o S46.

S63 *In caso di incidente per inalazione: portare il soggetto all'aria aperta e tenerlo a riposo*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati molto tossici e tossici (gas, vapori, particelle, liquidi volatili),
 - subststanze e preparati che provocano sensibilizzazione delle vie respiratorie.
- Criteri d'impiego:
 - *obbligatoria* per le sostanze e i preparati cui sono state assegnate le frasi R26, R23 o R24 e che vengono correntemente utilizzati in maniera da poter essere accidentalmente inalati.

S64 *In caso di ingestione, sciacquare la bocca con acqua (solamente se l'infortunato è cosciente)*

- Campo d'applicazione:
 - sostanze e preparati corrosivi o irritanti.
- Criteri d'impiego:
 - raccomandata per le sostanze e i preparati sopra menzionati di uso corrente e quando il trattamento sopra indicato è possibile.

7. ETICHETTATURA

- 7.1. Dopo che una sostanza o un preparato sono stati classificati, l'etichetta da apporvi viene definita in conformità delle disposizioni dell'articolo 23 della presente direttiva e dell'articolo 10 della direttiva 1999/45/CE, rispettivamente, per le sostanze e i preparati. Il presente capitolo illustra come si definisce l'etichetta ed in particolare serve da guida per la scelta delle frasi riguardanti i rischi e i consigli di prudenza più adeguate.

L'etichetta contiene le informazioni seguenti:

- a) per i preparati: nome commerciale o designazione;
- b) per le sostanze: nome della sostanza, per i preparati: nomi delle sostanze contenute nel preparato in conformità del disposto dell'articolo 10, paragrafo 2, punto 2.3, della direttiva 1999/45/CE;

- c) nome, indirizzo completo e numero di telefono del responsabile dell'immissione sul mercato della sostanza o del preparato, a prescindere che si tratti del fabbricante, dell'importatore o del distributore;
- d) simboli e indicazioni di pericolo;
- e) frasi indicanti rischi specifici (frasi R);
- f) frasi indicanti i consigli di prudenza (frasi S);
- g) per le sostanze, il numero CE; inoltre, per le sostanze che figurano nell'allegato I anche la dicitura «etichetta CE»;
- h) per i preparati proposti o venduti liberamente al pubblico: quantità nominale del contenuto se non già specificata altrove sulla confezione.

Nota:

A taluni preparati si applicano requisiti di etichettatura addizionali precisati nell'articolo 10, paragrafo 1, punto 1.2, e nell'allegato V della direttiva 1999/45/CE, nonché nell'articolo 20 della direttiva 98/8/CE.

7.1.1. Scelta finale delle frasi di rischio e di prudenza

Anche se la scelta finale delle frasi di rischio e di prudenza più opportune è dettata soprattutto dall'esigenza di fornire tutte le informazioni necessarie, è opportuno tenere conto anche della chiarezza e dell'impatto dell'etichetta sul consumatore. Per salvaguardare la chiarezza, le informazioni necessarie devono essere espresse con un numero minimo di frasi.

Per le sostanze irritanti, facilmente infiammabili, infiammabili e comburenti non è necessaria l'indicazione delle frasi R e S se il contenuto dell'imballaggio non supera i 125 ml. Lo stesso dicasi per le sostanze nocive che, in imballaggi di pari contenuto, non sono poste in vendita al pubblico.

Per i preparati il cui contenuto dell'imballaggio non supera 125 ml:

- se i preparati sono classificati come facilmente infiammabili, comburenti o irritanti, tranne quelli contrassegnati con R41, oppure pericolosi per l'ambiente e contrassegnati con il simbolo «N», non è necessario indicare le frasi R o S;
- se i preparati sono classificati come infiammabili o pericolosi per l'ambiente e non contrassegnati dal simbolo «N», è necessario indicare le frasi R, ma non occorrono le frasi S.

7.1.2. Fatte salve le disposizioni dell'articolo 16, paragrafo 4, della direttiva 91/414/CEE e della direttiva 98/8/CE, sull'imballaggio o sull'etichetta delle sostanze o dei preparati contemplati dalla presente direttiva o dalla direttiva 1999/45/CE non possono figurare indicazioni come «non tossico», «non nocivo», «non inquinante», «ecologico» o qualsiasi altra dicitura atta a indicare il carattere non pericoloso o che possa portare come conseguenza a sottovalutare i pericoli inerenti alla sostanza o al preparato in questione.

7.2. Denominazione chimica da indicare sull'etichetta

7.2.1. Per le sostanze elencate nell'allegato I l'etichetta deve indicare la denominazione delle sostanze sotto una delle designazioni di cui all'allegato I.

Per le sostanze non ancora elencate nell'allegato I la denominazione è stabilita secondo una nomenclatura chimica riconosciuta a livello internazionale, come definito al punto 1.4.

7.2.2. Per i preparati la scelta delle denominazioni che devono figurare sull'etichetta è basata sulle norme di cui all'articolo 10, paragrafo 2, punto 2.3, della direttiva 1999/45/CE.

Nota:

Conformemente all'allegato V, parte B.9, della direttiva 1999/45/CE,

- la denominazione della sostanza sensibilizzante deve essere scelta conformemente al disposto del punto 7.2.1 del presente allegato,
- nel caso di preparati concentrati destinati all'industria profumiera:

- la persona responsabile della loro immissione sul mercato può specificare semplicemente l'unica sostanza sensibilizzante che ritiene essere la causa principale del pericolo di sensibilizzazione,
- nel caso di una sostanza naturale, la denominazione chimica può essere: «olio essenziale di ...» o «estratto di ...», piuttosto che la denominazione dei componenti di tale olio essenziale o estratto.

7.3. Scelta dei simboli di pericolo

I simboli di pericolo e la dicitura delle indicazioni di pericolo devono essere conformi a quanto specificato nell'allegato II. Il simbolo deve essere stampato in nero su fondo giallo-arancione.

- 7.3.1. Per le sostanze che figurano nell'allegato I, i simboli e le indicazioni di pericolo sono quelli indicati nell'allegato.
- 7.3.2. Per le sostanze pericolose che non figurano ancora nell'allegato I e per i preparati i simboli e le indicazioni di pericolo sono assegnati conformemente alle norme stabilite nel presente allegato.

Quando ad una sostanza o ad un preparato sono assegnati più simboli:

- l'obbligo di indicare il simbolo «E» rende i simboli «F+», «F» e «O» facoltativi,
- l'obbligo di indicare il simbolo «T+» o «T» rende i simboli «Xn», «Xi» e «C» facoltativi,
- l'obbligo di indicare il simbolo «C» rende i simboli «Xn» e «Xi» facoltativi,
- l'attribuzione del simbolo «Xn» rende il simbolo «Xi» facoltativo.

7.4. Scelta delle frasi di rischio

Le frasi R vanno formulate secondo le modalità dell'allegato III.

Usare ove possibile le combinazioni di frasi R di cui all'allegato III.

- 7.4.1. Per le sostanze che figurano nell'allegato I, le frasi R sono quelle indicate in allegato.
- 7.4.2. Per le sostanze che non figurano nell'allegato I, le frasi R sono scelte in base ai criteri e alle priorità seguenti:
- a) in caso di effetti sulla salute:
 - i) devono figurare sull'etichetta le frasi R corrispondenti alla categoria di pericolo identificata da un simbolo;
 - ii) devono figurare le frasi R corrispondenti ad altre categorie di pericolo che non sono identificate da un simbolo conformemente all'articolo 23;
 - b) in caso di pericolo dovuto alle proprietà fisico-chimiche:
 - devono figurare sull'etichetta le frasi R corrispondenti alla categoria di pericolo identificata da un simbolo;
 - c) in caso di pericolo per l'ambiente:
 - devono figurare sull'etichetta la o le frasi R corrispondenti alla categoria «pericoloso per l'ambiente».
- 7.4.3. Per i preparati, le frasi R sono scelte secondo i criteri e le priorità specificati qui di seguito:
- a) in caso di pericolo per la salute:
 - i) frasi R corrispondenti alla categoria di pericolo identificata da un simbolo. In alcuni casi le frasi R devono essere utilizzate in conformità delle tabelle di cui all'allegato II, parte B della direttiva 1999/45/CE. In particolare, le frasi R relative al/ai componente/i che hanno determinato l'attribuzione del preparato alla categoria di pericolo devono figurare sull'etichetta;

- ii) frasi R corrispondenti alle altre categorie di pericolo attribuite ai componenti ma che non sono contrassegnate da un simbolo conformemente all'articolo 10, paragrafo 2, punto 2.4, della direttiva 1999/45/CE;
- b) in caso di pericolo dovuto alle proprietà fisico-chimiche:
 - si applicano i criteri di cui al punto 7.4.3, lettera a), sebbene non occorra indicare le frasi «altamente infiammabile» o «facilmente infiammabile» se queste ripetono la dicitura dell'indicazione di pericolo utilizzata con il simbolo;
- c) in caso di pericolo per l'ambiente:
 - i) devono figurare sull'etichetta la o le frasi R corrispondenti alla categoria «pericoloso per l'ambiente»;
 - ii) quando è stata attribuita la frase di rischio R50 assieme alla frase combinata R51/53 oppure R52/53 oppure alla frase semplice 53, si utilizza la frase combinata R50/53.

In linea generale, per i preparati sono sufficienti al massimo sei frasi R per descrivere i rischi. In particolare, le frasi combinate elencate nell'allegato III sono considerate ciascuna come un'unica frase. Tuttavia, se il preparato rientra in più di una categoria di pericolo, le frasi standard devono comprendere tutti i rischi principali connessi con il preparato. In alcuni casi potrebbero essere necessarie più di sei frasi R.

7.5. Consigli di prudenza

Il testo delle frasi S deve corrispondere a quello riportato nell'allegato IV.

Usare ove applicabile le frasi S combinate di cui all'allegato IV.

7.5.1. Per le sostanze che figurano nell'allegato I, le frasi S sono quelle indicate nell'allegato. Se non sono indicate frasi S, il fabbricante o l'importatore possono includere qualsiasi frase S adeguata. Per le sostanze che non figurano nell'allegato I e per i preparati il fabbricante deve includere le frasi S in conformità dei criteri di cui al capitolo 6 del presente allegato.

7.5.2. Scelta dei consigli di prudenza

La scelta finale delle frasi relative ai consigli di prudenza deve tenere conto delle frasi di rischio riportate sulle etichette e del previsto uso della sostanza o del preparato:

- in linea generale, sono sufficienti al massimo sei frasi S per formulare i consigli di prudenza più adeguati; in particolare, le combinazioni di frasi elencate nell'allegato IV sono considerate come una sola frase,
- per le frasi S relative allo smaltimento si usa un'unica frase, salvo quando risulti evidente che lo smaltimento del materiale e dei relativi contenitori non comporta alcun pericolo per la salute umana o l'ambiente; in particolare, è importante fornire indicazioni circa le modalità di smaltimento sicuro per le sostanze e i preparati in vendita al pubblico,
- alcune frasi R diventano superflue operando un'attenta selezione delle frasi S e viceversa; le frasi S che chiaramente corrispondono a frasi R devono figurare sull'etichetta soltanto se si intende sottolineare una determinata avvertenza,
- nella scelta dei consigli di prudenza occorre prestare particolare attenzione alle previste condizioni di uso di alcune sostanze e preparati, ad esempio gli effetti dell'applicazione a spruzzo o di aerosol; le frasi vanno scelte tenendo presente l'uso previsto,
- i consigli di prudenza S1, S2 e S45 sono obbligatori per tutte le sostanze e i preparati altamente tossici, tossici e corrosivi in vendita al pubblico,
- i consigli di prudenza S2 e S46 sono obbligatori per tutte le altre sostanze pericolose e gli altri preparati (eccetto quelli classificati come pericolosi soltanto per l'ambiente) in vendita al pubblico.

Qualora le frasi selezionate in base ai criteri rigorosi di cui al punto 6.2 risultassero ridondanti, ambigue o chiaramente superflue rispetto allo specifico prodotto o all'imballaggio, se ne possono omettere alcune.

7.6. Il numero CE

Se una sostanza indicata sull'etichetta è elencata nell'*European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances* (Einecs) o nell'*European List of Notified Substances* (Elincs), il numero Einecs o Elincs della sostanza deve figurare sull'etichetta. Questo requisito non si applica ai preparati.

7.7. Dimensioni dell'etichetta dei preparati

L'etichetta deve avere le seguenti dimensioni:

Capacità dell'imballaggio	Dimensioni etichetta (in mm)
— sotto i 3 litri:	possibilmente almeno 52 × 74
— oltre i 3 litri ma sotto i 50 litri:	almeno 74 × 105
— oltre i 50 litri ma sotto i 500 litri:	almeno 105 × 148
— oltre i 500 litri:	almeno 148 × 210.

Ogni simbolo copre almeno un decimo della superficie dell'etichetta e non deve essere inferiore ad 1 cm². L'etichetta è attaccata saldamente ad una o più superfici dell'imballaggio immediatamente a contatto con il preparato.

Le informazioni obbligatorie si devono stagliare chiaramente dallo sfondo dell'etichetta e avere dimensioni e spaziature tali da consentirne un'agevole lettura.

8. CASI PARTICOLARI: SOSTANZE

8.1. Bombeole del gas trasportabili

Per le bombeole mobili di gas, i requisiti di etichettatura sono ritenuti soddisfatti quando sono conformi agli articoli 23 o 24, paragrafo 6, lettera b).

Tuttavia, in deroga all'articolo 24, paragrafi 1 e 2, per le bombeole del gas con una capacità d'acqua pari o inferiore a 150 litri, è possibile usare una delle seguenti alternative:

- il formato e le dimensioni dell'etichetta possono seguire le prescrizioni della norma ISO: ISO/DP 7225 (ediz. 1994: Bombeole per il gas — Etichettatura precauzionale),
- le informazioni di cui all'articolo 23, paragrafo 2, possono essere fornite su disco o un'etichetta durevoli saldamente fissati alla bombola.

8.2. Bombeole del gas per propano, butano o gas di petrolio liquefatto (GPL)

Queste sostanze sono classificate nell'allegato I. Anche se classificate in conformità dell'articolo 2, queste sostanze non rappresentano un pericolo per la salute umana quando sono immesse in commercio in bombeole chiuse ricaricabili o in cartucce non ricaricabili ai sensi della norma EN 417 come gas combustibili che vengono liberati unicamente in vista della loro combustione (EN 417, ediz. settembre 1992: Cartucce metalliche non ricaricabili per gas di petrolio liquefatto, con o senza valvola, destinate ad apparecchiature portatili; costruzione, ispezione, collaudo e marcatura).

Queste bombeole o cartucce devono essere etichettate con gli opportuni simboli e frasi R e S riguardanti l'infiammabilità. L'etichetta non deve necessariamente riportare informazioni concernenti gli effetti sulla salute umana. Tuttavia, la persona responsabile dell'immissione in commercio della sostanza deve trasmettere all'utilizzatore professionale le informazioni riguardanti gli effetti sulla salute umana che avrebbero dovuto figurare

sull'etichetta secondo le modalità previste dall'articolo 27 della direttiva. Per il consumatore si devono trasmettere informazioni tali da consentirgli di adottare tutte le misure necessarie per la tutela della salute e della sicurezza, come previsto all'articolo 1, paragrafo 3, della direttiva 91/155/CEE, modificata dalla direttiva 93/112/CEE.

8.3. **Metalli in forma massiva**

Queste sostanze sono classificate nell'allegato I o devono essere classificate in conformità dell'articolo 6. Tuttavia, talune di queste sostanze, anche se classificate in conformità dell'articolo 2, non rappresentano un pericolo per la salute umana a seguito di inalazione, ingestione o contatto con la pelle né per l'ambiente acquatico nella forma in cui vengono immesse in commercio. Tali sostanze non richiedono un'etichetta in conformità dell'articolo 23. Tuttavia, la persona responsabile dell'immissione in commercio di un determinato metallo deve trasmettere all'utilizzatore tutte le informazioni che avrebbero dovuto figurare sull'etichetta nella forma prevista all'articolo 27.

8.4. **Sostanze classificate con la frase R65**

Le sostanze classificate come nocive per la loro pericolosità in caso di aspirazione non devono necessariamente essere etichettate come nocive con la frase R65 quando vengono immesse in commercio in contenitori aerosol o in contenitori muniti di un dispositivo sigillato di nebulizzazione.

9. CASI PARTICOLARI: PREPARATI

9.1. **Preparati gassosi (miscele di gas)**

Per i preparati gassosi è necessario prendere in considerazione quanto segue:

- valutazione delle proprietà fisico-chimiche,
- valutazione dei rischi per la salute,
- valutazione dei rischi ambientali.

9.1.1. Valutazione delle proprietà fisico-chimiche

9.1.1.1. *Infiammabilità*

Le proprietà di infiammabilità di questi preparati sono determinate in conformità dell'articolo 5 della direttiva 1999/45/CE, secondo i metodi specificati nell'allegato V, parte A, della presente direttiva.

Tali preparati sono classificati sulla base dei risultati dei saggi eseguiti e dei criteri di cui all'allegato V, nonché di quelli della guida concernente l'etichettatura.

In deroga a quanto sopra, tuttavia, nel caso in cui i preparati gassosi siano prodotti su commissione in quantità ridotte, l'infiammabilità delle suddette miscele gassose può essere calcolata con il seguente metodo:

l'espressione della miscela gassosa

$$A_1F_1 + \dots + A_nF_n + B_1I_1 + \dots + B_pI_p$$

dove: A_i e B_i frazioni molari

F_i gas infiammabile

I_i gas inerte

n numero di gas infiammabili

p numero di gas inerti

può essere trasformata in modo che tutti gli I_i (gas inerti) siano espressi da un equivalente di azoto utilizzando un coefficiente K_i e che il contenuto equivalente di gas infiammabile A'_i sia espresso come segue:

$$A'_i = A_i \times (100 / (A_i + K_i B_i))$$

Usando il valore del contenuto massimo di gas infiammabile che, unito all'azoto, forma un composto non infiammabile nell'aria (T_{ci}), si può ottenere la seguente espressione:

$$\sum_i A'_i / T_{ci} \leq 1$$

La miscela di gas è infiammabile se il valore dell'espressione riportata in precedenza è superiore a 1. Il preparato è classificato come altamente infiammabile ed è assegnata la frase R12.

Coefficienti di equivalenza (K_i)

I valori dei coefficienti di equivalenza K_i tra i gas inerti e l'azoto e i valori relativi al contenuto massimo di gas infiammabile (T_{ci}) sono indicati nelle tabelle 1 e 2 della norma ISO 10156 ediz. del 15.12.1990 (nuova ediz. 1996: Gas e miscele di gas — Determinazione del potenziale di infiammabilità e di combustione ai fini della scelta dei rubinetti a valvola).

Contenuto massimo di gas infiammabili (T_{ci})

Il valore del contenuto massimo di gas infiammabili (T_{ci}) è indicato nella tabella 2 della norma ISO 10156 ediz. del 15.12.1990 (nuova ediz. 1996: Gas e miscele di gas — Determinazione del potenziale di infiammabilità e di combustione ai fini della scelta dei rubinetti a valvola).

Quando il valore T_{ci} di un gas infiammabile non figura nella norma di cui sopra, si utilizzerà il corrispondente limite inferiore di esplosività (LEL). Se non esiste alcun valore LEL, il valore del T_{ci} sarà fissato all'1 % del volume.

Osservazioni

- l'espressione di cui sopra può essere utilizzata per consentire un'etichettatura appropriata dei preparati gassosi, ma non va considerata come un metodo per sostituire la sperimentazione per determinare i parametri tecnici di sicurezza,
- la suddetta espressione inoltre non serve a determinare se una miscela contenente gas comburenti possa essere preparata in modo sicuro. Infatti, quando si valuta l'infiammabilità, i gas comburenti non sono presi in considerazione,
- l'espressione di cui sopra fornirà risultati attendibili soltanto se i gas infiammabili non hanno effetti gli uni sugli altri per quanto concerne l'infiammabilità; è pertanto opportuno tenere conto di questo aspetto, ad esempio con gli idrocarburi alogenati.

9.1.1.2. *Proprietà comburenti*

Considerato che l'allegato V della presente direttiva non fornisce un metodo per la determinazione delle proprietà comburenti delle miscele gassose, tali proprietà vanno valutate utilizzando il metodo indicato qui di seguito.

Il metodo si basa sul principio della comparazione del potenziale comburente dei gas in una miscela con il potenziale comburente dell'ossigeno nell'aria. Le concentrazioni dei gas nella miscela sono espressi in percentuale in volume.

La comburenza della miscela di gas è considerata uguale o superiore a quella dell'aria se si verifica la seguente condizione:

$$\sum_i x_i C_i \geq 21$$

dove: x_i è la concentrazione di gas i in volume %,

C_i è il coefficiente di equivalenza dell'ossigeno.

In questo caso il preparato viene classificato come comburente e gli è attribuita la frase R8.

Coefficienti di equivalenza tra gas comburenti ed ossigeno

In appresso sono riportati i coefficienti utilizzati nel calcolo della capacità comburente di taluni gas in una miscela elencati al punto 5.2 della norma ISO 10156 ediz. del 15.12.1990 in relazione alla capacità comburente dell'ossigeno nell'aria (nuova ediz. 1996: Gas e miscele di gas — Determinazione del potenziale di infiammabilità e di combustione ai fini della scelta dei rubinetti a valvola).

O ₂	1
N ₂ O	0,6

Se la norma di cui sopra non precisa un valore per il coefficiente C_i di un determinato gas, gli si attribuisce il valore 40.

9.1.2. Etichettatura

Per i contenitori mobili di gas i requisiti di etichettatura sono rispettati quando sono conformi alle disposizioni dell'articolo 11, paragrafo 6, lettera b), della direttiva 1999/45/CE.

Tuttavia, in deroga all'articolo 11, paragrafi 1 e 2, per le bombole del gas con una capacità inferiore o uguale a 150 litri, la presentazione e le dimensioni dell'etichetta possono conformarsi ai requisiti della norma ISO 7225 (ediz. 1994: Bombole per il gas — Etichettatura precauzionale). In questo caso l'etichetta può riportare la denominazione generica o quella industriale o commerciale del preparato, purché i componenti pericolosi del preparato siano indicati sul corpo della bombola in maniera chiara ed indelebile.

Le informazioni di cui all'articolo 10 possono essere fornite su un disco o un'etichetta durevoli integrati al recipiente.

9.2. **Bombole del gas per preparati contenenti propano, butano o gas di petrolio liquefatto (GPL) odorizzati**

Il propano, il butano e il gas di petrolio liquefatto sono classificati nell'allegato I. Benché i preparati contenenti queste sostanze siano classificati conformemente agli articoli 5, 6 e 7 della direttiva 1999/45/CE, essi non costituiscono un pericolo per la salute umana quando vengono immessi in commercio come gas combustibili liberati unicamente in vista della loro combustione, in bombole ricaricabili o in cartucce non ricaricabili conformi alla norma EN 417 (ediz. settembre 1992: Cartucce metalliche non ricaricabili per gas di petrolio liquefatto, con o senza valvola, destinate ad apparecchiature portatili; costruzione, ispezione, collaudo e marcatura).

Queste bombole o cartucce devono essere contrassegnate da un simbolo adeguato, nonché dalle frasi R e S relative all'infiammabilità. Non è necessario riportare sull'etichetta le informazioni relative agli effetti sulla salute umana. Tuttavia, le informazioni di questo tipo che avrebbero dovuto essere riportate sull'etichetta sono trasmesse all'utente professionale dalla persona responsabile della commercializzazione della sostanza in base alle modalità previste all'articolo 14 della direttiva 1999/45/CE. Al consumatore occorre fornire informazioni tali da consentirgli di adottare i provvedimenti necessari per la tutela della salute e della sicurezza, come previsto all'articolo 1, paragrafo 3, della direttiva 91/155/CEE.

9.3. **Leghe, preparati contenenti polimeri e preparati contenenti elastomeri**

I suddetti preparati vanno classificati in conformità degli articoli 5, 6 e 7 ed etichettati in conformità dell'articolo 10 della direttiva 1999/45/CE.

Tuttavia, taluni di questi preparati, anche se classificati secondo gli articoli 6 e 7, non rappresentano un pericolo per la salute umana in caso di inalazione, ingestione o se messi a contatto con la pelle, né per l'ambiente acquatico nella forma in cui vengono immessi in commercio. Tali preparati non richiedono un'etichetta in conformità dell'articolo 10 o dell'allegato V, parte B.9; tuttavia, tutte le informazioni che sarebbero dovute comparire sull'etichetta vanno trasmesse all'utilizzatore professionale tramite un sistema di informazione secondo le modalità di cui all'articolo 14 della suddetta direttiva.

9.4. Preparati caratterizzati dalla frase R65

I preparati classificati come nocivi per la loro pericolosità in caso di aspirazione non devono essere necessariamente classificati come nocivi e caratterizzati con la frase R65 sull'etichetta se sono immessi in commercio in bombolette aerosol o in recipienti muniti di un dispositivo sigillato di nebulizzazione.

9.5. Perossidi organici

I perossidi organici combinano le proprietà di una sostanza comburente e di una combustibile in un'unica molecola: se un perossido organico si decompone, la parte comburente della molecola reagisce esotermicamente con la parte combustibile (soggetta a combureenza). Per le loro proprietà comburenti ai perossidi organici non si possono applicare i metodi esistenti indicati nell'allegato V.

Si deve usare il seguente metodo di calcolo basato sulla presenza di ossigeno attivo.

Il tenore di ossigeno disponibile (%) di un preparato a base di perossido organico è dato dalla formula:

$$16 \times \Sigma (n_i \times c_i / m_i)$$

dove:

n_i = numero di gruppi perossidici per molecola di perossido organico i

c_i = concentrazione (massa %) del perossido organico i

m_i = massa molecolare del perossido organico i .

9.6. Requisiti di etichettatura supplementari per taluni preparati

Ad alcuni preparati si applicano ulteriori requisiti di etichettatura specificati all'articolo 10, paragrafo 1, punto 1.2, e all'allegato V della direttiva 1999/45/CE, nonché all'articolo 20 della direttiva 98/8/CE.

DICHIARAZIONE DELLA COMMISSIONE

Per quanto concerne il punto 4.1.5, in particolare l'ultimo paragrafo, la Commissione dichiara che, nel caso in cui intenda ricorrere alla procedura di cui all'articolo 28, essa provvederà a consultare anzitutto gli esperti nominati dagli Stati membri per la loro particolare competenza nei campi rispettivi della cancerogenesi, mutagenesi o tossicità riproduttiva.

Questa consultazione avrà luogo nel quadro della procedura abituale di consultazione degli esperti nazionali e/o nell'ambito dei comitati esistenti. Lo stesso avverrà nel caso di sostanze che già figurano nell'allegato I e che debbano essere riclassificate in considerazione dei loro effetti cancerogeni, mutageni o di tossicità per la riproduzione.

ALLEGATO 7A

Per gli intermedi ad esposizione limitata si applicano le disposizioni di cui al punto 7.

—

ALLEGATO 7B

7. Insieme di prove ridotto per gli intermedi in quantità ≥ 1 tonnellata/anno

1. Definizioni

Fatte salve altre norme comunitarie si applicano le seguenti definizioni:

- «intermedio»: sostanza chimica prodotta e consumata o utilizzata solamente nei processi chimici per essere trasformata in una o più sostanze chimiche,
- «emissione»: riguarda il rilascio di una sostanza da un sistema, ad esempio quando questo sistema viene infranto. Per garantire un livello massimo di protezione dei lavoratori e dell'ambiente l'obiettivo primario deve dunque essere la minimizzazione delle emissioni mediante misure severe di contenimento del processo chimico,
- «esposizione»: riguarda ciò che succede ad una sostanza successivamente alla sua emissione, a prescindere che essa sia emessa in un ambiente più vasto o che possa essere inalata o venire a contatto con la cute di un addetto alla produzione. Qualora sia possibile prevedere il verificarsi di emissioni, è necessario applicare opportune tecniche per controllare rigorosamente l'esposizione, ferma restando la necessità di adottare il principio di precauzione secondo cui le proprietà fisicochimiche, tossicologiche ed ecotossicologiche che non sono state saggiate vengono comunque ritenute pericolose,
- «sistema integrato di ventilazione degli efflussi»: sistema di eliminazione degli efflussi a circuito chiuso utilizzato in concomitanza di dispositivi di chiusura, barriere, alloggiamenti, contenitori, ecc. per contenere gli agenti chimici all'interno dell'unità funzionale chiusa. Le aperture funzionali al processo chimico devono essere quanto mai esigue. La forza di estrazione del sistema e le condutture dell'aria devono essere tali da garantire una sottopressione sufficiente all'interno dell'unità di estrazione affinché tutti i gas, i vapori e/o le polveri siano captati ed eliminati completamente. Il riflusso delle sostanze pericolose estratte verso l'area di lavoro deve essere impedito. Ciò equivale ad impedire la fuoriuscita delle sostanze pericolose dall'unità funzionale chiusa e la loro penetrazione nell'area di lavoro,
- «sistema altamente efficace di ventilazione degli efflussi»: sistema di ventilazione degli efflussi a circuito aperto e semiaperto dimensionato in modo tale da garantire che gli agenti chimici rimangano all'interno dell'area di captazione. Ciò significa che si può praticamente escludere la presenza di agenti chimici nell'atmosfera del posto di lavoro,
- «sistema efficace di ventilazione degli efflussi»: sistema di ventilazione degli efflussi a circuito aperto e semiaperto dimensionato in modo tale da garantire che gli agenti chimici rimangano all'interno dell'area di captazione, ovvero che si possa ampiamente escludere la presenza di agenti chimici nell'atmosfera del posto di lavoro, oppure si possa dimostrare che i valori limite non vengono superati,
- «altro sistema di ventilazione degli efflussi»: sistema di ventilazione degli efflussi a circuito aperto e semiaperto dimensionato in modo tale da non consentire di escludere la presenza di agenti chimici nell'atmosfera del posto di lavoro,
- «forme d'uso a bassa produzione di emissioni», per esempio
 - imballaggio utilizzabile: la sostanza pericolosa, contenuta in un apposito imballaggio, viene inserita direttamente nel sistema di reazione senza che tale imballaggio debba essere aperto,
 - cambiamento della consistenza: la sostanza è utilizzata ad esempio in forma di pasta o granulato invece che in forma di polvere,
 - masterbatch (mescola madre): la sostanza pericolosa è contenuta in una matrice di materiale plastico che impedisce il contatto diretto con la sostanza in questione. La matrice di per sé non è una sostanza pericolosa, ma può però essere soggetta ad abrasione; pertanto non si può escludere in assoluto un rilascio della sostanza pericolosa,
- «forme d'uso senza produzione di emissioni»: ad esempio masterbatch non soggetti ad abrasione, poiché la matrice in materiale plastico è talmente resistente all'abrasione da impedire la fuoriuscita della sostanza pericolosa,

- «tecnicamente a tenuta stagna»: una sottounità è tale qualora durante le fasi di collaudo, monitoraggio o controllo della tenuta del sistema non si individui alcuna perdita, ad esempio utilizzando agenti schiumogeni o dispositivi di reperimento ed indicazione di perdite concepiti per l'uso specifico. I sistemi, i sottosistemi e gli elementi funzionali sono tecnicamente a tenuta stagna se il tasso di perdita è $< 0,00001 \text{ mbar/l/s}^{-1}$.

2. Richiesta di presentazione di un fascicolo tecnico recante un insieme di prove ridotto

Il notificante può chiedere all'autorità competente di autorizzarlo a presentare un fascicolo con un insieme di prove ridotto (IPR) per gli intermedi. Tale IPR è composto da un minimo di dati sufficienti per effettuare una valutazione preliminare del rischio di un intermedio destinato ad essere immesso in commercio. Sulla base dei risultati di tale valutazione potrebbe risultare necessario svolgere ulteriori prove, in conformità dell'articolo 16, paragrafo 1.

3. Condizioni alle quali si applica l'insieme di prove ridotto

Il notificante deve dimostrare, a soddisfazione dell'autorità competente dello Stato membro in cui viene notificata la sostanza, di aver rispettato le seguenti condizioni:

- a) la sostanza è fabbricata, consumata o usata esclusivamente per un processo chimico. Sono esclusi i monomeri. Durante il processo la sostanza si trasforma in molecole chimicamente diverse, comunque non polimeri;
- b) la sostanza è utilizzata al massimo in due siti di utilizzo diversi. Ad esempio, può essere fabbricata da un'azienda e quindi essere trasportata in una o due altre aziende per essere ulteriormente lavorata. Se tale sostanza è destinata a transitare in più di due siti di utilizzo diversi, non sono più soddisfatte le condizioni di applicazione di un IPR; pertanto occorre ampliare il fascicolo di informazioni e renderlo conforme al livello adeguato;
- c) la fornitura dell'intermedio all'azienda che lo utilizza per un'ulteriore lavorazione deve essere effettuata direttamente dal notificante e non da un altro fornitore;
- d) la sostanza deve essere scrupolosamente contenuta con mezzi tecnici durante il suo intero ciclo di vita, il quale comprende la produzione, il trasporto, la purificazione, la pulitura e manutenzione, il campionamento, l'analisi, il caricamento e lo scaricamento di attrezzature e contenitori, nonché lo smaltimento, la purificazione e lo stoccaggio dei residui. In generale in un processo corretto tutti gli elementi funzionali dell'impianto, quali portali di immissione, dispositivi di svuotamento, ecc. sarebbero o di tipo chiuso a tenuta stagna garantita oppure di tipo chiuso con sistema integrato di ventilazione degli efflussi;
- e) qualora sussista il rischio potenziale di un'esposizione, è necessario adottare tecniche procedurali e di controllo che minimizzino l'emissione e la conseguente esposizione;
- f) in sede di lavori di pulizia e manutenzione occorre adottare particolari procedure, tra cui la depurazione e il lavaggio, prima di aprire il sistema o entrarvi;
- g) le operazioni di trasporto devono essere conformi ai requisiti della direttiva 94/55/CE del Consiglio, e successive modifiche;
- h) in caso di incidente e qualora vengano prodotti residui a seguito di operazioni di purificazione, pulitura o manutenzione, è possibile che si verifichi un'esposizione dell'ambiente. In ogni caso occorre applicare tecniche procedurali e/o di controllo per minimizzare le emissioni e le conseguenti esposizioni;
- i) occorre predisporre un sistema di gestione che identifichi i ruoli dei singoli individui all'interno dell'organizzazione;
- j) l'imballaggio della sostanza deve essere etichettato ai sensi dell'allegato VI della direttiva 67/548/CEE e marcato anche con la frase seguente: «Attenzione — Questa sostanza non è stata ancora completamente saggiata»;
- k) il notificante deve predisporre un sistema di assistenza al prodotto e controllare i siti di utilizzo (al massimo due) per garantire la conformità alle condizioni elencate in precedenza.

4. Fascicolo tecnico da presentare per l'insieme di prove ridotto

Il notificante che richiede l'autorizzazione per un IPR in riferimento ad una determinata sostanza è tenuto a presentare all'autorità competente un fascicolo tecnico contenente gli elementi elencati qui di seguito riferiti a ciascun sito di produzione e di utilizzo previsto.

- a) Una dichiarazione in base alla quale il notificante e ogni utilizzatore accettano le condizioni di cui al precedente punto 3.
- b) Una descrizione delle misure tecniche atte a garantire un contenimento scrupoloso della sostanza ⁽¹⁾, comprese le procedure riferite al carico, al campionamento, al trasferimento e alla pulizia. Non occorre fornire dettagli circa l'integrità di ogni singola guarnizione o l'efficienza del sistema integrato di ventilazione degli efflussi. Tuttavia, a prescindere dai mezzi utilizzati per garantire un contenimento scrupoloso nel corso del processo, è importante comunicare, se necessario, informazioni sufficienti da consentire la verifica della veridicità delle dichiarazioni.
- c) In caso di mancata conformità ai criteri di valutazione dei sistemi chiusi durante la manipolazione di sostanze chimiche, specificati nella sezione 5 seguente, il notificante è tenuto a fornire dati sull'esposizione basati su dati rappresentativi del monitoraggio e/o modelli di calcolo affidabili che consentano all'autorità competente di prendere una decisione circa l'opportunità di accettare la richiesta di IPR oppure respingerla.
- d) Una descrizione dettagliata dei processi che verranno effettuati nel corso della produzione e dell'uso in tutti i siti. In particolare occorre dichiarare se i residui della produzione e/o della lavorazione vengono scaricati nelle acque reflue e se i rifiuti liquidi o solidi vengono sottoposti ad incenerimento ed inoltre indicare le modalità di pulizia e manutenzione di tutte le attrezzature.
- e) Una valutazione dettagliata delle possibili emissioni ed esposizioni dell'uomo e dell'ambiente durante l'intero ciclo di vita della sostanza, compresi dettagli sulle diverse reazioni chimiche che avvengono nel processo e le modalità di trattamento dei residui. Qualora le emissioni possano comportare un'esposizione, occorre descrivere i mezzi con cui tali emissioni sono controllate, indicando dettagli sufficienti da consentire all'autorità competente di decidere se accettare la dichiarazione o calcolare un tasso di emissione in base al documento di orientamento tecnico dell'UE.
- f) Occorre comunicare in anticipo eventuali cambiamenti che potrebbero interessare l'esposizione dell'uomo o dell'ambiente, ad esempio qualunque cambiamento degli elementi funzionali dell'impianto, un nuovo utilizzatore o un nuovo sito.
- g) Le seguenti informazioni sono obbligatorie per un IPR:

Quanto prescritto nell'allegato VII.B più i seguenti saggi descritti nel presente allegato:

- pressione del vapore (3.4),
- proprietà esplosive (3.11),
- temperatura di autoaccensione (3.12),
- proprietà comburenti (3.13),
- granulometria (3.15),
- tossicità acuta per la Daphnia (5.1.2).

Il notificante deve accludere altre informazioni pertinenti che consentano all'autorità competente di prendere una decisione con cognizione di causa e all'utilizzatore di svolgere adeguati controlli nel sito di lavorazione intermedia. Trattasi ad esempio di eventuali dati supplementari disponibili sulle caratteristiche fisicochimiche e/o tossicologiche e/o informazioni sul comportamento nell'ambiente da accludere al fascicolo. Inoltre, il notificante deve analizzare i dati disponibili sulla tossicità ed ecotossicità di sostanze strutturalmente affini alla sostanza notificata. Se sono disponibili dati importanti, in particolare sulla tossicità cronica e per il sistema riproduttivo, nonché sulla cancerogenicità, occorre fornire anche una sintesi di tali informazioni.

- h) Identità del notificante, del produttore e dell'utilizzatore o degli utilizzatori.

⁽¹⁾ Il tipo di costruzione e le relative specifiche tecniche (ad esempio in riferimento alla tenuta stagna) dell'elemento funzionale chiuso determinano l'efficacia delle misure di contenimento. Per consentire all'autorità competente di prendere una decisione a proposito dell'efficacia delle misure di contenimento, il notificante è tenuto a precisare opportuni dettagli su questi aspetti. Le misure di carattere tecnico devono in genere rispettare le condizioni dei «Criteri per la valutazione dei sistemi chiusi durante la manipolazione di sostanze chimiche» che figurano nella sezione 7.5 e nella tabella 1 del presente allegato. La conformità deve essere dichiarata dal notificante, tuttavia non è necessario riferirsi ad ogni tipo di elemento funzionale chiuso nella descrizione delle misure tecniche. Eventuali differenze rispetto alle condizioni dei criteri summenzionati devono essere descritte in dettaglio e giustificate.

5. Criteri per la valutazione dei sistemi chiusi durante la manipolazione di sostanze chimiche

5.1. *Uso*

Per valutare l'impianto si applica un apposito indice di valutazione, che consente di classificare le operazioni di manipolazione della sostanza e il potenziale di esposizione correlato al processo. Il notificante esamina l'impianto o l'unità dell'impianto per determinare l'indice di valutazione. Tale esame deve riguardare ogni singolo elemento funzionale.

Un sistema è considerato chiuso se la valutazione complessiva di tutti gli elementi funzionali disponibili corrisponde ad un indice di valutazione pari a 0,5 e se vengono utilizzati esclusivamente elementi funzionali di tipo chiuso a tenuta stagna garantita e/o se tali elementi sono provvisti di un sistema integrato di ventilazione degli efflussi. È inoltre importante escludere qualsiasi possibilità di contatto diretto con la cute.

Nell'elenco di esempi di cui alla tabella 1 i principali elementi funzionali sono indicati mediante la cifra 0,5 evidenziata in neretto.

Gli elementi funzionali semiaperti dotati di un sistema di ventilazione degli efflussi altamente efficace (indicato con l'indice di valutazione 0,5 in caratteri tondi) non sono considerati sistemi chiusi ai sensi del presente allegato.

Gli elementi funzionali cui è stato assegnato l'indice di valutazione 1 non sono necessariamente e costantemente conformi ai valori limite in misura sufficientemente certa. Trattasi dei seguenti elementi funzionali:

- 1 — tipo chiuso, tenuta stagna non garantita
- 1 — tipo semiaperto con un efficace sistema di ventilazione degli efflussi.

Gli elementi funzionali cui sono stati assegnati gli indici di valutazione 2 e 4 non sono necessariamente e costantemente conformi ai valori limite. Trattasi dei seguenti elementi funzionali:

- 2 — tipo semiaperto con aperture provviste di sistema di ventilazione semplice
- 2 — tipo aperto con sistema di ventilazione semplice
- 4 — tipo aperto o tipo semiaperto
- 4 — sistema di ventilazione naturale

Allo scopo di agevolare la classificazione degli elementi funzionali vengono indicati svariati esempi nella tabella 1. Gli elementi funzionali che non figurano nell'elenco degli esempi possono essere classificati sulla base di conclusioni tratte per analogia. L'impianto o un'unità dell'impianto sono dunque classificati utilizzando il valore dell'elemento funzionale cui è stato attribuito l'indice di valutazione più alto.

5.2. *Controllo*

L'uso di questo criterio presuppone la stretta osservanza dei parametri del processo chimico e allo stesso tempo lo svolgimento di opportuni controlli, come indicato nell'elenco degli esempi (cfr. ad esempio ispezione e manutenzione).

6. Applicazione di un insieme di prove ridotto

Qualora l'autorità competente accetti la richiesta del notificante di presentare un IPR, il fascicolo tecnico di cui all'articolo 7 deve essere corredato delle informazioni sui saggi e/o gli studi specificati al precedente punto 7.4. Va osservato che per le quantità inferiori ad 1 tonnellata/anno si applicano i normali requisiti di analisi di cui all'allegato VIIB/VIIC.

1	2	3	4	5	6	7
1.3	guarnizioni semistache					
1.3.1	accessori	alberi e guarnizioni ad albero di accessori quali valvole a sfera, rubinetti di arresto, valvole, valvole a farfalla, cassette di distribuzione	<ul style="list-style-type: none"> — guarnizioni a premistoppa — guarnizioni a premistoppa autocentranti (regolatore a molla) — doppio premistoppa con guarnizione a barriera — guarnizione toroidale — guarnizione a camicia per rubinetto di arresto — guarnizione da pistone — guarnizione a fisarmonica — guarnizione a diaframma — innesto magnetico — guarnizioni a premistoppa — guarnizioni a premistoppa autocentranti (regolatore a molla) — doppio premistoppa con guarnizione a barriera — guarnizione toroidale — guarnizione da pistone — guarnizione a fisarmonica — guarnizione a diaframma — motore con motopompa sommersa — innesti magnetici — guarnizione a superficie assiale sin-gola — guarnizione a superficie assiale doppia 	<p>2</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>0,5</p> <p>0,5</p> <p>0,5</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>0,5</p> <p>0,5</p> <p>0,5</p> <p>0,5</p> <p>0,5</p> <p>0,5</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>1 in caso di monitoraggio e manutenzione regolari</p> <p>0,5 tecnicamente a tenuta stagna</p> <p>0,5 con monitoraggio del sistema di pressione a barriera</p> <p>0,5 tecnicamente a tenuta stagna</p> <p>0,5 garanzia tecnica di tenuta stagna mediante monitoraggio e manutenzione</p> <p>0,5 tecnicamente a tenuta stagna</p> <p>1 in caso di monitoraggio e manutenzione regolari</p> <p>0,5 tecnicamente a tenuta stagna</p> <p>0,5 con monitoraggio del sistema di pressione a barriera</p>	<p>mediante regolari ispezioni visive o dispositivi tecnici di controllo del processo</p>
1.3.2	Altri	barre di regolazione				
2	guarnizioni dinamiche					
2.1	guarnizioni con parti girevoli	sigillate ermeticamente				<p>mediante regolari ispezioni visive o dispositivi tecnici di controllo del processo</p>

1	2	3	4	5	6	7
			<ul style="list-style-type: none"> — guarnizione a superficie assiale doppia con fluido di barriera — guarnizione a premistoppa — guarnizione a premistoppa autocentrante (regolatore a molla) — guarnizione a labirinto — guarnizione lubrificata a gas — valvole a fisarmonica — pompe alternative con guarnizioni a fisarmonica — pompe a membrana — valvole a diaframma coniche — pompe alternative — anelli raschiaolio — svuotamento manuale 	<p>1</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0,5</p> <p>0,5</p> <p>0,5</p> <p>0,5</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>4</p>	<p>0,5 con monitoraggio del sistema di pressione a barriera mediante controllo regolare, di norma quotidiano, o ad esempio dispositivi tecnici di controllo del processo dotati di allarme</p> <p>1 in caso di monitoraggio e manutenzione regolari</p> <p>0,5 tecnicamente a tenuta stagna</p> <p>0,5 con monitoraggio del flusso del gas</p> <p>2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi</p> <p>1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace</p> <p>1 forma d'uso a bassa produzione di emissioni, assenza di ulteriori sostanze pericolose</p> <p>0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace</p> <p>0,5 forma d'uso senza produzione di emissioni (ad es. masterbatch senza abrasioni)</p>	<p>tenere conto dell'eventuale pericolosità della sostanza nel contenitore</p>
2.2	guarnizioni per parti oscillanti	<ul style="list-style-type: none"> guarnizioni senza contatto — guarnizioni a fisarmonica — guarnizioni a diaframma — guarnizioni a tazza 				
3.	punti di trasferimento e riempimento delle sostanze					
3.1	per sostanze solide					
3.1.1	sacchi					
3.1.1.1	sacchi (svuotamento)	passo d'uomo aperto, contenitore aperto				

1	2	3	4	5	6	7
		<p>macchina per la squarcatura e lo svuotamento dei sacchi</p> <p>macchina incapsulata per la squarcatura e lo svuotamento dei sacchi con dispositivo integrato di ventilazione degli efflussi</p>		1	<p>0,5 forma d'uso senza produzione di emissioni (ad es. masterbatch senza abrasioni)</p> <p>0,5 compressione e imballaggio dei sacchi vuoti all'interno dell'area incapsulata, garanzia di tenuta stagna mediante monitoraggio e manutenzione</p>	
3.1.1.2	sacchi (riempimento)	<p>riempimento manuale, riempimento di sacchi aperti</p> <p>attrezzature per il riempimento di sacchi</p>	<p>— riempimento manuale</p> <p>— macchina di riempimento sacchi a valvola, ad es. impacchettatrice con dispositivo pneumatico, impacchettatrice a spirale, bilance di riempimento al netto</p> <p>— impacchettatrice a depressione</p> <p>— macchina di riempimento completamente incapsulata con dispositivo integrato di ventilazione degli efflussi</p> <p>— macchina per la formazione, il riempimento e la chiusura dei sacchi</p>	<p>4</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>0,5</p> <p>0,5</p> <p>2</p> <p>4</p> <p>2</p> <p>1</p> <p>0,5</p> <p>1</p> <p>0,5</p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi</p> <p>1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace</p> <p>1 forma d'uso a bassa produzione di emissioni, assenza di ulteriori sostanze pericolose</p> <p>0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace</p> <p>0,5 forma d'uso senza produzione di emissioni (ad es. masterbatch senza abrasioni)</p> <p>2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi</p> <p>1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace</p> <p>0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace</p> <p>1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace</p> <p>0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace</p> <p>0,5 garanzia di tenuta stagna mediante monitoraggio e manutenzione (*)</p> <p>0,5 garanzia di tenuta stagna mediante monitoraggio e manutenzione (*)</p>	
3.1.2	grandi sacchi, contenitori di intermedi sfusi			1		

1	2	3	4	5	6	7
3.1.2.1	grandi sacchi, contenitori di intermedi sfusi (svuotamento)	passo d'uomo aperto	— svuotamento manuale	4	2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace 1 forma d'uso a bassa produzione di emissioni, assenza di ulteriori sostanze pericolose 0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace 0,5 forma d'uso senza produzione di emissioni (ad es. masterbatch senza abrasioni)	
		dispositivo di svuotamento di grandi sacchi		4	2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace 1 forma d'uso a bassa produzione di emissioni, assenza di ulteriori sostanze pericolose 0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace 0,5 forma d'uso senza produzione di emissioni (ad es. masterbatch senza abrasioni)	
3.1.2.2	grandi sacchi, contenitori di intermedi sfusi (riempimento)	riempimento di grandi sacchi aperti	— riempimento manuale	4	2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace 1 forma d'uso a bassa produzione di emissioni, assenza di ulteriori sostanze pericolose 0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace 0,5 forma d'uso senza produzione di emissioni (ad es. masterbatch senza abrasioni)	
		dispositivo per il riempimento di grandi sacchi	— riempimento a sacchi aperti	4	2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace 1 forma d'uso a bassa produzione di emissioni, assenza di ulteriori sostanze pericolose 0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace 0,5 forma d'uso senza produzione di emissioni (ad es. masterbatch senza abrasioni)	

1	2	3	4	5	6	7
		dispositivo per il riempimento di grandi sacchi	— macchina di riempimento completamente incapsulata con dispositivo integrato di ventilazione degli efflussi	1	0,5 con speciali testine di riempimento (ad es. chiusura laterale) tecnologia di chiusura a tenuta di polvere; assenza di gocciolamento secondario dalla testina di riempimento, garanzia di tenuta stagna mediante controllo e manutenzione	
			— bilance per grandi sacchi	4	2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace 1 forma d'uso a bassa produzione di emissioni, assenza di ulteriori sostanze pericolose 0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace 0,5 forma d'uso senza produzione di emissioni (ad es. masterbatch senza abrasioni)	
3.1.3	contenitori					
3.1.3.1	contenitori (svuotamento)	con dispositivo di svuotamento chiuso		1	0,5 potendo garantire la tenuta stagna mediante misure speciali (ad es. controllo della giunzione a chiusura automatica) e in presenza di un dispositivo integrato di ventilazione degli efflussi, è possibile garantire la tenuta stagna mediante monitoraggio e manutenzione (*) 0,5 potendo garantire la tenuta stagna mediante misure speciali (ad es. controllo della giunzione a chiusura automatica) e in presenza di un dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace, è possibile garantire la tenuta stagna mediante monitoraggio e manutenzione	La guarnizione del coperchio del contenitore deve essere conforme ai requisiti di cui al punto 1.2
		contenitore aperto		4	2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace 0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace	

1	2	3	4	5	6	7
3.1.3.2	contenitori (riempimento)	con dispositivo speciale di riempimento		1	0,5 potendo garantire la tenuta stagna mediante misure particolari (ad es. controllo della giunzione a chiusura automatica) è garantita la tenuta stagna mediante monitoraggio e manutenzione (*)	
3.1.4	fusti	riempimento a contenitore aperto		4	2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace 0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace, Garanzia di tenuta stagna mediante monitoraggio e manutenzione (*)	
3.1.4.1	fusti (svuotamento)	con dispositivo di svuotamento	— chiuso	1	0,5 se è garantita la tenuta stagna mediante misure speciali (ad es. controllo della giunzione a chiusura automatica) e in presenza di un dispositivo integrato di ventilazione degli efflussi	
			— alimentazione meccanica, ad es. mediante alimentatore a spirale	4	0,5 se è garantita la tenuta stagna mediante misure speciali (ad es. controllo della giunzione a chiusura automatica) e in presenza di un dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace o di uno altamente efficace	
			— alimentazione pneumatica, ad es. mediante insufflatore	4	2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace 0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace 2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace 0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace	

1	2	3	4	5	6	7
		contenitore aperto	— alimentazione meccanica, ad es. mediante alimentatore a spirale — alimentazione pneumatica, ad es. mediante insufflatore	4	2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace 0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace	
3.1.4.2	fusti (riempimento)	con dispositivo speciale di riempimento riempimento a fusti aperti		4 1	0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace 0,5 se è garantita la tenuta stagna mediante misure speciali (ad es. controllo della giunzione a chiusura automatica) e in presenza di un dispositivo integrato di ventilazione degli efflussi	
3.1.5	veicoli silo			4	0,5 se è garantita la tenuta stagna mediante misure particolari (ad es. controllo della giunzione a chiusura automatica) o in presenza di un dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace	
3.1.5.1	veicoli silo (svuotamento)	tubature fisse, braccio articolato raccordo con tubo flessibile	— uso fisso (i tubi e i manicotti di raccolta sono forniti dal produttore)	1	2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace 0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace 0,5 tenuta stagna garantita mediante controllo e manutenzione (*); intercettazione di tutti i residui eventuali durante le operazioni di connessione e scollegamento	
				1	0,5 tenuta stagna garantita mediante controllo e manutenzione (*); intercettazione di tutti i residui eventuali durante le operazioni di connessione e scollegamento	

1	2	3	4	5	6	7
3.1.5.2	veicoli silo (svuotamento)	tubature fisse, braccio articolato	— altri usi (i tubi e i manicotti di raccolta non sono forniti dal produttore)	2	1 intercettazione di tutti i residui	
3.1.6	accessori per l'immissione e lo scarico	raccordo con tubo flessibile per sili, macchinari di riempimento, contenitori di materiali sfusi	— uso fisso (i tubi e i manicotti di raccolta sono forniti dal produttore) — altri usi (i tubi e i manicotti di raccolta non sono forniti dal produttore) — valvole a farfalla — rubinetti e rubinetti di arresto — valvole a saracinesca a corpo piatto	1 2 1 1 1	0,5 tenuta stagna garantita mediante controllo e manutenzione (*); intercettazione di tutti i residui eventuali durante le operazioni di connessione e scollegamento 0,5 tenuta stagna garantita mediante controllo e manutenzione (*); intercettazione di tutti i residui eventuali durante le operazioni di connessione e scollegamento 1 intercettazione di tutti i residui 0,5 tenuta stagna garantita mediante monitoraggio e manutenzione (*): pulizia regolare 0,5 tenuta stagna garantita mediante monitoraggio e manutenzione (*): pulizia regolare 0,5 tenuta stagna garantita mediante monitoraggio e manutenzione (*): pulizia regolare 0,5 tenuta stagna garantita mediante monitoraggio e manutenzione (*): pulizia regolare	
3.2	punti di trasferimento per sostanze liquide		— valvola a manico con guarnizione in gomma	1		
3.2.1	contenitori e fusti di piccole dimensioni		— valvola a diaframma a iride — valvola del tubo flessibile	1 1		

1	2	3	4	5	6	7
3.2.1.1	contenitori e fusti di piccole dimensioni (svuotamento)	raccordi fissi (tubature, raccordi con tubi flessibili, braccio articolato)	— con spostamento o sfiato del gas in un punto sicuro o trasferimento in un impianto di trattamento o incenerimento — senza spostamento né sfiato del gas in un punto sicuro	1 4	0,5 tenuta stagna garantita mediante monitoraggio e manutenzione (*); prova della tenuta a connessione avvenuta, intercettazione di tutti i residui	per gli elementi di giunzione cfr. n. 1
		sigilli aperti	— con pompa o tubo flessibile del fusto	4	1 nel caso di un elemento a prova di fughe e di gocciolamento dotato di un dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace	controllo regolare del dispositivo di ventilazione degli efflussi; il contenitore/fusto di piccole dimensioni deve essere chiuso immediatamente dopo il riempimento
		svuotamento di unità chiuse	— incapsulamento	1	0,5 con dispositivo integrato di ventilazione degli efflussi e apertura e chiusura dei fusti di imballaggio nell'unità chiusa	controllo regolare del dispositivo di ventilazione degli efflussi
3.2.1.2	contenitori e fusti di piccole dimensioni (riempimento)	raccordi fissi (tubature, raccordi con tubi flessibili, braccio articolato)	— con spostamento o sfiato del gas in un punto sicuro o trasferimento in un impianto di trattamento o incenerimento — senza spostamento né sfiato del gas	1 4	0,5 tenuta stagna garantita mediante monitoraggio e manutenzione (*); prova della tenuta a connessione avvenuta, intercettazione di tutti i residui	per gli elementi di giunzione cfr. n. 1
		fusti di imballaggio aperti	— con tubo flessibile di riempimento	4	1 nel caso di un impianto a prova di fughe e di gocciolamento dotato di un dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace	controllo regolare del dispositivo di ventilazione degli efflussi; il contenitore/fusto di piccole dimensioni deve essere chiuso immediatamente dopo il riempimento
			— incapsulamento	1	0,5 con dispositivo integrato di ventilazione degli efflussi e chiusura dei fusti di imballaggio nell'unità chiusa	controllo regolare del dispositivo di ventilazione degli efflussi

1	2	3	4	5	6	7
3.2.2	Autocisterne, vagoni cisterna, contenitori di grosse dimensioni	raccordi fissi, ad es. tubature fisse, raccordi con tubi flessibili, acciaio	— con spostamento o sfiato del gas in un punto sicuro o trasferimento in un impianto di trattamento o incenerimento	1	0,5 tenuta stagna garantita mediante monitoraggio e manutenzione (*); prova della tenuta a connessione avvenuta, intercettazione di tutti i residui	per gli elementi di giunzione cfr. n. 1
3.2.2.1	Autocisterne, vagoni cisterna, contenitori di grosse dimensioni	altri raccordi con tubi flessibili	— senza spostamento né sfiato del gas	4		
3.2.2.2	Autocisterne, vagoni cisterna, contenitori di grosse dimensioni (riempimento)	tubature fisse, raccordi con tubi flessibili, acciaio, bracci caricatori in acciaio	— con spostamento o sfiato del gas in un punto sicuro o trasferimento in un impianto di trattamento o incenerimento	1	1 intercettazione di tutti i residui	i contenitori devono essere chiusi immediatamente dopo il riempimento
3.3	punti di trasferimento delle sostanze gassose	riempimento con contenitori aperti	— tubo di riempimento	4	1 con sistema di ventilazione degli efflussi altamente efficace, intercettazione di tutti i residui	i contenitori devono essere chiusi immediatamente dopo il riempimento
3.3.1	gas (riempimento e svuotamento)		— senza spostamento né sfiato del gas	4	0,5 garanzia di tenuta stagna mediante monitoraggio e manutenzione (*); prova della tenuta a connessione avvenuta; spostamento o sfiato di gas residui in un punto sicuro o trasferimento in un impianto di trattamento o incenerimento	Per gli elementi di raccordo cfr. n. 1 Sistemi chiusi, le parti delle unità e gli elementi funzionali devono essere gestiti, controllati e tenuti in modo da essere tecnicamente a prova di perdita in caso di sollecitazioni meccaniche, chimiche e termiche dovute al tipo di funzionamento dell'impianto

1	2	3	4	5	6	7
4	punti di campionamento					
4.1	campionatura aperta		valvola, rubinetto d'arresto	4	2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 sistema di ventilazione degli efflussi altamente efficace	
4.2	campionatura chiusa			1	0,5 Garanzia di tenuta stagna mediante monitoraggio e manutenzione (*)	Il campionamento deve essere effettuato mediante un sistema chiuso che eviti la fuoriuscita incontrollata del prodotto. Per fughe incontrollate del prodotto si intende quanto segue: — produzione di spruzzi di liquido durante il campionamento in parti dell'impianto sottoposte a pressione — colata secondaria di liquido dai giunti delle tubature o dai tubi stessi installati nell'unità di campionatura — fuoriuscita di vapori — sfioro da contenitori di campionamento troppo pieni
5	stoccaggio in fusti di imballaggio					
5.1	sostanze solide, ad eccezione di alcuni esplosivi	imballaggio da trasporto conforme alle disposizioni ADR	— fusti, contenitori	0,5		ventilazione sufficiente (minimo 2 cambi d'aria)
5.2	sostanze solide, determinati esplosivi (contenenti nitroglicerina)	imballaggio da trasporto conforme alle disposizioni ADR	— sacchi, sacchi in plastica, in tessuto, in carta e multistrato	0,5		ventilazione sufficiente (minimo 2 cambi d'aria)
5.3	liquidi	imballaggio da trasporto conforme alle disposizioni ADR	— contenitori, fusti metallici, bidoni in lamiera, fusti in materiale plastico, tubi, bidoni, contenitori	0,5	2 con altro dispositivo di ventilazione degli efflussi 1 con dispositivo di ventilazione degli efflussi efficace 0,5 con dispositivo di ventilazione degli efflussi altamente efficace	ventilazione sufficiente (minimo 2 cambi d'aria)

1	2	3	4	5	6	7
5.4	gas	imballaggio da trasporto conforme alle disposizioni ADR	bombole di gas compresso, contenitori di gas compresso, fusti di gas compresso	1	0,5 Garanzia di tenuta stagna mediante monitoraggio e manutenzione	ventilazione sufficiente (minimo 2 cambi d'aria) Per quanto riguarda gli elementi funzionali cfr. n. 1; sistemi chiusi; le parti delle unità e gli elementi funzionali devono essere gestiti, controllati e tenuti in modo da essere tecnicamente a prova di perdita in caso di sollecitazioni meccaniche, chimiche e termiche dovute al tipo di funzionamento dell'impianto
<p>(*) È possibile garantire la tenuta stagna di giunzioni separabili tra unità dell'impianto e parti delle attrezzature adottando le seguenti misure su base permanente:</p> <p>1. Monitoraggio o ispezione per determinare e valutare le condizioni reali delle giunzioni separabili conformemente alla norma EN 13306 (in fase di preparazione) Queste operazioni di monitoraggio e ispezione devono avere luogo ad intervalli stabiliti a priori e conformemente ad un piano ideato in base alle necessità specifiche dell'impresa, al tipo di giunzioni e alle caratteristiche di costruzione, nonché alla natura e alle caratteristiche degli agenti chimici in esso contenuti. Seguono alcuni esempi di queste operazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> — verifica della tenuta, — esame visivo dell'impianto per individuare evidenti punti di fuga, ovvero sia punti in cui si verifica la fuoriuscita di liquidi; ispezione per verificare l'eventuale presenza di cricche, odori, rumori, formazione di ghiaccio, ecc., — ispezione dell'impianto con dispositivi mobili per l'indicazione e la rivelazione di perdite (ad es. dispositivi per l'analisi dei gas, FID, rivelatori di gas portatili), — applicazione di agenti schiumogeni alle giunzioni separabili, — uso di rivelatori di gas per controllare l'aria, — uso di un rivelatore automatico di perdite nel punto di articolazione dei tubi flessibili o del tubo di caricamento. <p>2. Misure di manutenzione per ripristinare lo stato normale delle giunzioni separabili in base alla norma EN 13306 (in preparazione) Le misure ritenute necessarie devono essere pianificate ed attuate individualmente in funzione dei seguenti fattori:</p> <ul style="list-style-type: none"> — grado di pericolosità della sostanza, — tipo e portata del danno, — misure di protezione e sicurezza da adottare. <p>Prima di rimettere in funzionamento l'impianto le giunzioni riparate devono essere esaminate attentamente per verificare eventuali perdite.</p>						

ALLEGATO 8A

Qualora, conformemente alle disposizioni dell'allegato VII.A sugli intermedi, l'autorità competente abbia autorizzato la presentazione di un fascicolo con un insieme di prove ridotto relativamente ad una determinata sostanza chimica, i requisiti della presente sezione sono ridotti secondo le modalità descritte qui di seguito.

- qualora la quantità della sostanza immessa in commercio raggiunga 10 tonnellate all'anno per fabbricante o qualora la quantità complessiva della sostanza immessa in commercio raggiunga 50 tonnellate per fabbricante, l'autorità competente impone l'obbligo di svolgere tutte le prove e gli studi specificati ai punti da 3 a 6 dell'allegato VII.A (ad eccezione di quelli già effettuati); inoltre essa può richiedere le prove e gli studi relativi al livello 1 da effettuare sugli organismi acquatici,
- qualora la quantità della sostanza immessa in commercio raggiunga 100 tonnellate all'anno per fabbricante o qualora la quantità complessiva della sostanza immessa in commercio raggiunga 500 tonnellate per fabbricante, l'autorità competente impone l'obbligo di effettuare saggi o studi del livello 1 relativi alla tossicità riproduttiva. L'autorità competente può decidere che la classificazione della sostanza come intermedio cui applicare solamente un insieme di prove ridotto rappresenti un valido motivo per ritenere inopportuno lo svolgimento di uno o più saggi/studi, ad eccezione di quelli relativi alla tossicità riproduttiva.

ALLEGATO 8B

Qualora la quantità della sostanza immessa in commercio raggiunga 1 000 tonnellate all'anno per fabbricante o qualora la quantità complessiva della sostanza immessa in commercio raggiunga 5 000 tonnellate per fabbricante, saggi addizionali dei livelli 1 o 2 non sono normalmente richiesti. L'autorità competente dovrebbe comunque considerare la possibilità di richiedere saggi addizionali inclusi quelli dei livelli 1 e 2 di questo allegato.