

**Ghidul
cerințelor privind informațiile și
evaluarea securității chimice
Partea B: Evaluarea pericolelor**



**Versiunea 2.1
Decembrie 2011**

AVIZ JURIDIC

Prezentul document conține instrucțiuni referitoare la REACH, explicând obligațiile din REACH și modul de îndeplinire a acestora. Cu toate acestea, utilizatorilor li se atrage atenția asupra faptului că textul Regulamentului REACH reprezintă unica referință juridică autentică și că informațiile din acest document nu reprezintă un aviz juridic. Agenția Europeană pentru Produse Chimice nu răspunde de conținutul prezentului document.

DECLINAREA RESPONSABILITĂȚII

Aceasta este traducerea de lucru a unui document al cărui original este în limba engleză. Traducerea și controlul completitudinii sale au fost efectuate de Centrul de Traduceri pentru Organismele Uniunii Europene. Conținutul științific/tehnic va fi revizuit. Vă rugăm să luați la cunoștință că numai versiunea în limba engleză, disponibilă de asemenea pe acest site, este versiunea originală.

Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice Partea B: Evaluarea pericolelor

Referință: ECHA-11-G-09-RO
Data publicării: Decembrie 2011
Limba: RO

© Agenția Europeană pentru Produse Chimice, 2011
Pagina de titlu © Agenția Europeană pentru Produse Chimice

Reproducerea este autorizată, cu condiția menționării sursei în forma „Sursa: Agenția Europeană pentru Produse Chimice, <http://echa.europa.eu/>”, și cu condiția notificării în scris a Unității de comunicare ECHA (publications@echa.europa.eu).

Dacă aveți întrebări sau observații în legătură cu acest document, vă rugăm să le transmiteți folosind formularul de răspuns la solicitări privind Ghidul (indicând numărul documentului, data emiterii, capitolul și/sau pagina documentului la care se referă comentariul dumneavoastră). Formularul de răspuns la solicitări privind Ghidul poate fi accesat pe site-ul Ghidului ECHA sau direct, la următoarea adresă:

<https://comments.echa.europa.eu/Comments/FeedbackGuidance.aspx>

Agenția Europeană pentru Produse Chimice

Adresa poștală: P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finlanda
Adresa de vizitare: Annankatu 18, Helsinki, Finlanda

PREFAȚĂ

Prezentul document descrie cerințele privind informațiile în conformitate cu REACH referitoare la proprietățile substanțelor, expunere, utilizare și măsurile de gestionare a riscurilor și evaluarea securității chimice. Face parte dintr-o serie de ghiduri destinate să ajute toate părțile interesate la pregătirea pentru îndeplinirea obligațiilor lor în conformitate cu Regulamentul REACH. Aceste documente cuprind instrucțiuni detaliate pentru o serie de procese REACH esențiale, precum și pentru unele metode științifice și/sau tehnice specifice pe care industria sau autoritățile trebuie să le utilizeze în conformitate cu REACH.

Ghidurile au fost elaborate și discutate în cadrul proiectelor de punere în aplicare a REACH (RIP) coordonate de serviciile Comisiei Europene, implicând părți interesate din statele membre, din industrie și din organizații neguvernamentale. După acceptarea lor de către autoritățile competente din statele membre, ghidurile au fost predate ECHA pentru a fi publicate și pentru îngrijire ulterioară. Orice actualizări ale ghidului sunt redactate de către ECHA și ulterior sunt supuse unei proceduri de consultare, implicând părți interesate din statele membre, din industrie și din organizații neguvernamentale. Pentru detalii referitoare la procedura de consultare, vă rugăm să accesați:

http://echa.europa.eu/doc/about/organisation/mb/mb_14_2011_consultation_procedure_guidance.pdf

Ghidurile pot fi obținute prin intermediul site-ului Agenției Europene pentru Produse Chimice

http://echa.europa.eu/reach_en.asp

Alte ghiduri vor fi publicate pe acest site atunci când vor fi finalizate sau actualizate.

Prezentul document se referă la Regulamentul (CE) nr. 1907/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 18 decembrie 2006 privind REACH¹.

1 Rectificare la Regulamentul (CE) nr. 1907/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 18 decembrie 2006 privind înregistrarea, evaluarea, autorizarea și restricționarea substanțelor chimice (REACH), de înființare a Agenției Europene pentru Produse Chimice, de modificare a Directivei 1999/45/CE și de abrogare a Regulamentului (CEE) nr. 793/93 al Consiliului și a Regulamentului (CE) nr. 1488/94 al Comisiei, precum și a Directivei 76/769/CEE a Consiliului și a Directivelor 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE și 2000/21/CE ale Comisiei (JO L 396, 30.12.2006); modificat prin Regulamentul (CE) nr. 1354/2007 al Consiliului din 15 noiembrie 2007 de adaptare a Regulamentului (CE) nr. 1907/2006 al Parlamentului European și al Consiliului European privind înregistrarea, evaluarea, autorizarea și restricționarea substanțelor chimice (REACH) ca urmare a aderării Bulgariei și României, Regulamentul (CE) nr. 987/2008 al Comisiei din 8 octombrie 2008 în ceea ce privește anexele IV și V; Regulamentul (CE) nr. 1272/2008 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 2008 privind clasificarea, etichetarea și ambalarea substanțelor și a amestecurilor; Regulamentul (UE) nr. 453/2010 al Comisiei din 20 mai 2010 în ceea ce privește anexa II; Regulamentul (UE) nr. 252/2011 al Comisiei din 15 martie 2011 în ceea ce privește anexa I; Regulamentul (UE) nr. 366/2011 al Comisiei din 14 aprilie 2011 în ceea ce privește anexa XVII (Acrilamidă); Regulamentul (UE) nr. 494/2011 al Comisiei din 20 mai 2011 în ceea ce privește anexa XVII (Cadmiu).

Istoricul documentului

Versiune	Comentariu	Data
Versiunea 1	Prima ediție	mai 2008
Versiunea 1.1	Referința corectă la secțiunea R.7.12 a fost inclusă în ultimul paragraf al B.6.2.1	octombrie 2008
Versiunea 2	Capitolul B.8 adăugat	august 2011
Versiunea 2.1	Rectificarea CLP și modificări de redactare	decembrie 2011

Convenție de citare a Regulamentului REACH

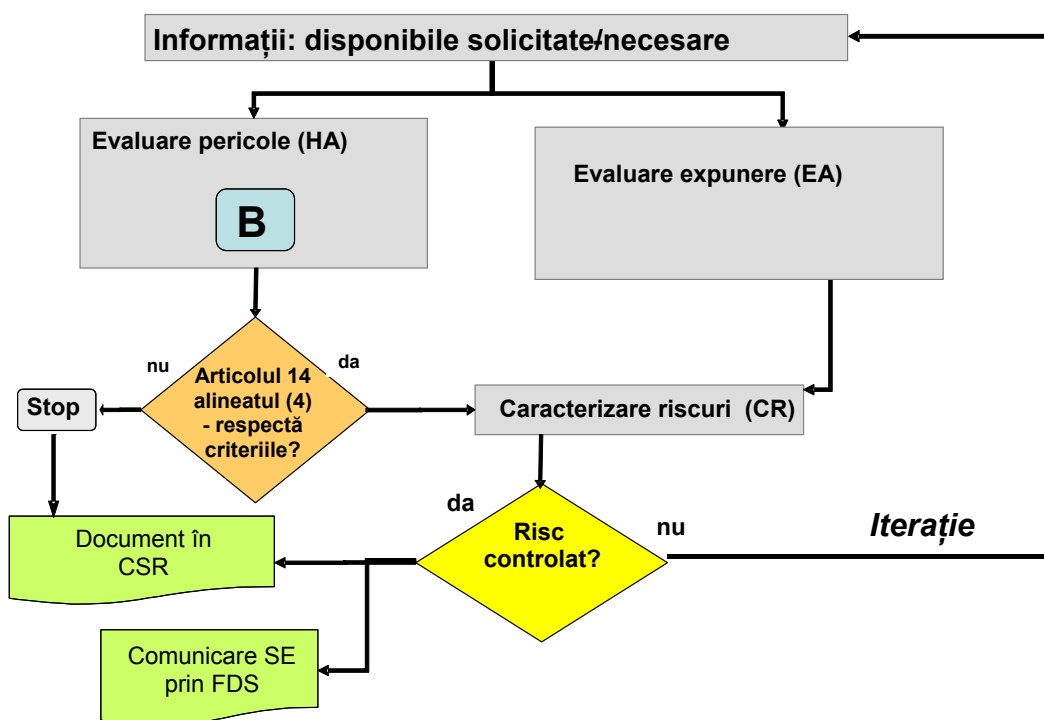
Acolo unde Regulamentul REACH este citat ad litteram, acest fapt este indicat prin text cu caractere cursive între ghilimele.

Tabel cu termeni și abrevieri

A se vedea capitolul R.20

Sistem de ghidare în documente

Figura de mai jos indică locul capitolului B.8 în cadrul Ghidului



CUPRINS

PREFAȚĂ	3
B.1 INTRODUCERE	9
B.1.1 Scopul prezentului modul	9
B.1.2 Etape în evaluarea pericolelor	9
B.2 COLECTAREA INFORMAȚIILOR ȘI PROCESUL DE EVALUARE	10
B.2.1 Cerințe privind informațiile în conformitate cu REACH	10
B.2.2 Colectarea și evaluarea informațiilor	10
B.3 COLECTAREA INFORMAȚIILOR – ASPECTE DE ORDIN PRACTIC	13
B.3.1 Surse de informații	13
B.3.2 Înregistrarea strategiei de căutare (secțiunea R.3.2).....	13
B.3.3 Schimb de date	14
B.4 EVALUAREA INFORMAȚIILOR DISPONIBILE	15
B.4.1 Relevanță	15
B.4.2 Fiabilitate	15
B.4.3 Caracter adecvat	15
B.4.3.1 Date de testare	15
B.4.3.2 Date care nu includ testarea.....	16
B.4.3.3 Date umane	17
B.4.4 Evaluarea și integrarea tuturor informațiilor disponibile, incluzând forța probantă a datelor	18
B.5 FACTORI SPECIALI CU IMPACT ASUPRA CERINȚELOR PRIVIND INFORMAȚIILE ȘI ASUPRA STRATEGIILOR DE TESTARE	19
B.5.1 Adaptări conform anexei XI	19
B.5.2 Alți factori care influențează nevoia de informații suplimentare	19
B.6 INSTRUCȚIUNI SPECIFICE ÎN FUNCȚIE DE EFECT	21
B.6.1 Proprietăți fizico-chimice.....	21
B.6.1.1 Inflamabilitate	22
B.6.1.2 Explozivitate	23
B.6.1.3 Proprietăți oxidante.....	23
B.6.1.4 Alte proprietăți fizico-chimice.....	24
B.6.2 Efecte asupra sănătății umane	25
B.6.2.1 Instrucțiuni privind toxicocinetica.....	26
B.6.2.2 Iritare și corodare.....	26

B.6.2.3	Sensibilizarea pielii și a căilor respiratorii.....	27
B.6.2.4	Toxicitate acută	28
B.6.2.5	Toxicitate la doză repetată	29
B.6.2.6	Toxicitate reproductivă și asupra dezvoltării	29
B.6.2.7	Mutagenitate	30
B.6.2.8	Cancerigenitate.....	31
B.6.3	Efecte asupra mediului	32
B.6.3.1	Toxicitate acvatică	32
B.6.3.2	Toxicitatea sedimentelor.....	33
B.6.3.3	Toxicitate pentru microorganismele din stațiile de epurare a apelor uzate.....	34
B.6.3.4	Degradare/biodegradare.....	34
B.6.3.5	Bioconcentrare și bioacumulare acvatică	35
B.6.3.6	Bioacumulare terestră.....	36
B.6.3.7	Toxicitate pe termen lung pentru păsări.....	36
B.6.3.8	Toxicitate terestră	36
B.7	DETERMINAREA CONCENTRAȚIILOR PRAG ȘI A CONCENTRAȚIILOR FĂRĂ PRAG ALE EFECTELOR.....	38
B.7.1	Caracterizarea relației dintre doză/concentrație și răspuns pentru sănătatea umană	38
B.7.1.1	Obiectiv și aspecte-cheie.....	38
B.7.1.2	Cerințe legislative privind stabilirea DNEL-urilor	40
B.7.1.2.1	Determinarea DNEL	40
B.7.1.2.2	Cazul în care nu se poate determina niciun DNEL	40
B.7.1.3	Vedere de ansamblu asupra aspectelor care trebuie analizate atunci când se determină DNEL(-uri) / DMEL(-uri)..	41
B.7.1.4	Determinarea DNEL(-urilor).....	42
B.7.1.4.1	Identificarea descriptorilor dozelor și alegerea modului de acțiune	42
B.7.1.4.2	Modificarea descriptorului (descriptorilor) dozelor relevant (relevanți) pentru fiecare efect la punctul de plecare corect	43
B.7.1.4.3	Aplicarea factorilor de evaluare la punctul de plecare corectat în vederea obținerii DNEL-ului (DNEL-urilor) specific (specifice) efectului respectiv pentru modelul de expunere relevant	43
B.7.1.5	Determinarea DMEL-ului (DMEL-urilor) pentru efecte fără prag	44
B.7.1.5.1	Metoda „linearizată”	44
B.7.1.5.2	Metoda „factorului de evaluare larg” (metoda „EFSA”)	45
B.7.1.6	Metoda calitativă, atunci când nu este disponibil niciun descriptor al dozelor pentru un efect.....	45
B.7.1.7	Selecționarea celui (celor) mai important(e) efect(e) asupra sănătății pentru modelele de expunere relevante.....	45
B.7.2	Concentrația predictibilă fără efect (PNEC) asupra mediului	47
B.7.2.1	Principii generale ale determinării valorilor PNEC	47
B.7.2.2	Determinarea PNEC-ului pentru apă dulce.....	49
B.7.2.3	Determinarea PNEC-ului pentru apă marină	50
B.7.2.4	Determinarea PNEC-ului pentru sediment și sol.....	50
B.7.2.5	Determinarea PNEC-ului pentru stațiile de epurare a apelor uzate	51
B.7.2.6	Determinarea PNEC-urilor pentru atmosferă.....	51
B.7.2.7	Determinarea PNEC-urilor pentru prădători și prădători din vârful lanțului trofic	51

B.8 DOMENIUL DE APLICARE AL EVALUĂRII EXPUNERII	54
B.8.1 Context și scopul capitolului	54
B.8.2 Principii generale	55
B.8.3 Stabilirea oportunității evaluării expunerii	56
B.8.4 Domeniul de aplicare al evaluării expunerii	59
B.8.4.1 Domeniul de aplicare al evaluării expunerii în funcție de pericolele toxicologice pentru sănătatea umană.....	60
B.8.4.1.1 Pericole acute clasificate.....	62
B.8.4.1.2 Pericole pe termen lung clasificate	62
B.8.4.1.3 Pericole neclasificate	62
B.8.4.2 Domeniul de aplicare a evaluării expunerii în funcție de pericolele asupra mediului	63
B.8.4.2.1 Pericole clasificate	65
B.8.4.2.2 Pericole neclasificate	65
B.8.5 Tipuri de evaluări ale expunerii și caracterizări ale riscurilor	66
B.8.5.1 Sănătatea umană	66
B.8.5.2 Mediu.....	68
Apendicele 1 Clase de pericol din anexa I la Regulamentul (CE) nr. 1272/2008.....	69
Apendicele 2 Clasificarea în funcție de efectele asupra sănătății umane după expunere pe termen scurt.....	70
Apendicele 3 Clasificarea în funcție de efectele asupra sănătății umane după expunere pe termen lung.....	71
Apendicele 4 Clasificarea în funcție de efectele asupra mediului.....	72

TABELE

Tabelul B. 7-1: Factori de extrapolare a riscurilor de la doză mare la doză mică utilizați în vederea determinării unui DMEL.....	44
Tabelul B-7-2: Rezumatul determinării unui DNEL/DMEL în funcție de efect	47
Tabelul B-8-1: Evaluarea expunerii – vedere de ansamblu	59
Tabelul B-8-2: Tipuri de evaluări ale expunerii și caracterizări ale riscurilor privind sănătatea umană	66

FIGURI

Figura B-7-1: Ilustrarea diferitelor etape ale evaluării cantitative a riscurilor asupra sănătății umane pentru efecte prag	39
Figura B-8-1: Vedere de ansamblu asupra procesului decizional privind oportunitatea evaluării expunerii pentru sănătatea umană și pentru mediu.....	58
Figura B-8-2: Vedere de ansamblu asupra procesului decizional pentru identificarea domeniului de aplicare solicitat pentru evaluarea expunerii privind sănătatea umană.	61
Figura B-8-3: Vedere de ansamblu asupra procesului decizional pentru identificarea domeniului de aplicare solicitat pentru evaluarea expunerii privind mediul.	64

Partea B: Evaluarea pericolelor

B.1 INTRODUCERE

B.1.1 Scopul prezentului modul

Partea R, destinată în principal toxicologilor, ecotoxicologilor și evaluatorilor de risc experimentați, oferă informații și instrucțiuni detaliate privind colectarea și evaluarea tuturor informațiilor relevante și disponibile referitoare la proprietățile intrinseci ale substanțelor care trebuie înregistrate în conformitate cu REACH, evaluarea informațiilor în conformitate cu cerințele specificate în Regulament, identificarea deficitului de informații și generarea de informații suplimentare necesare pentru a îndeplini cerințele Regulamentului. Partea R conține instrucțiuni privind multe dintre chestiunile mai complexe conform REACH, incluzând cerințele privind testarea cuprinse în anexele VII-X, strategiile de testare integrate (ITS) pentru fiecare efect și adaptările regimului standard de testare în conformitate cu coloana a 2-a a anexelor VII-X și anexa XI.

Prezentul modul oferă o vedere de ansamblu asupra cerințelor privind informațiile în conformitate cu REACH, asupra strategiilor de testare integrate pentru fiecare efect și asupra posibilităților de a le adapta. Modulul se adresează persoanelor care nu sunt experți, care pot necesita înțelegerea metodei de testare în vederea implicării, alături de experți, în elaborarea de dosare de înregistrare și direcționează utilizatorul către secțiunile relevante ale părții R, mai detaliate, oferind instrucțiuni introductive privind:

1. Cerințele privind informațiile specificate în REACH
2. Procesul colectării și evaluării tuturor datelor disponibile în vederea determinării caracterului adecvat, a fiabilității și a integralității acestora.
3. Utilizarea tuturor datelor, inclusiv a celor provenite din abordări și metode de testare alternative
4. Instrucțiuni privind strategiile de generare de informații suplimentare necesare pentru evaluarea pericolelor și clasificarea și etichetarea

B.1.2 Etape în evaluarea pericolelor

La fel ca și în cazul Părții R, prezentul modul conține instrucțiuni care încep cu o descriere a modului în care variază cerințele standard privind informațiile, în conformitate cu REACH, în funcție de cantitatea unei substanțe și de procesul general de urmat în vederea îndeplinirii cerințelor Regulamentului ([capitolul B.2](#)). Etapele procesului sunt apoi definite, începând cu colectarea tuturor informațiilor relevante și disponibile ([capitolul B.3](#)), etapă urmată de evaluarea pericolelor conform informațiilor disponibile, proces care conține trei elemente, care formează secțiuni ale raportului de securitate chimică:

Etapa 1. Evaluarea și integrarea informațiilor disponibile ([capitolele B.4 - B.6](#))

Etapa a 2-a. Clasificarea și etichetarea

Etapa a 3-a. Determinarea nivelurilor-prag de pericol pentru sănătatea umană și pentru mediu ([capitolul B.7](#))

Partea B nu tratează mai departe clasificarea și etichetarea (etapa 2), însă capitolul R.7 include instrucțiuni referitoare la informațiile care pot fi considerate adecvate pentru clasificarea și etichetarea substanțelor. Criteriile pentru clasificarea și etichetarea substanțelor și a amestecurilor sunt oferite în anexa I la Regulamentul (CE) nr. 1272/2008 (Regulamentul CLP).

B.2 COLECTAREA INFORMAȚIILOR ȘI PROCESUL DE EVALUARE

B.2.1 Cerințe privind informațiile în conformitate cu REACH

Cerințe standard privind informațiile

Articolul 10 din REACH indică minimul de informații care trebuie să fie transmise ca parte a unei înregistrări. În general, cerințele privind informațiile cresc odată cu creșterea cantității produse sau importate, conform dispozițiilor de la articolul 12 din REACH; anexele VI-XI la regulamentul indică cerințele detaliate privind informațiile pentru fiecare interval cantitativ (a se vedea și secțiunea R.2.1)

Articolul 12 alineatul (1) și anexa VI solicită în mod expres ca toate informațiile fizico-chimice, toxicologice și ecotoxicologice relevante și disponibile să fie incluse în dosarul de înregistrare. Informațiile trebuie să includă cel puțin informațiile specificate în anexele VII-X, ținând cont de normele generale privind adaptarea acestor regimuri standard de testare, așa cum au fost ele definite în anexa XI.

Cerințele standard privind informațiile pentru înregistrarea și evaluarea unei substanțe sunt enumerate în coloana 1 a anexei VII pentru substanțe înregistrate în cantități \geq o tonă/an, anexa VIII pentru cantități \geq 10 tone/an, anexa IX pentru cantități \geq 100 de tone/an și anexa X pentru cantități \geq 1000 de tone/an. De fiecare dată când se atinge un nou interval cantitativ trebuie îndeplinite cerințele anexei aferente. Acest lucru înseamnă că informațiile privind o substanță care este, de exemplu, înregistrată la intervalul de 100 de tone/an va trebui să îndeplinească cerințele pentru anexa VII și VIII, precum și pe cele pentru anexa XI. Informațiile exacte solicitate pentru fiecare substanță vor fi diferite în funcție de cantitate, utilizare și expunere. Astfel, anexele vor fi analizate în ansamblu și împreună cu cerințele generale privind înregistrarea, evaluarea și obligația de diligență.

Adaptări ale cerințelor standard privind informațiile

Coloana 2 din anexele VII-X enumeră normele specifice conform cărora cerințele standard privind informațiile pot fi omise, înlocuite cu alte informații furnizate la o altă dată sau pentru o altă cantitate sau adaptate în alt mod. Pe lângă aceste norme specifice, setul de informații standard necesar poate fi adaptat conform prevederilor cuprinse în anexa XI. Orice adaptare a cerințelor standard privind informațiile trebuie să fie justificată în înregistrare și în RSC (acolo unde este cazul), iar motivele pentru fiecare adaptare vor fi expuse în mod clar.

Instrucțiuni mai detaliate legate de cerințele privind informațiile și adaptările corespunzătoare sunt furnizate în Partea R, capitolele R.1 și R.6, care tratează aspecte generice, și în capitolul R.7, care oferă instrucțiunile specifice parametrilor fizico-chimici individuali și efectelor asupra sănătății umane și asupra mediului.

B.2.2 Colectarea și evaluarea informațiilor

Anexa VI descrie patru etape de urmat de către solicitant în vederea îndeplinirii cerințelor privind informațiile pentru o substanță: (a se vedea și secțiunea R.2.2)

- Etapa 1: Colectarea și schimbul de informații existente
- Etapa a 2-a: Analiza necesarului de informații
- Etapa a 3-a: Identificarea deficitului de informații
- Etapa a 4-a: Generarea de informații noi sau propunerea unei strategii de testare

Partea B: Evaluarea pericolelor

Etapa 1

În etapa 1, solicitantul trebuie să colecteze toate informațiile fizico-chimice, toxicologice și ecotoxicologice relevante și disponibile, indiferent dacă informațiile referitoare la un anumit efect sunt necesare sau nu la un anumit interval cantitativ. Aceasta include datele de testare disponibile, existente, necesare conform anexelor VII-X, date provenite de la alte testări in vivo sau in vitro, date generate prin metode care nu includ testarea (de exemplu date provenite din (Q)SAR-uri, grupare, extrapolare, forța probantă a datelor), date epidemiologice și orice alte date care ar putea facilita identificarea prezenței sau absenței proprietăților periculoase ale substanței.

Astfel de informații pot fi obținute dintr-o varietate de surse, precum datele interne ale întreprinderilor, de la alți producători și importatori ai substanței, prin cooperarea în cadrul unui forum pentru schimbul de informații despre substanțe (SIEF) (articolul 29 din REACH), de la Agenție, la cerere (articolul 26 din REACH) sau din baze de date sau alte surse din literatura publică sau accesibile pe internet. Această etapă de colectare de informații poate include, de asemenea, stabilirea apartenenței substanței la o categorie chimică corectă (cf. anexei XI, 1.5) și informațiile furnizate de aceasta (inclusiv extrapolări de la alte substanțe), precum și informațiile care pot fi recuperate din instrumentele cu care se efectuează măsurători, cum ar fi modelele (Q)SAR. (secțiunile R.4.3.2 și R.6)

În această etapă, solicitantul trebuie să evalueze toate informațiile relevante și disponibile privind proprietățile fizico-chimice și de evoluție în mediu, toxicitatea și ecotoxicitatea substanței în vederea stabilirii fiabilității, relevanței, caracterului adecvat și integralității acesteia. Cu toate că criteriile de fiabilitate au o natură generală, decizia dacă o informație singulară este fiabilă (și anume, cum să i se confere un anumit nivel de fiabilitate, de exemplu, utilizând scorul Klimisch) depinde de efect. (secțiunea R.4.2)

În plus, solicitantul trebuie să colecteze informații privind expunerea, utilizarea și măsurile de gestionare a riscurilor. Aceasta poate necesita mai multe detalii privind, de exemplu, producerea (dacă substanța este produsă în UE), utilizarea, manipularea și eliminarea substanței sau a articolelor care conțin substanța (adică acoperind întregul său ciclu de viață), cât și natura expunerilor, și anume căi, frecvență și durată. Din toate aceste informații, solicitantul va putea stabili dacă sunt necesare informații suplimentare.

Toate activitățile privind colectarea de date trebuie să fie bine documentate pentru a permite o evaluare corectă a integralității dosarului de înregistrare și pentru a evita duplicatele la o etapă ulterioară, având în vedere că fiecărui producător sau importator (utilizator din aval și distribuitor) i se cere să colecteze și să aibă disponibile toate informațiile de care are nevoie pentru a-și îndeplini obligațiile în conformitate cu REACH timp de zece ani de la ultima producere a substanței sau de la ultimul import de substanță.

Etapa a 2-a

În etapa a 2-a, solicitantul trebuie să identifice cerințele standard privind informațiile din anexele VII-X în funcție de cantitatea pe care o produce sau o importă. S-ar putea să fie necesară adaptarea acestor cerințe standard în funcție de criteriile specifice pentru efectul respectiv, așa cum se prevede în coloana a 2-a a anexelor sau în conformitate cu criteriile generale pentru adaptarea cerințelor privind informațiile, din anexa XI (secțiunile R.2.1 și R.5.1).

Pentru efecte specifice, coloana a 2-a specifică normele conform cărora informațiile standard pot fi omise sau sunt necesare. În multe cazuri, aceste norme se referă la informații privind alte proprietăți sau efecte ale substanței respective și astfel de informații trebuie să fie, de asemenea, fiabile, și anume să fi fost evaluate conform etapei 1 (capitolul R.7).

Atunci când solicitantul folosește criteriile cuprinse în anexa XI (și anume, cele privind necesitatea științifică a informațiilor, posibilitatea tehnică de testare și renunțarea pe bază de expunere) cu scopul de a adapta cerințele standard privind informațiile, acesta trebuie să se bazeze pe informațiile fiabile și adecvate, așa cum se specifică în anexa XI și să își documenteze decizia conform instrucțiunilor oferite (secțiunea R.5.1).

Partea B: Evaluarea pericolelor

În cazul în care nu îndeplinesc criteriile specificate în anexa III, substanțelor care beneficiază de un regim tranzitoriu, produse sau importate în cantități mai mari sau egale cu o tonă/an, însă sub 10 tone/an, li se aplică norme specifice. În cazul respectiv, cerințele standard privind informațiile se rezumă la toate informațiile fizico-chimice, toxicologice și ecotoxicologice relevante și disponibile solicitantului și cel puțin efectele fizico-chimice cuprinse în anexa VII. Solicitantul trebuie să documenteze temeinic faptul că criteriile cuprinse în anexa III nu sunt îndeplinite, și anume prin raportarea informațiilor disponibile și fiabile privind proprietățile, relevante pentru criteriile de clasificare și/sau privind utilizările, după caz. Instrucțiuni mai detaliate privind adaptarea cerințelor privind informațiile în cazul substanțelor specificate în anexa VII sunt oferite în Partea R (secțiunile R.2.1. și R.2.3)

Etapa a 3-a

În etapa a 3-a, solicitantul compară necesarul de informații pentru substanța identificată în etapa a 2-a cu informațiile fiabile și relevante deja disponibile, așa cum au fost identificate în etapa 1. Pentru efectele în cazul cărora cerințele de reglementare REACH nu se pot îndeplini prin informații relevante și disponibile, datele trebuie obținute conform procedurilor etapei a 4-a.

Etapa a 4-a

Când a fost identificat un deficit de informații în etapa a 3-a, în cazul cerințelor privind informațiile incluse în anexele VII-VIII, solicitantul trebuie să efectueze un test, conform articolului 13.

Când a fost identificat un deficit de informații în etapa a 3-a, în cazul cerințelor privind informațiile incluse în anexa IX sau X, solicitantul trebuie să elaboreze o propunere de testare și să o includă în dosarul de înregistrare, conform articolului 10 litera (a) punctul (ix). În așteptarea rezultatelor acestei testări, solicitantul trebuie să pună în aplicare sau/și să recomande măsuri provizorii de gestionare a riscurilor și să le includă în scenariile sale de expunere și în raportul de securitate chimică, ca documentație pentru controlul riscurilor (cf. REACH, anexa I, 0.5).

Pentru fiecare efect enumerat în coloana 1 a anexelor VII-X, a fost generată o strategie de testare integrată pentru a oferi instrucțiuni în funcție de efect referitoare la modul de colectare și evaluare a informațiilor disponibile, și pentru analiza necesităților de noi date și strategii de testare. În [capitolul B.6](#) este prezentată o vedere de ansamblu asupra acestor strategii de testare, iar detalii pot fi găsite în secțiunile R.7.1 și R.7.11.

B.3 COLECTAREA INFORMAȚIILOR – ASPECTE DE ORDIN PRACTIC

În capitolul R.3 se oferă instrucțiuni detaliate privind strategiile de căutare de informații și surse de informare care pot fi consultate în primul pas critic al colectării tuturor datelor disponibile referitoare la o substanță, sau informații care pot fi utile la informarea asupra proprietăților substanței respective. Secțiunile următoare ale prezentului document oferă doar un scurt rezumat al direcției și indicațiilor oferite în capitolele indicate ale Părții R.

B.3.1 Surse de informații

În conformitate cu REACH, solicitanții înregistrării au obligația de a colecta și depune toate informațiile relevante și disponibile referitoare la proprietățile intrinseci ale unei substanțe, indiferent de cantitatea produsă sau importată, inclusiv: (a se vedea și secțiunea R.3.1)

- identitatea substanței
- proprietăți fizico-chimice
- expunere/utilizări/ocurență și aplicații
- toxicitate pentru mamifere
- toxicocinetică (secțiunea R.7.12)
- categorii chimice (secțiunea R.6.2)
- ecotoxicitate
- evoluție în mediu, incluzând degradarea chimică și biotică

Un prim pas critic este colectarea tuturor informațiilor disponibile referitoare la o substanță și a oricăror informații care ar putea clarifica proprietățile substanței. Aceste informații necesare pot fi obținute dintr-un număr mare de surse, care includ, fără a se limita însă la:

- dosare interne ale întreprinderii și ale asociației profesionale (inclusiv date de testare)
- bănci de date și baze de date care conțin date compilate
- seturi de date agreate, precum Programul OCDE HPV privind produsele chimice
- literatură publicată
- motoare de căutare pe internet și pagini de internet relevante
- modele (Q)SAR (secțiunea R.6.1)
- schimbul de date în cadrul Forumului pentru schimbul de informații privind substanțele (SIEF)

Informații suplimentare și instrucțiuni privind tipul de date care pot fi utile, însoțite de o listă cu articole utile referitoare la căutarea de informații privind sănătatea și pericolele, și o listă indicativă a unor baze de date și bănci de date importante disponibile pot fi găsite în secțiunea R.3.1 și R.3.4. Mai mult, pe pagina de internet a Biroului european pentru substanțe chimice (ECB)(<http://ecb.jrc.it/QSAR>) este disponibilă o listă cu modele (Q)SAR

B.3.2 Înregistrarea strategiei de căutare (secțiunea R.3.2)

Strategia exactă de căutare pentru o anumită substanță va depinde în mare măsură de substanța respectivă. Indiferent de strategia adoptată, este important să se înregistreze ce prezumții sunt formulate, ce acțiuni sunt întreprinse și când, precum și rezultatele acestora.

Partea B: Evaluarea pericolelor

B.3.3 Schimb de date

În conformitate cu articolul 29 din REACH, se va stabili un forum pentru schimbul de informații privind substanțele (SIEF) pentru toate substanțele care beneficiază de un regim tranzitoriu, în cazul în care există mai mult de un solicitant potențial. Scopul SIEF va fi să faciliteze schimbul de informații în scopuri legate de înregistrare și să se evite duplicarea studiilor. În acest scop, este necesar acordul privind drepturile de acces la studiile privind testarea pe animale, în conformitate cu condițiile obligatorii referitoare la schimbul de date în cadrul SIEF. În general, forumul SIEF trebuie să convină asupra și să prezinte împreună informațiile obținute în urma punerii în aplicare a anexelor VII-XI privind testarea, a clasificării și etichetării substanței și să convină asupra oricărei propuneri de testare suplimentară. Instrucțiuni detaliate suplimentare referitoare la acest aspect sunt oferite în *Instrucțiuni privind schimbul de date*.

B.4 EVALUAREA INFORMAȚIILOR DISPONIBILE

Toate informațiile disponibile colectate, referitoare la o substanță, trebuie să fie evaluate în vederea stabilirii gradului lor de adecvare pentru clasificare și etichetare, a determinării statutului de substanță PBT sau vPvB și a determinării unui descriptor al dozelor care să fie utilizat la evaluarea securității chimice (ESC). Informațiile trebuie să fie evaluate în vederea stabilirii integralității acestora (măsura în care informațiile disponibile respectă informațiile necesare, în conformitate cu REACH) și a calității acestora (relevantă, fiabilitate și caracter adecvat).

B.4.1 Relevanță

Relevanța reprezintă măsura în care datele și testele sunt adecvate pentru identificarea unui anumit pericol sau pentru caracterizarea riscurilor.

B.4.2 Fiabilitate

Fiabilitatea reprezintă calitatea inerentă a unui raport de testare sau a unei publicații care respectă, de preferință, o metodologie standardizată și modul în care sunt descrise procedura și rezultatele experimentale, pentru a demonstra claritatea și plauzibilitatea constatrilor. Este importantă distingerea metodelor fiabile de informațiile fiabile.

Codul Klimisch (secțiunea R.4.2) reprezintă un sistem de punctare a fiabilității datelor. Sistemul conține patru categorii de fiabilitate:

1. Fiabil fără restricții
2. Fiabil cu restricții
3. Nefiabil
4. Neatribuibil

Acest sistem și alte sisteme de punctare similare permit ierarhizarea și organizarea informațiilor pentru evaluări ulterioare.

Teste toxicologice și ecotoxicologice noi trebuie să respecte principiile bunei practici de laborator (BPL) și, de preferință, să utilizeze un protocol agreat din punct de vedere al reglementării (precum protocoalele UE și OCDE). Se poate ca datele existente să fi fost generate anterior cerințelor BPL și standardizării metodelor, și astfel fiabilitatea studiilor existente trebuie să fie atent evaluată.

B.4.3 Caracter adecvat

Caracterul adecvat reprezintă utilitatea datelor pentru scopuri de evaluare a pericolelor și a riscurilor.

B.4.3.1 Date de testare

Utilizarea datelor de testare obținute prin metode standardizate la nivelul UE sau la nivel internațional

Conform REACH, articolul 13 alineatul (3), testele necesare pentru generarea de informații privind proprietățile intrinseci ale substanțelor vor respecta metodele de testare incluse într-un regulament al Comisiei sau în conformitate cu alte metode internaționale de testare recunoscute de către Comisie sau de către Agenție ca fiind adecvate. Testele și analizele toxicologice și ecotoxicologice vor respecta principiile bunei practici de laborator (BPL). Noul Regulament privind metodele de testare [Regulamentul (CE) nr. 440/2008 al Comisiei] conține toate metodele de testare incluse în

Partea B: Evaluarea pericolelor

trecut în anexa V la Directiva 67/548/CEE. Datele generate prin oricare dintre aceste metode sunt *in sine* considerate ca fiind adecvate pentru utilizare în domeniul reglementării. Alte metode de testare standardizate la nivel internațional pot fi recunoscute ulterior de către Comisie sau de către Agenție ca fiind adecvate pentru generarea de date pentru utilizare în domeniul reglementării.

Este intenția Comisiei ca Regulamentul MT să fie adaptat la progresul tehnic, atunci când a fost dezvoltată o nouă metodă de testare, validată științific și acceptată pentru utilizare în domeniul reglementării de către coordonatorii naționali ai statelor membre.

Utilizarea datelor de testare obținute prin alte metode

Datele de testare obținute prin alte tipuri de experimente și/sau nerespectând principiile BPL pot fi, de asemenea, considerate ca fiind adecvate pentru utilizare în conformitate cu REACH, cu condiția îndeplinirii condițiilor descrise în anexa XI alineatul (1.1) din REACH.

Utilizarea datelor *in vitro* în cadrul REACH

Atunci când se evaluează caracterul adecvat al datelor *in vitro* trebuie să se țină cont de considerații speciale. Trebuie să se facă distincție între caracterul adecvat al metodologiei și caracterul adecvat al datelor produse printr-o metodă. În prezent, în cadrul REACH sunt agreeate două categorii de metode *in vitro*:

- Metode validate. Exemplele includ teste *in vitro* pentru corodarea pielii și teste *in vitro* de genotoxicitate, precum testul de mutagenitate Ames pe *Salmonella typhimurium*.
- Teste *in vitro* care respectă criteriile de prevalidare convenite la nivel internațional, de exemplu de la ECVAM.

Criteriile pentru validarea și acceptarea completă a unei metode de testare (inclusiv testele *in vitro*) sunt oferite în GD 34 OCDE (secțiunea R.4.3.1, tabelul R.4.-1).

Utilizarea informațiilor adecvate obținute din metode *in vitro*.

Informațiile adecvate din studii *in vitro* pot fi utilizate după cum urmează:

- Informațiile obținute din teste *in vitro* validate științific și acceptate în scopuri de reglementare pot înlocui total sau parțial testarea pe animale, în funcție de scopul pentru care a fost validată metoda de testare. Un criteriu principal pentru acceptarea în vederea utilizării în domeniul reglementării este caracterul adecvat al informațiilor generate într-un astfel de test *in vitro* în scopul clasificării și al etichetării și/sau al evaluării riscurilor.
- Informațiile obținute din metode *in vitro* corespunzătoare pot fi utilizate în scopul adaptării regimului standard de testare, așa cum este specificat în anexa XI. Pentru detalii, consultați secțiunea R.4.3.1.

B.4.3.2 Date care nu includ testarea

Datele care nu includ testarea cuprind date generate prin modele și sisteme computerizate (Q)SAR și date obținute prin metode de grupare (metode bazate pe analogie și pe categorie chimică).

Date (Q)SAR

Datele (Q)SAR pot susține renunțarea la testare sau pot servi drept bază pentru testări suplimentare. În conformitate cu anexa XI din REACH, rezultatele (Q)SAR pot fi utilizate în locul testării atunci când sunt îndeplinite următoarele condiții:

- Rezultatele provin dintr-un model (Q)SAR a cărui validitate științifică a fost stabilită.
- Substanța se încadrează în domeniul de aplicabilitate al modelului (Q)SAR.
- Rezultatele sunt adecvate scopului clasificării și al etichetării și/sau al evaluării riscurilor.
- Se prezintă o documentație corespunzătoare și fiabilă pentru metoda aplicată.

Partea B: Evaluarea pericolelor

În cazul în care oricare dintre aceste condiții nu este îndeplinită, rezultatele (Q)SAR-urilor nu pot înlocui testarea, însă ele pot fi utilizate ca parte a metodei forței probante a datelor.

În ghidul REACH, capitolul R.6: (Q)SAR-uri și gruparea substanțelor chimice (http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r6_en.pdf?version=20_08_08) poate fi găsit un ghid pentru modelele (Q)SAR, iar pe site-ul OCDE (www.oecd.org/env/existingchemicals/qsar) sunt accesibile informații privind modalitatea de evaluare a valabilității acestora.

Modelele (Q)SAR trebuie să fie documentate utilizând formatul de raportare a modelelor (Q)SAR (QMRF) și predicțiile pentru modelele individuale trebuie să fie documentate utilizând formatul de raportare a predicțiilor (Q)SAR (QPRF). La evaluarea validității (Q)SAR-ului și a fiabilității estimate a (Q)SAR-ului trebuie să se adauge o evaluare a relevanței predicției pentru scopul de reglementare, care include o evaluare a integralității. În secțiunea R.6.1 se oferă instrucțiuni detaliate privind modelele și sistemele computerizate (Q)SAR, axate în principal pe:

- modul în care se stabilește validitatea unui model (Q)SAR;
- modul în care se stabilește caracterul adecvat al rezultatelor unui model (Q)SAR în scopuri de reglementare;
- modul în care se documentează și se argumentează utilizarea în domeniul reglementării a unui model (Q)SAR și
- unde se găsesc informații privind modelele (Q)SAR.

Date obținute prin metoda extrapolării și a grupării

Metoda extrapolării și cea a grupării pot fi utilizate în vederea îndeplinirii cerințelor privind informațiile în conformitate cu REACH. Un solicitant al înregistrării care utilizează astfel de metode trebuie să prezinte o argumentare științifică și să demonstreze faptul că metoda utilizată este adecvată pentru scopul reglementării (clasificare și etichetare și/sau evaluare a riscurilor). Caracterul adecvat al abordării trebuie să fie evaluat pentru substanțe de interes individuale. Instrucțiuni detaliate privind metodele de grupare sunt oferite în secțiunea R.6.2, axate în principal pe:

- conceptul de categorie, baza sa mecanică și relația dintre categorii și QSAR-uri;
- principalele abordări pentru acoperirea deficitului de informații, precum extrapolarea, analiza tendinței și QSAR-uri;
- procedurile etapizate pentru extrapolări analogice și categorii chimice;
- chestiuni specifice de analizat pentru tipuri de categorii specifice, și
- aspecte practice ale abordărilor privind formatul și documentarea categoriilor.

B.4.3.3 Date umane

Se pot transmite și utiliza în diferite scopuri patru tipuri principale de date umane:

1. Studiile epidemiologice analitice pe populații expuse (studii de tip caz-martor, cohortă și transversal) sunt utile în vederea identificării unei relații între expunerea umană și efecte, și pot furniza cele mai bune date pentru evaluarea riscurilor.
2. Studiile epidemiologice descriptive sau de corelație sunt utile în vederea identificării zonelor de cercetare suplimentară, însă nu sunt extrem de utile pentru evaluarea riscurilor având în vedere că, adesea, aceste studii pot identifica doar modele sau tendințe, neputând însă să identifice agentul cauzal sau gradul de expunere umană.
3. Foile de observație clinică pot demonstra efecte care nu pot fi observate pe animale de laborator. Evaluarea atentă a fiabilității și relevanței foilor de observație clinică este

Partea B: Evaluarea pericolelor

necesară deoarece, adeseori, acestea nu conțin informații critice, cum ar fi puritatea substanței, expunerea umană și efectele.

4. Studiile controlate pe voluntari umani sunt admise foarte rar. Nu se recomandă testarea pe voluntari umani, însă atunci când există deja date de bună calitate, acestea trebuie utilizate ca fiind adecvate în cazuri bine argumentate.

B.4.4 Evaluarea și integrarea tuturor informațiilor disponibile, incluzând forța probantă a datelor

Metoda forței probante a datelor nu este un termen bine definit din punct de vedere științific sau un concept concret, acceptat de comun acord. Metoda implică evaluarea relevanței, fiabilității și a caracterului adecvat al fiecărei informații disponibile, confruntarea diverselor informații și ajungerea la o concluzie privind pericolul. Acest proces implică întotdeauna opinia unui expert. Este important să se documenteze și să se comunice cum a fost utilizată metoda forței probante a datelor într-o manieră fiabilă, detaliată și transparentă.

B.5 FACTORI SPECIALI CU IMPACT ASUPRA CERINTELOR PRIVIND INFORMAȚIILE ȘI ASUPRA STRATEGIILOR DE TESTARE

B.5.1 Adaptări conform anexei XI

Așa cum se specifică în [secțiunea B.2.2](#), adaptările la cerințele standard privind informațiile conform REACH sunt posibile în anumite condiții; pe lângă considerațiile specifice efectului, enumerate în coloana a 2-a a anexelor VII-X, anexa XI definește trei situații pentru adaptare:

1. Testarea nu pare necesară din punct de vedere științific:

Datele existente, metodele bazate pe forța probantă a datelor, metodele care nu implică testarea și metodele *in vitro* pot furniza informații care pot fi considerate ca fiind valide, fiabile, relevante și adecvate pentru scopul vizat (clasificare și etichetare, validare PBT, și/sau evaluare a riscurilor). Instrucțiuni mai detaliate sunt oferite în secțiunea R.5.2.1.

2. Testarea nu este tehnic posibilă:

Anexa XI secțiunea 2 din REACH specifică faptul că se poate omite testarea pentru un anumit efect, în cazul în care nu este posibilă efectuarea studiului din punct de vedere tehnic, ca o consecință a proprietăților substanței:

- Se poate renunța la testare în funcție de proprietățile fizico-chimice ale unei substanțe, precum solubilitatea scăzută în apă, presiunea vaporilor, reactivitate etc., care împiedică aplicarea anumitor metode de testare.
- Administrarea de doze exacte și conforme dintr-o substanță poate fi imposibilă datorită proprietăților fizico-chimice ale substanței, de exemplu testarea toxicității asupra peștilor în cazul compușilor insolubili în apă sau testarea pe culturi de celule imersate.

Instrucțiuni mai detaliate privind aceste aspecte sunt oferite în secțiunea R.5.2.2.

3. Testarea sau renunțarea pe bază de expunere adaptate pentru o anumită substanță:

În anumite situații modelul de expunere a substanței de înregistrat poate justifica adaptarea strategiei de testare, ceea ce duce la omisiunea, începerea, înlocuirea sau modificarea studiilor necesare pentru conformitatea cu REACH. Informații suplimentare și instrucțiuni privind renunțarea pe bază de expunere și determinarea necesarului de informații pot fi găsite în anexa VIII (secțiunile 8.6 și 8.7), anexa IX, anexa X și anexa XI din REACH, precum și în capitolele R.5.1. și R.7 din acest Ghid.

Orice adaptare trebuie să fie corect argumentată și documentată, bazată fie pe o metodă calitativă sau semicantitativă a forței probante a datelor (prin prisma opțiunilor din coloana a 2-a), fie pe o evaluare cantitativă a expunerii, conform anexei I, alături de dezvoltarea de scenarii de expunere (prin prisma opțiunilor din anexa XI).

B.5.2 Alți factori care influențează nevoia de informații suplimentare

Toxicocinetica

Informațiile privind toxicocinetica unei substanțe pot identifica modelul și tipul de studiu optim, inclusiv stabilirea dozelor sau poate chiar dovedi că testarea suplimentară nu este necesară. Informații suplimentare privind toxicocinetica pot fi găsite în secțiunea R.7.12.

Substanțe care necesită considerații speciale în timpul testării

Informațiile și metodele corespunzătoare utilizate pentru substanțe din categoria *substanțelor nestandardizate*, a *substanțelor complexe* sau a *substanțelor cu compoziție necunoscută sau*

Partea B: Evaluarea pericolelor

variabilă, produși de reacție complecși sau material biologic (substanțe UVCB) trebuie să fie evaluate de la caz la caz. Instrucțiuni suplimentare privind aceste considerații sunt oferite în secțiunea R.7.13.

B.6 INSTRUCȚIUNI SPECIFICE ÎN FUNCȚIE DE EFECT

Capitolul R.7 conține instrucțiuni specifice detaliate privind colectarea, evaluarea și, acolo unde este necesar, generarea de informații referitoare la proprietățile fizico-chimice și la diferitele efecte asupra sănătății umane și asupra mediului, cu scopul de a-i ajuta pe solicitanți să furnizeze informații corespunzătoare și relevante în vederea înregistrării conform REACH.

O componentă crucială a acestor secțiuni în funcție de efect o reprezintă strategia de testare integrată, care oferă instrucțiuni privind modul de definire și generare de informații relevante privind substanțele, în vederea îndeplinirii cerințelor REACH.

Prezentul document furnizează principiile de bază ale instrucțiunilor oferite în cazul fiecărui efect specificat în secțiunea R, care trebuie consultată pentru informații și instrucțiuni detaliate. Trebuie să se țină cont de următoarele considerații generale privind instrucțiunile specifice în funcție de efect:

- În evaluarea pericolelor efectele sunt interdependente:
Informațiile colectate în cazul unui efect pot influența evaluarea pericolelor/riscurilor altui efect și pot fi relevante pentru mai multe efecte.
- Metodele de generare de informații suplimentare trebuie să fie fiabile:
Efectuarea de noi teste trebuie să respecte metodele de testare specificate într-un regulament al Comisiei sau să utilizeze metode recunoscute de către Comisie sau de către Agenție ca fiind corespunzătoare. Testele (eco)toxicologice noi trebuie să respecte BPL sau alte standarde asemănătoare.
- Trebuie analizați produșii de degradare și metabolitii:
În cazul produșilor de degradare și a metabolitilor pot fi necesare investigații suplimentare, dacă aceștia prezintă relevanță pentru evaluarea securității chimice, pentru evaluarea PBT sau pentru clasificare și etichetare.
- Trebuie aleasă calea de expunere adecvată pentru testarea toxicității:
Alegerea căii de expunere trebuie să țină cont de toate informațiile disponibile, precum proprietățile fizico-chimice ale substanței și calea/căile relevante de expunere umană. Extrapolarea de la o cale la altă cale poate fi posibilă de la caz la caz.

Pentru fiecare efect pentru care există informații disponibile sau sunt necesare informații trebuie dezvoltat un rezumat detaliat al studiului în IUCLID 5. În cazul în care sunt disponibile mai multe studii privind același efect (de exemplu, mai multe teste sau atât datele de testare, cât și cele care nu includ testarea), trebuie identificat studiul-cheie. În general, studiul-cheie este acel studiu care generează cea mai mare îngrijorare, mai puțin în cazul în care se argumentează faptul că studiul în cauză nu este valid sau corespunzător. În acest caz va fi dezvoltat un rezumat detaliat al studiului și pentru studiul care prezintă un grad de îngrijorare mai mare decât studiul-cheie, chiar dacă nu este utilizat pentru evaluarea pericolelor.

B.6.1 Proprietăți fizico-chimice

Dosarul de înregistrare a substanței conține informații privind majoritatea proprietăților fizico-chimice generale deja la un nivel cantitativ scăzut (lista face trimiteri la secțiunile relevante din capitolul R.7):

Producție/import de cel puțin o tonă/an

- Stare a substanței la 20 °C și 101,3 kPa
- Punct de topire/congelare (secțiunea R.7.1.2)

Partea B: Evaluarea pericolelor

- Punct de fierbere (secțiunea R.7.1.3)
- Densitate relativă (secțiunea R.7.1.4)
- Presiune a vaporilor (secțiunea R.7.1.5)
- Tensiune superficială (secțiunea R.7.1.6)
- Solubilitate în apă (secțiunea R.7.1.7)
- Coeficient de partiție n-octanol/apă (secțiunea R.7.1.8)
- Punct de aprindere (secțiunea R.7.1.9)
- Inflamabilitate (secțiunea R.7.1.10)
- Proprietăți explozive (secțiunea R.7.1.11)
- Temperatură de autoaprindere (secțiunea R.7.1.12)
- Proprietăți oxidante (secțiunea R.7.1.13)
- Granulometrie (secțiunea R.7.1.14)

Producție/import de cel puțin 100 de tone/an

- Stabilitate în solvenți organici și identitate a produșilor de degradare relevanți (necesare doar în cazul în care stabilitatea substanței este considerată a fi critică) (secțiunea R.7.1.16)
- Constantă de disociere (secțiunea R.7.1.17)
- Vâscozitate (secțiunea R.7.1.18)

În raportul de securitate chimică, efectele potențiale asupra sănătății umane vor fi evaluate pentru cel puțin trei proprietăți fizico-chimice: explozivitate, inflamabilitate și potențial oxidant. Evaluarea efectelor potențiale derivate din capacitatea substanțelor chimice de a produce accidente, în special incendii, explozii sau alte reacții chimice periculoase se referă la:

- pericolele rezultate din natura fizico-chimică a agenților chimici;
- factorii de risc identificați la stocarea, transportul și utilizarea acestora, și
- gravitatea estimată în cazul producerii.

Obiectivul evaluării pericolelor pentru proprietățile fizico-chimice va fi determinarea clasificării și etichetării unei substanțe în conformitate cu Regulamentul CLP. În cazul în care datele sunt inadecvate și nu permit clasificarea unei substanțe pentru un anumit efect, solicitantul înregistrării va semnala și va argumenta acțiunea întreprinsă sau decizia luată în consecință.

Informații suplimentare privind evaluarea pericolelor fizico-chimice specifice sunt oferite în capitolul R.9.

B.6.1.1 Inflamabilitate

Inflamabilitatea unei substanțe reprezintă o considerație importantă privind securitatea. Pentru evitarea incendiilor sau a exploziilor, se impune luarea de măsuri de precauție speciale în timpul manipulării, utilizării și stocării substanțelor inflamabile. Inflamabilitatea este de regulă percepută ca ușurința cu care o substanță poate arde sau poate fi aprinsă. Rar o substanță poate fi inflamabilă în mod spontan (piroforică) sau se aprinde la contactul cu apa.

Pe baza informațiilor colectate se poate face o distincție între clasificarea și etichetarea substanțelor inflamabile și sursa de aprindere potențială (de exemplu, contactul cu apa, scânteii de natură electrostatică, sudare/lipire) care - combinate - pot genera efecte grave asupra sănătății umane.

Partea B: Evaluarea pericolelor

Clasa de pericol respectivă va determina mijloacele tehnice de adoptat în vederea evitării evenimentelor periculoase care, în combinație cu alte efecte precum i) limitele de explozie, ii) punctele de aprindere (aplicabil doar în cazul lichidelor) sau iii) temperatura de autoaprindere pot conduce la restricții clare privind condițiile de utilizare.

Gaze: Un gaz inflamabil este acel gaz cu un domeniu de inflamabilitate cu aerul la 20°C și o presiune standard (101,3 kPa). Limita inferioară de explozie (LEL) și limita superioară de explozie (UEL) trebuie determinate și documentate în RSC sau este necesară o declarație conform căreia gazul nu este inflamabil. De regulă LEL și UEL sunt exprimate ca % de volum de gaz în aer.

Lichide: Punctul de aprindere reprezintă o măsură-cheie a inflamabilității unui lichid. Acesta măsoară cea mai joasă temperatură la care poate fi aprins amestecul vapori/aer de la suprafața lichidului. Acest fapt oferă unele indicații referitoare la cât de ușor se poate iniția arderea substanței respective.

Solide: Un solid inflamabil este acel solid care este ușor combustibil. Este foarte dificilă stingerea unui incendiu în pudre de metal. Este utilă cunoașterea oricăror proprietăți explozive înainte de efectuarea testării. Trebuie înregistrată cea mai rapidă rată de ardere, împreună cu puritatea, starea fizică și conținutul de apă al substanței testate.

B.6.1.2 Explozivitate

Explozivitatea este definită ca tendința unei substanțe de a se descompune violent și rapid, în condiții corespunzătoare, cu producere de căldură și/sau gaz. Capacitatea sau incapacitatea unei substanțe cu proprietăți explozive de a cauza o explozie depinde de o serie de factori. Pentru a depăși aceste variabile au fost elaborate teste standard cu parametri ficși.

Pentru majoritatea substanțelor, explozivitatea nu prezintă motive de îngrijorare și se poate renunța la testare după o analiză a structurii. Nu este necesară testarea gazelor și nu este necesară testarea sensibilității la frecare a lichidelor.

Procedurile de determinare descrise în secțiunea R.7.1.11 reprezintă o strategie de testare a proprietăților explozive.

Comisia Europeană a editat un ghid de bune practici pentru evaluarea și prevenirea formării atmosferelor explozive la locul de muncă, evitând aprinderea atmosferelor explozive și controlând efectele exploziei². Alte obligații privind evaluarea și utilizarea în siguranță a substanțelor explozive sunt specificate în Directiva 96/82/CE privind controlul asupra riscului de accidente majore care implică substanțe periculoase (a se vedea secțiunea R.9.1).

B.6.1.3 Proprietăți oxidante

Substanțele cu proprietăți oxidante pot favoriza o reacție puternic exotermă la contactul cu alte substanțe, în special cu substanțe inflamabile (a se vedea mai sus și secțiunea R.7.1.10). Acestea pot avea efecte iritante pentru piele, ochi și căile respiratorii, deoarece pot reacționa cu țesutul uman, cu formare de temperaturi ridicate, distrugând astfel material biologic.

Pentru majoritatea substanțelor, proprietățile oxidante nu prezintă motive de îngrijorare și se poate renunța la testare după o analiză a structurii. Pentru solide, testarea nu trebuie efectuată pe substanțe explozive sau foarte inflamabile. Peroxizii organici alcătuiesc o clasă distinctă de substanțe, având întotdeauna caracter oxidant.

² Comunicarea Comisiei privind ghidul de bune practici cu caracter neobligatoriu pentru punerea în aplicare a Directivei 1999/92/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind cerințele minime pentru îmbunătățirea protecției sănătății și securității lucrătorilor expuși unui potențial risc în medii explozive, disponibilă la adresa <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2003:0515:FIN:EN:PDF>; Informații suplimentare pot fi găsite la adresa http://ec.europa.eu/employment_social/emplweb/publications/publication_en.cfm?id=56

Partea B: Evaluarea pericolelor

Instrucțiuni privind colectarea și evaluarea informațiilor disponibile sunt oferite în secțiunea R.7.1.13. Procedurile de determinare descrise reprezintă o strategie integrată de testare a proprietăților oxidante. Dacă sunt aplicate corect, doar substanțele suspectate de un rezultat pozitiv la unul dintre testele privind proprietățile oxidante trebuie să fie testate.

Nu toate substanțele care prezintă proprietăți oxidante sunt într-adevăr periculoase; unele sunt doar ușor oxidante și prezintă un pericol foarte mic. Pentru a le deosebi pe cele care sunt periculoase, proprietățile oxidante ale unei substanțe sunt comparate cu cele ale substanțelor standard de referință.

B.6.1.4 Alte proprietăți fizico-chimice

O serie de alte proprietăți fizico-chimice sunt, de asemenea, importante în cadrul evaluării securității chimice.

Punctul de fierbere reprezintă una dintre cele mai utile proprietăți care ajută la caracterizarea compușilor organici. Pe lângă indicarea stării fizice (lichid sau gaz) a unei substanțe la temperatura camerei, punctul de fierbere servește drept indicator de volatilitate chiar și pentru persoanele neexperimentate, punctele de fierbere mai ridicate indicând volatilitate mai scăzută. Punctul de fierbere reprezintă o variabilă-cheie în ecuațiile care furnizează estimări ale presiunii vaporilor unei substanțe chimice ca o funcție de temperatură.

Valoarea punctului de fierbere este, de asemenea, utilă la identificarea substanțelor pure, punctul de topire și indicele de refracție fiind criterii de puritate. Rezultatele obținute pentru amestecuri sau mostre impure vor fi interpretate cu atenție. Punctul de fierbere reprezintă unul din criteriile de repartizare a unei substanțe într-o categorie de inflamabilitate corespunzătoare (a se vedea mai sus).

Presiunea vaporilor reprezintă un parametru-cheie în determinarea evoluției și a comportamentului unei substanțe și a expunerii ulterioare a lucrătorilor, a consumatorilor și a mediului. Presiunea vaporilor unei substanțe chimice furnizează informații importante cu privire la transportul și partiția unei substanțe chimice în mediu și în spații comerciale. Volatilitatea unei substanțe chimice pure depinde de presiunea vaporilor, și volatilizarea din apă depinde de presiunea vaporilor și solubilitatea în apă. Forma sub care se va găsi în atmosferă o substanță chimică depinde de presiunea vaporilor. Condițiile de la suprafața apei și viteza vântului vor avea un efect semnificativ asupra oricărei evaporări a substanțelor chimice.

Datele privind presiunea vaporilor sunt necesare ca o premiză a studiilor pe animale și a celor de mediu. Acestea informează cu privire la potențialul unei substanțe de a putea fi inhalată în stare de vapori și dacă sunt necesare condiții ocluzive pentru studii dermice (pentru a limita evaporarea din piele).

Solubilitatea în apă reprezintă un parametru semnificativ, în special în cazul evaluărilor de mediu, având în vedere faptul că mobilitatea unei substanțe testate este în mare măsură determinată de solubilitatea ei în apă. De asemenea, solubilitatea în apă poate afecta adsorbția și desorbția solurilor și volatilitatea din sistemele acvatice. Cunoașterea solubilității în apă constituie o premiză în vederea stabilirii condițiilor de testare, de exemplu, a toxicității acvatice, a bioacumulării.

Determinarea solubilității în apă nu este necesară în cazul în care substanța este instabilă în mediu apos la pH 4, 7 sau 9, cu un timp de înjumătățire mai mic de 12 h, ușor oxidabilă în apă sau inflamabilă în contact cu apa. Solubilitatea în apă, stabilitatea în mediu apos și constanta de aciditate sunt interconectate și nu se poate măsura niciuna dintre mărimi fără unele cunoștințe despre celelalte două.

Coeficientul de partiție n-octanol/apă (K_{ow}) reprezintă unul din parametrii-cheie fizico-chimici și este utilizat în numeroase modele și algoritmi de estimare a partiției în mediu, a sorbției, a biodisponibilității, a bioconcentrării, a bioacumulării și, de asemenea, a toxicității umane și a ecotoxicității. Astfel, K_{ow} reprezintă un parametru critic al evaluării securității chimice (ESC), al clasificării și etichetării (C&E) și al evaluării PBT, și trebuie să fie determinat cu cea mai mare

Partea B: Evaluarea pericolelor

acuratețe posibilă. Nu este necesar să se determine coeficientul K_{ow} dacă substanța este exclusiv anorganică.

Coeficientul de partiție n-octanol/apă (K_{ow}) se definește ca raportul dintre concentrațiile la echilibru ale unei substanțe dizolvate într-un sistem alcătuit din două faze reprezentând solvenții n-octanol și apă, în mare măsură nemiscibili (secțiunea R.7.1.8). Coeficientul K_{ow} depinde moderat de temperatură și în mod obișnuit se măsoară la 25°C. Acesta se poate determina fie printr-o metodă de estimare corespunzătoare, bazată pe structura moleculei, fie printr-un test de laborator. Valorile predictibile și măsurate ale K_{ow} se pot găsi în literatura de specialitate și în bazele de date on-line pentru o gamă largă de substanțe organice. Se preferă valorile K_{ow} obținute prin metode experimentale de înaltă calitate sau prin evaluare inter pares, ca „valori recomandate” în detrimentul altor determinări ale K_{ow} .

B.6.2 Efecte asupra sănătății umane

Există anumite principii generice relevante pentru cerințele privind informațiile și evaluarea pericolelor, care trebuie luate în considerare pentru majoritatea efectelor:

- Atunci când se urmăresc strategiile privind informațiile în funcție de efect, informațiile ar trebui să fie suficiente pentru a lua o decizie privind clasificarea pericolului și pentru a furniza datele necesare în vederea evaluării pericolului și a determinării nivelurilor calculate fără efect (DNEL).
- Conform anexei VI din REACH, solicitantul trebuie să colecteze toate informațiile de testare disponibile, referitoare la substanța de înregistrat, precum și toate celelalte informații disponibile și relevante privind substanța, indiferent dacă este necesară sau nu testarea unui anumit efect pentru acel interval cantitativ.
- Acolo unde există un deficit de informații care trebuie acoperit, vor fi generate noi informații (anexele VII și VIII din REACH), sau va fi propusă o strategie de testare (anexele IX și X din REACH), în funcție de nivelul cantitativ. Se vor efectua sau vor fi propuse noi teste pe vertebrate doar ca ultimă soluție, atunci când toate celelalte surse de informații au fost epuizate.
- Informațiile toxicologice pot fi obținute din baze de date și publicații, precum cărți, reviste științifice, documente de stabilire a criteriilor, monografii și alte publicații. De asemenea, pot fi relevante informațiile publicate privind analogii structurali și proprietățile fizico-chimice.
- În principiu sunt posibile trei tipuri de *adaptări* de la testare, datorate considerațiilor privind expunerea: renunțarea la studiu pe bază de expunere, studii suplimentare declanșate de expunere sau alegerea căii de expunere corespunzătoare. Aceste adaptări nu sunt relevante pentru toate efectele (a se vedea capitolul R.5).
- În metoda categoriei nu este necesar să se testeze fiecare substanță pentru fiecare efect. Cu toate acestea, informațiile colectate în cele din urmă pentru categoria respectivă trebuie să se dovedească adecvate pentru a susține o evaluare a pericolelor, o evaluare a riscurilor și o clasificare pentru categoria respectivă și membrii săi. Setul final de informații trebuie să permită evaluarea efectelor care nu au fost testate, ideal prin interpolare inter și intra membrii categoriei.
- Recurgerea la ghidurile de testare relevante și la BPL asigură fiabilitatea informațiilor (ref. la evaluarea datelor în capitolul R.4).
- Amplificarea efectului datorită dozei reprezintă unul din criteriile utilizate pentru evaluarea rezultatelor pozitive ale testelor. În anumite cazuri, efecte precum saturarea bioactivării pot conduce la un răspuns constant, la niveluri de expunere mai ridicate.

Partea B: Evaluarea pericolelor

- Determinarea DNEL-urilor este necesară pentru evaluarea securității chimice (ESC) a substanțelor produse/importate/utilizate în cantități mai mari de 10 tone/an, însă nu pentru substanțe a căror cantitate este între 1 și 10 tone/an.
- În cazul în care există date disponibile pentru mai multe specii, atunci trebuie alese speciile cele mai sensibile în scopurile evaluării securității chimice, cu condiția ca ele să prezinte relevanța cea mai mare pentru oameni.

În capitolele următoare sunt rezumate cerințele privind informațiile în funcție de efect și instrucțiunile privind evaluarea pericolelor.

B.6.2.1 Instrucțiuni privind toxicocinetica

Cu toate că REACH nu solicită în mod expres generarea de informații privind toxicocinetica, solicită totuși să se utilizeze toate informațiile relevante disponibile în vederea evaluării comportamentului toxicocinetic al unei substanțe și pentru ca evaluarea pericolelor asupra sănătății umane să analizeze profilul toxicocinetic al substanței. Profilul toxicocinetic al unei substanțe descrie absorbția, distribuția, metabolismul și excreția acesteia.

Cunoașterea comportamentului toxicocinetic al unei substanțe, determinat din informațiile disponibile, poate face ca testarea suplimentară să nu fie necesară din punct de vedere al predictibilității altor proprietăți. Studiile toxicocinetice pot furniza informații utile și importante, de exemplu privind biodisponibilitatea unei substanțe, neliniaritatea și saturarea absorbției, căile metabolice sau de excreție, acumularea de compuși-părinte sau metaboliți în țesuturi, bioactivarea potențială a unei substanțe și modul său de acțiune toxicologică. Este important să se țină cont de aceste aspecte și de alți factori similari în timpul interpretării datelor, la stabilirea categoriilor, la extrapolările inter-specie și inter-cale și în timpul optimizării formatului de testare, de exemplu, la alegerea dozelor corespunzătoare pentru studiile *in vivo*. Modelarea toxicocinetică (empirică sau bazată pe aspecte fiziologice) poate estima mai rapid și mai ieftin toxicocinetica unei substanțe decât studiile *in vitro* și *in vivo* clasice și, în plus, poate reduce utilizarea animalelor de laborator. Instrucțiuni mai detaliate privind informațiile toxicocinetice și aplicarea acestora sunt oferite în secțiunea R.7.12.

Apendicele la secțiunea R.7.12 enumeră exemple și informații relevante pentru toxicocinetică, incluzând numeroși parametri fiziologici utili pentru speciile de laborator comune și pentru oameni (apendicele R.7.12-1), utilizarea viitoare a metodelor *in silico* (compuționale) și/sau *in vitro* (apendicele R.7.12-2), un exemplu de dezvoltare a unui factor de evaluare utilizând modelarea PBK (apendicele R.7.12-3) și calcule ale procentului de absorbție dermică bazate pe studii *in vivo* pe cobai în combinație cu date *in vitro* și o propunere privind o procedură secvențială de evaluare a riscurilor (apendicele R.7.12-4).

B.6.2.2 Iritare și corodare

Iritația și corodarea se referă la efecte locale asupra pielii, ochilor sau sistemului respirator. Corodarea cauzează leziuni ireversibile țesuturilor, în timp ce iritarea pielii, a ochilor sau a căilor respiratorii este considerată reversibilă și, de obicei, mai puțin gravă.

Cerințele privind informațiile referitoare la iritare/corodare sunt stabilite încă de la intervalul cantitativ cel mai mic (1-10 tone/an). Într-o primă etapă trebuie evaluate toate informațiile disponibile privind oamenii și animalele, clasificarea actuală, pH-ul substanței și studiile privind toxicitatea acută pe cale dermică existente. Substanțele puternic acide sau alcaline, precum și oxidanții puternici, sunt cunoscuți ca fiind iritanți sau corozivi, în funcție de concentrație. Atunci când nu se pot trage concluzii privind iritarea și corodarea din informațiile disponibile pentru substanțele încadrate la intervalul 1-10 tone/an este necesară efectuarea de teste *in vitro*. Pentru următorul interval cantitativ (10-100 de tone/an), studiile *in vivo* privind iritarea pielii și a ochilor reprezintă cerința standard privind informațiile. Cu toate acestea, înainte de propunerea de testare *in vivo*, trebuie analizate normele specifice privind adaptarea, cuprinse în coloana a 2-a din anexa

Partea B: Evaluarea pericolelor

relevantă (VIII) și normele generale privind adaptarea (anexa XI). În prezent nu există niciun test validat pentru iritarea căilor respiratorii. Substanțele care sunt corodante pentru piele in vivo nu trebuie să fie testate pentru ochi. Pentru detalii privind strategia și cerințele privind informațiile, a se vedea secțiunea R.7.2.6.

În unele cazuri, informațiile relevante se obțin din studiile de caz și rapoartele profesionale. Atunci când se evaluează date umane trebuie să se aplice instrucțiunile generale privind evaluarea calității datelor (a se vedea capitolul R.4). În cazul pielii și a ochilor, rezultatele testelor in vivo sunt relevante deoarece mecanismele acestor efecte locale sunt considerate a fi aceleași la animale și la oameni. Au fost descoperite unele diferențe inter-specie în cazul mecanismului iritării căilor respiratorii. O substanță chimică cunoscută sau estimată a fi corodantă pentru piele este automat considerată a fi extrem de iritantă pentru ochi. Datele QSAR-urilor sau ale extrapolărilor/categoriilor pot fi utilizate în conformitate cu principiile stabilite în anexa XI.

Date umane privind iritarea pielii și a căilor respiratorii pot fi disponibile și au constituit baza stabilirii limitelor de expunere profesională (LEP) într-o serie de cazuri. De regulă, testarea suplimentară nu mai este necesară în cazul în care substanța îndeplinește criteriile de clasificare relevante. Instrucțiuni detaliate privind evaluarea și strategiile de testare integrate (ITS) sunt oferite în secțiunea R.7.2

Informațiile privind concentrația exactă care provoacă iritarea sau corodarea nu sunt întotdeauna disponibile. În cazul în care aceste informații lipsesc trebuie să se recurgă la o metodă calitativă în care se obține un răspuns de tipul da/nu în urma aplicării testelor, iar măsurile de gestionare a riscurilor (RMM) vor fi determinate de severitatea efectului (a se vedea Partea E). În cazul substanțelor corodante trebuie să se ia măsuri stricte pentru prevenirea oricărui contact. Ocazional, atunci când semnele clinice ale iritării și corodării au fost înregistrate în studiul dermic/de inhalare cu doză repetată, se poate obține și utiliza un DNEL în vederea caracterizării riscurilor (a se vedea apendicele 9 din R.8).

B.6.2.3 Sensibilizarea pielii și a căilor respiratorii

Sensibilizarea pielii este cauzată de agenți care pot activa sistemul imunitar, ceea ce conduce la un răspuns alergic. În urma expunerilor ulterioare ale pielii se poate declanșa dermatita alergică de contact sau dermatita atopică. După expunere prin inhalare, efectele adverse asupra sănătății includ astm sau alveolită alergică extrinsecă. Hipersensibilitatea respiratorie poate fi cauzată de mecanisme imunologice sau neimunologice.

Cerința privind informațiile referitoare la sensibilizarea pielii (de regulă un test local asupra ganglionilor limfatici) este stabilită pentru un interval cantitativ de 1-10 tone/an. Se va evita testarea in vivo cu substanțe corozive la o concentrație sau doză care cauzează corозиune. Când sunt suficiente pentru clasificare, informațiile disponibile și pH-ul substanței trebuie să fie analizate înainte de testarea in vivo. Nu există cerințe standard privind informațiile pentru sensibilizarea căilor respiratorii. În unele cazuri, datele umane disponibile pot fi suficiente pentru evaluarea pericolelor.

Probele privind toxicitatea locală, inflamația pielii și informațiile disponibile privind iritarea pielii trebuie analizate atunci când se evaluează rezultatele testului local asupra ganglionilor limfatici. S-a constatat o corelare relativ bună a testului local asupra ganglionilor limfatici cu datele umane privind sensibilizarea pielii și, în consecință, acesta poate fi utilizat în scopul evaluării pericolelor.

Atunci când se evaluează potențialul de sensibilizare al unei substanțe pot fi utilizate date umane, cum ar fi studiile clinice de diagnosticare, vizita medicală a lucrătorilor și foile de observație (în literatura medicală). În mod normal, când sunt fiabile și relevante, datele umane vor fi preferate în detrimentul datelor obținute din studii efectuate asupra animalelor. Cu toate acestea, lipsa rezultatelor pozitive la oameni nu anulează neapărat date pozitive și de bună calitate obținute din studii efectuate asupra animalelor.

Partea B: Evaluarea pericolelor

Analiza prin modele (Q)SAR poate fi utilă, din moment ce aceasta se poate baza pe faptul că potențialul de sensibilizare a pielii al unei substanțe chimice este legat de capacitatea acesteia de a reacționa cu proteinele din piele pentru a forma compuși legați covalent și pe recunoașterea acestora de către sistemul imunitar. În majoritatea cazurilor, acest fapt se datorează reactivității electrofilice a substanței. Modelele QSAR pentru sensibilizarea căilor respiratorii nu sunt încă disponibile.

Nu există teste *in vitro* pentru sensibilizarea pielii sau a căilor respiratorii adoptate în mod oficial. Instrucțiuni detaliate privind evaluarea și ITS sunt oferite în secțiunea R.7.3.

Pentru agenți de sensibilizare a pielii, prima abordare trebuie să fie caracterizarea calitativă a riscurilor, bazată pe caracterizarea puterii imunogene (agenți de sensibilizare puternici/extremi și moderați) și definirea măsurilor de gestionare a riscurilor, așa cum este descris în Partea E. DNEL-ul trebuie stabilit (dacă este posibil) astfel încât să aprecieze probabilitatea rămasă/reziduală a riscurilor de a apărea după punerea în aplicare a măsurilor de gestionare a riscurilor. Stabilirea unui DNEL se poate baza pe datele studiului privind testul local asupra ganglionilor limfatici și/sau pe forța probantă a datelor bazată pe date ale testului local asupra ganglionilor și pe date istorice umane.

B.6.2.4 Toxicitate acută

Toxicitatea acută se referă la efecte adverse care apar de la o singură expunere sau de la expunere pe termen scurt. Mecanismele și simptomele relevante variază. Se observă adesea modificări patologice ale organelor și țesuturilor, care pot provoca moartea. Mai multe efecte sistemice pot provoca toxicitate acută, citotoxicitatea bazală și selectivă fiind exemple ale mecanismelor care le stau la bază. Substanțele corozive cauzează toxicitate acută; corodarea este analizată în capitolul privind iritarea/corodarea.

Cerințele privind informațiile referitoare la toxicitatea acută pe cale orală sunt stabilite la intervalul cantitativ 1-10 tone/an. Nu trebuie testate substanțele corozive și acele substanțe deja testate prin inhalare. La următorul interval cantitativ (10-100 de tone/an), cerința standard privind informațiile cuprinde și teste dermice și de inhalare. Cerința este adaptată în funcție de proprietățile fizice ale substanței și calea probabilă de expunere umană.

Date umane privind toxicitatea acută pot fi disponibile, de exemplu, în centrele de informare privind otrăvurile și în foile de observație clinică. Cazurile umane sunt expuneri excepționale și trebuie analizate cu grijă atunci când se aleg măsurile de gestionare a riscurilor. În comparație cu alte efecte, există un număr relativ mic de modele (Q)SAR capabile să prezică toxicitatea acută. Date relevante, existente, privind toxicitatea acută la animale, pot fi obținute din literatura științifică și din baze de date.

În timp ce în prezent nu există teste *in vitro* adoptate în mod oficial, există teste de citotoxicitate în curs de validare, care ar putea înlocui testele de toxicitate acută orală sistemică.

Până la finalul evaluării toxicității acute trebuie analizate natura și reversibilitatea efectelor toxice. În cazul în care la testul limită (în mod normal 2000 mg/kg) nu s-au depistat semne de toxicitate acută, de regulă clasificarea substanței în funcție de toxicitatea acută nu este necesară. Pentru instrucțiuni detaliate, a se vedea secțiunea R.7.4.

Datele privind doza letală medie (LD50) și concentrația letală medie (LC50) pot oferi suficiente informații pentru obținerea unui DNEL. Cu toate acestea, în anumite cazuri, metoda calitativă este mai adecvată datorită faptului că testele nu furnizează informații privind toate aspectele toxicității acute la oameni. Peste 10 tone/an, în cele mai multe cazuri, stabilirea unui DNEL privind toxicitatea acută nu este necesară, având în vedere faptul că DNEL-ul bazat pe toxicitatea la doză repetată este în mod normal suficient pentru garantarea lipsei efectelor adverse.

Atunci când s-a efectuat un test limită și nu s-au observat efecte adverse asupra sănătății, doza limită poate fi considerată descriptorul dozelor la stabilirea DNEL-ului.

Partea B: Evaluarea pericolelor

În cazuri rare, atunci când nu se poate stabili doza toxică acută din cauza limitărilor protocoalelor de testare, pentru substanțe care prezintă o toxicitate acută foarte ridicată/toxicitate în urma unei singure expuneri (și anume, clasificate Tox. acut. 1 și Tox. acut. 2 sau STOT SE 1 conform Regulamentului CLP) se va efectua o caracterizare calitativă a riscurilor de toxicitate acută. În vederea asigurării controlului, pentru aceste substanțe (de exemplu, sisteme închise etc.), se vor aplica măsuri de gestionare a riscurilor foarte stricte. De fapt, măsurile de gestionare a riscurilor trebuie să garanteze faptul că picul concentrațiilor care depășesc DNEL-ul pe termen lung nu va apărea. Trebuie subliniat faptul că, de obicei, rezultatele testelor standard de toxicitate acută permit o evaluare cantitativă a riscurilor.

Atunci când există potențial de expuneri cu pic mare (de exemplu, în momentul eșantionării sau la conectarea/deconectarea vaselor) și dacă a fost identificat un pericol de toxicitate (care să conducă la C&E), trebuie să se stabilească DNEL-ul pentru expuneri cu pic (mai puțin de 15 minute) (a se vedea secțiunea R.8, apendicele 8).

B.6.2.5 Toxicitate la doză repetată

Toxicitatea la doză repetată se referă la efectele toxice generale care apar după dozare zilnică cu o substanță timp de 28 sau 90 de zile, sau mare parte din timpul vieții, în caz de expunere cronică. Efectele examinate în aceste studii pot include modificări de morfologie, fiziologie, creștere sau timp de viață, chimie clinică sau comportament.

La intervalul cantitativ 10-100 de tone/zi sunt stabilite cerințele standard privind informațiile pentru studiul de 28 de zile, iar studiul de 90 de zile este necesar la următorul nivel cantitativ. Cea mai adecvată cale de expunere în testare este calea probabilă de expunere umană.

Înainte de testarea in vivo trebuie analizate, de exemplu, proprietățile fizico-chimice ale substanței, datele existente privind testarea pe animale, datele toxicocinetice, toxicitatea specifică (de exemplu, imunotoxicitatea, neurotoxicitatea), corozivitatea, expunerea umană și SAR-urile. Pentru strategia de testare integrată, a se vedea secțiunea R.7.5.6 și anexa VIII.

Conform ghidurilor de testare, trebuie selecționată doza cea mai ridicată din trei doze, astfel încât aceasta să producă toxicitatea, fără însă să ducă la moarte. Trebuie selecționată o serie de doze descrescătoare, astfel încât să se evidențieze orice relație doză-efect și o doză minimă fără niciun efect advers detectabil (NOAEL).

Merită menționat faptul că studiul de toxicitate reproductivă și cel asupra dezvoltării intrauterine pot furniza informații privind efectele toxicologice generale, generate prin expuneri repetate.

Datele privind studiile cu doză repetată trebuie să permită stabilirea relației doză-efect și efect-prag și, în plus, să servească drept bază pentru ESC și pentru clasificarea substanțelor. Atunci când sunt fiabile și relevante, datele epidemiologice pozitive disponibile sunt preferate în defavoarea datelor obținute din studii efectuate asupra animalelor. În prezent nu este aprobată nicio alternativă in vitro la testarea pe animale, în vederea detectării toxicității după expunere repetată. În prezent, metodele QSAR nu sunt pe deplin validate pentru toxicitate la doză repetată și nu se pot face recomandări ferme privind utilizarea acestora în cadrul unei strategii de testare în acest domeniu. Pentru mai multe detalii, a se vedea secțiunea R.7.5.

În mod normal se pot obține un NOAEL sau un LOAEL din studii privind toxicitatea la doză repetată. De regulă se aplică cel puțin factorii de evaluare intra și inter-specie (a se vedea secțiunea B.7.1). De obicei, în cazul în care nu se observă efecte adverse la efectuarea unui test limită (până la 1000 mg/kg greutate corporală), nu este necesară evaluarea substanței pentru toxicitate la doză repetată.

B.6.2.6 Toxicitate reproductivă și asupra dezvoltării

Toxicitatea reproductivă se referă la efecte precum fertilitate redusă, efecte asupra gonadelor și tulburări de spermatogeneză, acoperind și toxicitatea asupra dezvoltării. Efectele asupra

Partea B: Evaluarea pericolelor

dezvoltării se referă, de exemplu, la retardare de creștere și de dezvoltare, la malformații și la deficite funcționale la copii.

Cerințele privind informațiile sunt stabilite inițial la intervalul cantitativ 10-100 de tone/an, unde este necesar un test de determinare a toxicității reproductive/asupra dezvoltării. La intervalul 100-1000 de tone/an se va efectua studiul privind toxicitatea asupra dezvoltării prenatale. În cazul în care studiul de 28 de zile sau cel de 90 de zile indică efecte adverse asupra organelor sau țesuturilor de reproducere este necesar studiul privind toxicitatea reproductivă pentru două generații

Studiul privind toxicitatea pentru reproducere pentru două generații reprezintă cerința standard privind informațiile la peste 1000 de tone/an. Nu este necesară la niciun interval cantitativ testarea substanțelor cancerigene și a substanțelor mutagene asupra celulelor embrionare, pentru care riscurile sunt controlate. Factorii care pot influența cerințele privind testarea sunt QSAR-urile, proprietățile mutagene și cancerigene, datele disponibile provenite de la persoanele expuse la substanța respectivă și motivele de îngrijorare privind dereglări ale sistemului endocrin.

Studiile epidemiologice efectuate pe populația generală sau pe cohorte profesionale pot furniza informații privind toxicitatea reproductivă. Cu toate că nu testează în mod direct toxicitatea reproductivă, studiile privind toxicitatea la doză repetată pot dezvălui efecte asupra organelor de reproducere la animalele de laborator. Scopul evaluării este distingerea unui *efect specific* asupra reproducerii de un efect advers asupra sistemului de reproducere, care reprezintă o consecință nespecifică a *toxicității generale*, cu toate că, în multe cazuri, datele nu vor permite efectuarea unei distincții exacte.

SAR-ul oferă modalități de evaluare a toxicității reproductive, cum ar fi în cazul în care potențialul de toxicitate poate fi extrapolat sau interpolat pentru o serie sau pentru o categorie analogă. În prezent nu există ghiduri privind teste in vitro cu relevanță pentru toxicitatea reproductivă adoptate în mod oficial. Recent, trei teste au fost declarate ca fiind validate științific de către Centrul european pentru validarea metodelor alternative și rezultatele pozitive ale acestor teste se pot dovedi utile. Pentru mai multe instrucțiuni, a se vedea secțiunea R.7.6.

Atunci când datele disponibile permit acest lucru, trebuie determinată valoarea DNEL pentru efecte asupra fertilității (DNEL_{fertilitate}), precum și pentru toxicitatea asupra dezvoltării (DNEL_{dezvoltare}). De obicei se consideră că toxicitatea reproductivă are mecanisme care stau la baza dozei-prag și, în mod normal, valorile NOAEL și LOAEL ar trebui să fie oferite de datele de testare.

B.6.2.7 Mutagenitate

Riscurile cauzate de substanțele mutagene trebuie controlate în vederea prevenirii modificărilor/alterărilor genetice. Aceste alterări pot conduce la cancer, în cazul în care se produc în celule somatice, sau pot cauza modificări genetice ereditare, în cazul în care se produc în celule embrionare.

Cerințele standard privind informațiile referitoare la mutagenitate încep deja de la cel mai mic nivel cantitativ (studiul in vitro pe bacterii privind mutația genetică). La următorul interval cantitativ, 10-100 de tone/an, sunt necesare informații privind inducerea atât a mutațiilor genetice, cât și a aberațiilor cromozomiale. În cazul în care se depistează un efect mutagen în studiile in vitro sunt necesare informații provenite dintr-un studiu in vivo corespunzător privind genotoxicitatea celulelor somatice. Pot fi disponibile date provenite din (Q)SAR-uri sau din grupări. Cerințele privind informațiile din anexele REACH nu solicită ca aceste tipuri de date să fie obținute, însă ar fi utile în analiza forței probante a datelor. În multe cazuri, acuratețea datelor QSAR va fi suficientă pentru utilitatea acestor date sau va permite fie efectuarea unei testări, fie luarea unei anumite decizii de reglementare, în timp ce în alte cazuri, incertitudinea poate fi inacceptabilă datorită consecințelor grave ale unei posibile erori. Datele umane vor fi disponibile doar ocazional.

Atunci când se evaluează datele de testare, trebuie să se analizeze activarea metabolică și proprietățile fizico-chimice ale substanței testate. Datele toxicocinetice sunt importante atunci când se analizează dacă compusul testat a atins de fapt organul țintă. De obicei, experimentul in vivo si

Partea B: Evaluarea pericolelor

datele obținute utilizând liniile de celule mamifere sunt considerate a fi mai relevante. Se consideră că tipurile de teste-indicator, precum legarea ADN și testele de schimbare a cromatidelor surori (SCE) au o relevanță mai mică. Substanțele care sunt mutagene în celulele somatice in vivo și pot ajunge în celulele embrionare sunt evaluate ca și cum ar putea cauza mutații genetice ereditare și, în consecință, sunt clasificate drept mutageni categoria 2. Pentru instrucțiuni detaliate, a se vedea secțiunea R.7.7.1.

De obicei DNEL nu se poate obține din datele disponibile. În consecință, se impune metoda calitativă acolo unde trebuie luate măsuri stricte în vederea prevenirii oricărei expunerii umane la o substanță mutagenă. Evaluarea calitativă și categoriile aferente de gestionare a riscurilor sunt explicate în Partea E.

B.6.2.8 Cancerigenitate

Substanțele cancerigene pot mări incidența tumorilor la populația expusă. Cancerigenitatea poate implica atât mutații cât și evenimente negenetice. În timp ce, în multe cazuri, mecanismul care stă la bază este apariția unei modificări genetice, există alte mecanisme negenotoxice, precum proliferarea celulară susținută și comunicarea intercelulară alterată. Cancerigenitatea genotoxică diferă de multe alte tipuri de toxicitate prin faptul că efectul este întârziat. În cazul în care sunt implicate mecanisme genotoxice se consideră că efectul nu are niciun prag.

Cerințele standard privind informațiile referitoare la cancerigenitate sunt stabilite doar la cel mai mare nivel cantitativ (peste 1000 de tone/an). Cu toate acestea, chiar și la nivelul respectiv, necesitatea testării în vederea stabilirii cancerigenității va ține cont, de exemplu, de o utilizare dispersivă larg răspândită sau de o expunere frecventă/pe termen lung și de clasificarea substanței drept mutagen categoria 3 sau de capacitatea substanței de a induce hiperplazia și/sau leziuni pre-neoplazice în timpul studiilor cu doză repetată.

Având în vedere faptul că mutagenii categoriilor 1A și 1B sunt cancerigeni probabili și că se presupune că riscul este gestionat în consecință, în mod obișnuit nu este necesară testarea acestora.

Scopul unei ITS a mutagenității este de a trage un „semnal de alarmă timpuriu” privind riscul cancerigen. Există probe semnificative din punct de vedere cantitativ privind o corelare pozitivă între caracterul mutagen al substanțelor in vivo și cancerigenitatea acestora în studiile pe termen lung pe animale. Mai mult, hiperplazia și leziunile pre-neoplazice observate în studiile de toxicitate cu doză repetată pot contribui la forța probantă a datelor, în vederea stabilirii potențialului cancerigen.

Datele QSAR sau datele obținute prin extrapolare/dispunere pe categorii pot fi disponibile sau pot fi obținute. Aceste tipuri de date ar fi utile, având în vedere faptul că alertele structurale de cancerigenitate sunt bine caracterizate și sunt disponibile surse deschise de informații (de exemplu, QSAR-uri gata făcute, a se vedea secțiunea R.7.7.8) privind anumite grupuri de substanțe.

Metoda forței probante a datelor este importantă în momentul în care se evaluează potențialul cancerigen.

În momentul în care sunt disponibile teste biologice de cancerigenitate sau date epidemiologice umane fiabile, acestea ar fi cele mai relevante informații în cadrul evaluării. Însă, de cele mai multe ori, aceste informații nu sunt disponibile. Este important ca, în evaluare, să se specifice modul de acțiune care stă la bază (prag sau nu), din moment ce acesta influențează stabilirea nivelului calculat cu efect minim (DMEL) și a măsurilor de gestionare a riscurilor.

În scopuri de reglementare, de obicei, se acceptă ca o substanță cu suficiente probe de genotoxicitate să fie abordată ca și cum este o substanță cancerigenă. Substanțele cu unele probe, însă insuficiente, privind cancerigenitatea trebuie evaluate de la caz la caz. Testele biologice și studiile pe termen scurt și mediu pe rozătoare transgenice trebuie să fie analizate atunci când sunt disponibile, și ar putea fi chiar propuse în locul testelor biologice convenționale pe

Partea B: Evaluarea pericolelor

rozătoare. Evaluarea cancerigenității la un interval cantitativ mai mic de 1000 de tone/an este bazată, de exemplu, pe datele privind mutagenitatea, pe studiile de toxicitate la doză repetată și pe QSAR/categorii (a se vedea secțiunea R.7.7.8).

Pentru o substanță cancerigenă fără prag, folosind datele adecvate privind dezvoltarea cancerului la animale, se aplică metoda nivelului calculat cu efect minim (DMEL). Această metodă implică utilizarea unui factor de evaluare larg, dependent de efect, cum ar fi 10 000, în vederea asigurării faptului că expunerea cauzează un risc minim. Descriptorul specific al dozelor BMDL10 este împărțit la acel factor de evaluare (FE). Acesta și alte metode „linearizate” sunt descrise în secțiunea R.8.5.2. Atunci când nu se poate stabili un DMEL trebuie să se apeleze la o metodă calitativă în evaluare; nivelurile cele mai stricte ale metodelor de gestionare a riscurilor ar fi necesare în vederea controlării riscurilor prezentate de substanțele cancerigene (a se vedea Partea E).

B.6.3 Efecte asupra mediului

B.6.3.1 Toxicitate acvatică

Toxicitatea acvatică se referă la proprietatea intrinsecă a unei substanțe de a fi dăunătoare unui organism acvatic, în urma expunerii pe termen scurt și/sau lung la substanța respectivă.

Expunerea la substanțe prin intermediul apei este considerată a fi calea predominantă, însă organismele acvatice pot fi, de asemenea, expuse prin intermediul hranei (de exemplu, la substanțe lipofile). Se face distincția între efectele pe termen scurt (așa-zise acute) și efectele pe termen lung (cronice):

Toxicitate acută: Toxicitate pentru organismele acvatice expuse la substanțe într-un interval de timp care variază de la ore la câteva zile (relativ puțin în comparație cu durata ciclului de viață al organismelor). Efectele se exprimă de regulă ca concentrația letală medie sau cea efectivă (L/CE_{50}), care este concentrația de testare la care 50 % din organisme sunt afectate, sau la care se măsoară 50 % din efect pentru un efect definit în mod specific (de exemplu, efectele ratei de creștere asupra algelor).

Toxicitate cronică: Toxicitate pentru organismele acvatice expuse la substanțe pentru o perioadă de timp îndelungată. Durata expunerii (test) poate varia mult în funcție de specia utilizată, însă aceasta este în general relativ lungă în comparație cu durata ciclului de viață al organismului. De regulă, astfel de efecte cronice includ o serie de efecte precum supraviețuirea, creșterea și reproducerea. Parametrul cel mai frecvent utilizat este cea mai mare concentrație testată la care nu s-a observat niciun efect ($NOEC^3$), care poate fi adesea înlocuit cu o CE_{10} care se poate estima pe baza relației dintre concentrație și efect.

Informații suplimentare privind detaliile și determinarea unor astfel de valori pot fi găsite în secțiunea R.7.8.4.1.

Informațiile minime care trebuie să fie disponibile includ date privind toxicitatea pe termen scurt la nevertebrate și date privind inhibarea creșterii la plantele acvatice, la intervalul cantitativ cel mai mic (1-10 tone/an), și date privind toxicitatea pe termen scurt la pești, la următorul interval cantitativ (10-100 de tone/an). În funcție de rezultatul ESC, la intervale cantitative mai mari trebuie să se analizeze datele privind efectele pe termen lung la nevertebrate și la pești.

Cu toate că clasificarea se bazează pe informațiile disponibile, o comparație completă cu criteriile ar necesita informații privind toxicitatea acvatică acută pentru pești, pentru *Daphnia* și pentru alge.

³ Definiția științifică oficială a NOEC (concentrație la care nu se observă niciun efect) reprezintă „concentrația imediat sub valoarea LOEC care, în comparație cu grupul de control, nu are niciun efect semnificativ statistic” (OCDE 211, 1998b)

Partea B: Evaluarea pericolelor

Lipsa efectelor pe termen lung la 1 mg/L poate fi utilizată pentru declasificarea unei substanțe. Informații suplimentare vor fi disponibile în Ghidul privind clasificarea și etichetarea.

Instrucțiuni suplimentare privind modul de efectuare a unei evaluări PBT se pot găsi în Partea C.

Toate datele disponibile privind toxicitatea acvatică trebuie să fie evaluate în cadrul evaluării pericolelor și, în cazul în care sunt adecvate, trebuie să fie utilizate în vederea determinării unei concentrații totale predictibile fără efect (PNEC) pentru compartimentul acvatic. Setul minim de date necesare este format din datele pe termen scurt sau cele pe termen lung, pentru toate cele trei niveluri trofice. Informații suplimentare se pot dovedi utile, în funcție de rezultatul unei caracterizări a unui risc posibil.

Secțiunea R.7.8.4.1 oferă informații detaliate privind interpretarea datelor existente, incluzând instrucțiuni privind utilizarea datelor care nu implică testarea și a datelor de testare, speciile recomandate, efectele relevante și fiabilitatea datelor. Informații privind modul de abordare a substanțelor dificile se pot găsi, de asemenea, în secțiunea R.7.8.4. Apendicele R.7.8.-1 oferă informații suplimentare privind proprietățile substanțelor, sistemele de teste și alți factori care influențează evaluarea testelor acvatice.

Secțiunea R.7.8.5 oferă instrucțiuni privind evaluarea toxicității substanței în cazurile în care cantitatea totală de informații disponibile este corespunzătoare pentru luarea de decizii de reglementare și în cazurile în care există deficite de informații care trebuie acoperite.

În secțiunea R.7.8.5.4 sunt oferite considerații specifice privind modalitatea în care se trag concluzii generale pentru diferitele efecte de reglementare privind toxicitatea acvatică, și anume clasificarea și etichetarea, evaluarea PBT și ESC. Secțiunea R.7.8.5.3 include o ITS a toxicității acvatice.

B.6.3.2 Toxicitatea sedimentelor

Prin sorbția (fixarea) agenților de contaminare în pulberi în suspensie, sedimentele se pot comporta ca un absorbant pentru substanțele chimice, și prin resuspensie, ca o sursă de substanțe chimice față de vietățile care se hrănesc cu particule, sau pot ajunge înapoi în faza apoasă prin desorbție. Datorită acestui proces, sedimentele diminuează efectele contaminării apei de suprafață, însă pot prelungi expunerea în timp și, astfel, pot constitui un pericol pentru comunitățile acvatice (atât pelagice, cât și bentonice), ceea ce nu este direct predictibil din concentrațiile în coloana de apă. În consecință, substanțele care sunt potențial capabile să se depună sau să fie adsorbite în sedimente într-o măsură semnificativă, trebuie evaluate în vederea stabilirii toxicității pentru organismele care trăiesc în sedimente (bentonice).

Datorită expunerii în general îndelungate a organismelor bentonice la substanțele care se depun în sedimente, testele pe termen lung cu efecte subletale precum reproducerea, creșterea sau evoluția sunt cele mai relevante.

Pentru toxicitate ca efect asupra organismelor care trăiesc în sedimente nu există cerințe standard privind datele la nivelurile de producție sau import de până la 1000 de tone/an (anexele VII, VIII și IX). Cu toate acestea, necesitatea datelor (de testare) poate apărea la niveluri cantitative mai mici de 1000 de tone/an pentru substanțe cu $\log K_{ow} > 3$ sau cu alte proprietăți care sugerează probabilitatea adsorbției în sediment.

La niveluri cantitative ≥ 1000 de tone/an, solicitantul va propune testarea toxicității pe termen lung, în cazul în care rezultatele ESC indică necesitatea efectuării unor investigații suplimentare privind efectele substanței și/sau ale produșilor de degradare ai acesteia asupra organismelor care trăiesc în sedimente. Alegerea testului (testelor) adecvat (adecvate) depinde de rezultatul ESC.

Secțiunea R.7.8.10.1 oferă informații detaliate privind interpretarea datelor existente, incluzând instrucțiuni privind utilizarea datelor care nu implică testarea și a datelor de testare. De asemenea, sunt disponibile informații privind organismele preferate, efectele relevante, căile de expunere,

Partea B: Evaluarea pericolelor

compoziția sedimentului, metodele de fixare, modalitatea de hrănire, durata de expunere, calitatea apei, sistemul și forma de testare.

B.6.3.3 Toxicitate pentru microorganismele din stațiile de epurare a apelor uzate

Toxicitatea pentru microorganismele din stațiile de epurare a apelor uzate (STP) trebuie evaluată în scopul protejării biodegradării și a funcțiilor de eliminare a nutrienților, și a performanței procesului stațiilor de epurare a apelor uzate municipale și industriale în general.

Informațiile privind inhibarea respirației în nămol activ sunt necesare la volume de 10 tone/an sau mai mult. Inhibarea respirației reprezintă unul dintre numeroasele efecte posibile asupra microbilor, însă este cel mai acceptat indicator al activității combinate a microorganismelor din nămol. În cazul în care există indicatori care arată faptul că substanța poate fi toxică pentru bacteriile nitrifiante, trebuie obținute date privind inhibarea nitrificării.

Toxicitatea pentru microorganismele din stațiile de epurare a apelor uzate nu este utilizată pentru clasificarea pericolelor asupra mediului și pentru evaluarea PBT/vPvB. Datele vor fi relevante doar pentru ESC-urile în care este necesară determinarea unui PNEC_{microorganisme} (denumit aici PNEC_{stp}) utilizat ca măsură de toxicitate pentru calcularea riscului pentru stațiile de epurare a apelor uzate.

În lipsa QSAR-urilor specifice pentru determinarea toxicității STP se vor utiliza cu precădere date privind inhibarea microbiană obținute experimental la determinarea unui PNEC_{stp}. Datele disponibile privind toxicitatea microbiană trebuie să fie evaluate și, dacă sunt adecvate, vor fi utilizate la determinarea unei concentrații predictibile fără efect (PNEC_{stp}).

Principalul obiectiv al unei strategii de testare integrate este să garanteze faptul că toate informațiile disponibile, relevante privind expunerea și efectele pot fi utilizate într-o manieră integrată înainte de inițierea oricărei noi testări. Strategia de testare integrată permite corectarea datelor nefavorabile obținute la nivelul de determinare, prin testare secvențială de nivel superior. Schema propusă poate fi urmărită pentru stațiile de epurare a apelor uzate industriale și/sau domestice (și anume municipale), în funcție de modalitatea de eliberare a substanței chimice.

B.6.3.4 Degradare/biodegradare

Degradarea reprezintă pierderea sau transformarea unei substanțe chimice în mediu datorită proceselor abiotice și biotice. Degradarea abiotică sau nebiologică poate surveni în urma proceselor fizico-chimice, precum hidroliza, oxidarea și fotoliza. Biodegradarea se poate declanșa în prezența oxigenului (biodegradare aerobă) sau în absența oxigenului (biodegradare anaerobă). Trebuie analizată posibilitatea ca substanța evaluată să fie degradabilă cu obținere de produși de degradare stabili și/sau toxici. În cazul în care poate apărea o asemenea degradare, evaluarea trebuie să analizeze proprietățile (inclusiv efectele toxice și potențialul bioacumulării) produșilor care pot apărea.

Informațiile minime care trebuie să fie disponibile deja de la intervalul cantitativ 1-10 tone/an sunt informațiile privind biodegradabilitatea imediată (a substanțelor organice). La următorul interval cantitativ (10-100 de tone/an) trebuie să fie disponibile și informațiile privind hidroliza. La niveluri cantitative mai mari trebuie analizate informații suplimentare privind degradarea în diverse compartimente de mediu, în funcție de rezultatul ESC.

Informațiile privind degradabilitatea substanțelor chimice pot fi utilizate în vederea evaluării pericolelor (de exemplu, pentru clasificare și etichetare), a evaluării riscurilor (pentru evaluarea securității chimice) și a evaluărilor persistenței (pentru evaluarea PBT/vPvB).

De regulă, evaluarea degradării și a persistenței se bazează pe date obținute din teste standardizate pentru biodegradabilitate și hidroliză. Pot fi, de asemenea, analizate predicțiile din modelele de biodegradare QSAR. Rezultatele testelor de simulare a biodegradării în apă, în sediment acvatic și în sol sunt considerate date secvențiale de nivel superior, care pot fi, de

Partea B: Evaluarea pericolelor

asemenea, utilizate în aceste scopuri. Alte tipuri de date de testare care pot fi luate în calcul la o evaluare a pericolului sau a riscului potențial asupra mediului includ datele de simulare ale stațiilor de epurare a apelor uzate, biodegradabilitatea inerentă, biodegradabilitatea anaerobă, biodegradabilitatea în apă de mare și transformarea abiotică. Pentru a determina care date secvențiale de nivel superior sau care date de simulare a degradării sunt necesare, trebuie analizat comportamentul de partiție a substanței chimice și modalitatea sa de eliberare sau de emisie. (a se vedea secțiunea R.7.9)

B.6.3.5 Bioconcentrare și bioacumulare acvatică

Bioconcentrarea reprezintă acumularea unei substanțe dizolvate în apă de către un organism acvatic. *Factorul de bioconcentrare* (BCF [L/kg]) reprezintă raportul dintre concentrația unei substanțe într-un organism și concentrația în apă, la echilibru. Acesta se poate obține în două moduri, static sau dinamic (secțiunea R.7.10.1.1). În scopuri de reglementare, BCF-ul static și cel dinamic (cinetic) de validitate egală sunt interschimbabili.

Acumularea reprezintă un termen general care desemnează rezultatul net al absorbției (intrare), distribuției, metabolismului și excreției (ADME) unei substanțe în organism. Aceste procese sunt detaliate în Ghidul privind toxicocinetica mamiferelor (secțiunea R.7.12). *Bioacumularea* se referă la absorbție din toate sursele mediului, inclusiv din apă, hrană și sediment. *Factorul de bioacumulare* (BAF) poate fi exprimat ca raportul la echilibru dintre concentrația substanței într-un organism și concentrația în apă sau sediment. Acești factori pot fi utilizați în vederea estimării concentrației unei substanțe chimice într-un organism care trăiește în apă contaminată sau în sediment contaminat.

Bioamplificarea se referă la acumulare prin lanț alimentar. Aceasta se poate defini ca o creștere a concentrației interne (normalizate din punct de vedere al grăsimii) a unei substanțe în organisme aflate la niveluri trofice consecutive într-un lanț alimentar. Potențialul de bioamplificare poate fi exprimat fie ca un factor de bioamplificare (BMF), fie ca un factor de amplificare trofică (TMF).

La un nivel cantitativ ≥ 100 de tone/an, trebuie analizată efectuarea unui studiu de bioacumulare într-un organism acvatic (preferabil pește).

Potențialul de bioacumulare trebuie analizat în raport cu efectele pe termen lung și cu clasificarea pericolelor asupra mediului. În cazul în care nu este disponibil niciun BCF pentru pești fiabil, măsurat, pentru majoritatea substanțelor organice neionizate clasificarea se poate baza inițial pe $\log K_{ow}$.

Potențialul de bioacumulare („B”) face parte din evaluarea PBT/vPvB. În mod obișnuit, datele BCF fiabile, măsurate pentru pești sau pentru un nevertebrat, sunt necesare pentru concluziile finale privind B în PBT sau în vPvB. Se poate efectua o evaluare de screening folosind criteriile de depistare bazate pe $\log Kow$ pentru acele substanțe organice de la care se așteaptă să se acumuleze prin difuzie pasivă.

În ESC, valorile BCF și BMF pentru pești sunt utilizate în vederea evaluării otrăvirii secundare la animalele sălbatice, precum și în cazul expunerii oamenilor, prin alimentație. Un BMF pentru păsări și mamifere poate fi de asemenea relevant pentru scenariile marine. Un BCF la nevertebrate poate fi utilizat în vederea imaginării unui lanț alimentar bazat pe consumul viermilor sau a crustaceelor din sedimente.

În cazul în care $\log K_{ow}$ (relevant doar în cazul substanțelor organice neionizate) nu este un bun indicator al potențialului de acumulare (a se vedea secțiunea R.7.10.6), se impune urmărirea strategiei de testare integrată și poate fi necesară efectuarea unui test *in vivo*. În cazul în care nu este disponibil niciun BCF pentru pești, se pot utiliza BCF-uri fiabile, determinate pentru alte specii decât peștii.

Pentru prima evaluare secvențială a riscurilor se poate utiliza un BCF predictibil. Dacă raportul PEC/PNEC bazat pe cea mai rea valoare BCF sau pe valorile BMF implicite indică riscuri potențiale la oricare nivel trofic, BCF/BMF se poate corecta, dacă este necesar. Pentru evaluarea

Partea B: Evaluarea pericolelor

de către experți a datelor disponibile și pentru a decide asupra necesității testării suplimentare (secțiunea R.7.10.5) se poate utiliza o procedură a *forței probante a datelor*.

B.6.3.6 Bioacumulare terestră

Bioacumularea din sol pentru speciile terestre se exprimă prin factorul de acumulare a biotei în sol (BSAF), asemănător cu factorul de acumulare a biotei în sediment pentru organisme bentonice. Altfel, concentrația din organism poate fi corelată cu concentrația în apa interstițială din sol, calculând un BCF [L/kg]. Acești factori pot fi utilizați în vederea estimării concentrației unei substanțe chimice într-un organism care trăiește în sol contaminat.

REACH nu solicită informații privind bioacumularea terestră, însă, în funcție de rezultatul ESC, efectuarea unui asemenea studiu poate fi utilă.

În cazul în care o substanță este un compus organic neionizabil, metodele de estimare bazate pe K_{ow} pot fi utilizate pentru a genera informațiile BCF terestre necesare. Dacă valoarea BCF predictibilă sugerează un risc, informațiile privind bioacumularea trebuie să fie corectate. În general, în cazul în care ESC identifică necesitatea informațiilor suplimentare privind bioacumularea terestră, vor fi necesare date de testare doar la intervalul cantitativ de 1000 de tone/an. Monitorizarea pe teren poate furniza informații suplimentare privind riscul de bioacumulare. (a se vedea secțiunea R.7.10.12)

B.6.3.7 Toxicitate pe termen lung pentru păsări

Studiile de toxicitate aviară pot măsura efectele subletale și letale ale expunerii orale pe termen scurt, efectele subletale sau letale ale expunerii pe termen mediu prin alimentație (până la câteva zile) sau efectele letale și asupra reproducerii ale expunerii pe termen lung (până la 20 de săptămâni) prin alimentație. Cu toate acestea, datorită unei slabe corelări dintre efectele pe termen scurt și cele pe termen lung, doar studiile pe termen lung sunt considerate adecvate pentru scopurile ESC.

Scopul unui test de toxicitate aviară este acela de a furniza date care pot fi utilizate la evaluarea otrăvirii secundare, în cazul în care ESC demonstrează necesitatea unui asemenea studiu (cu precădere relevant pentru substanțe cu potențial de a bioacumula și cu toxicitate mare pentru mamifere).

Se consideră că datele obținute de la specii utilizate în metode de testare standard sunt reprezentative pentru toate speciile. Se preferă studiile privind regimul alimentar, din moment ce acestea sunt cele mai relevante pentru calea de expunere investigată. (a se vedea secțiunea R.7.10.18)

B.6.3.8 Toxicitate terestră

Datorită complexității și diversității mediului terestru, se poate realiza o evaluare complexă a efectelor pentru întregul compartiment doar printr-un set de efecte de evaluare care să acopere (i) diferitele căi prin care organismele terestre pot fi expuse la substanțe (și anume aerul, hrana, apa interstițială, solul vrac) și (ii) cele mai relevante grupe taxonomice și funcționale ale organismelor terestre (microorganisme, plante, nevertebrate, vertebrate) potențial afectate.

Domeniul de aplicare al evaluării efectelor terestre în conformitate cu Regulamentul REACH adoptat este restricționat la organismele din sol într-un sens restrâns, și anume la organisme nevertebrate care trăiesc mare parte din viață în sol și sunt expuse la substanțe prin intermediul solului, respectând practica anterioară din domeniul evaluării riscurilor asupra mediului a substanțelor noi și a celor deja existente în UE.

Pentru substanțele ≥ 100 de tone/an, trebuie analizate informațiile privind toxicitatea pe termen scurt pentru organismele din sol, cu excepția cazului în care expunerea directă sau indirectă este

Partea B: Evaluarea pericolelor

puțin probabilă. În funcție de rezultatul ESC, trebuie analizate informațiile privind toxicitatea pe termen lung pentru substanțele ≥ 1000 de tone/an.

Nu se utilizează informațiile privind toxicitatea pentru organismele terestre nici pentru clasificare și etichetare, nici pentru evaluarea PBT. Atunci când este probabilă expunerea relevantă a mediului terestru, acest compartiment va fi analizat în cadrul ESC.

Atunci când se evaluează expunerea terestră și toxicitatea ulterioară pentru organismele din sol, sunt relevante diferite tipuri de informații. Informațiile utile includ proprietățile chimice și fizice ale substanțelor și ale sistemelor de testare, precum și datele de testare (*in vitro* și *in vivo*) disponibile și rezultatele obținute în urma aplicării metodelor care nu implică testarea, precum metoda partiției la echilibru. (a se vedea secțiunea R.7.11)

B.7 DETERMINAREA CONCENTRAȚIILOR PRAG ȘI A CONCENTRAȚIILOR FĂRĂ PRAG ALE EFECTELOR

B.7.1 Caracterizarea relației dintre doză/concentrație și răspuns pentru sănătatea umană

B.7.1.1 Obiectiv și aspecte-cheie

În conformitate cu REACH, producătorii, importatorii și utilizatorii din aval trebuie să garanteze faptul că produc, introduc pe piață sau utilizează substanțe astfel încât acestea să nu aibă efecte adverse asupra sănătății umane. Pentru a evalua acest aspect trebuie să se facă o comparație între expunerea estimată și potențialul apariției efectelor adverse. Prezentul capitol va oferi o scurtă vedere de ansamblu asupra modului de caracterizare a potențialului apariției efectelor adverse, și anume „puterea imunogenă” a substanței, ca factor ce ajută la caracterizarea riscurilor (Partea E). Scopul secțiunii este de a oferi cititorului neavizat câteva explicații privind procesul și conceptele. O descriere mai detaliată este prezentată în capitolul R.8. Se recunoaște faptul că este nevoie de experiență și expertiză toxicologică temeinică pentru a putea înțelege instrucțiunile detaliate și pentru a efectua o evaluare a securității.

Pentru a efectua o evaluare complexă a pericolelor și a securității, sunt necesare informații referitoare la evoluția substanței în corp (toxicocinetica, și anume absorbția, distribuția, metabolismul și excreția) și la următoarele efecte asupra sănătății umane; toxicitatea acută, iritația și corozivitatea, sensibilizarea, toxicitatea la doză repetată, mutagenitatea, cancerigenitatea și toxicitatea reproductivă, precum și oricare alte informații privind toxicitatea substanței. Trebuie notat faptul că, în conformitate cu REACH, cerințele standard pentru aceste efecte depind de nivelul cantitativ. Cu toate acestea, înainte de a începe testarea în vederea generării acestor date, toate informațiile disponibile trebuie să fie mai întâi colectate și evaluate, inclusiv date umane colectate și raportate corespunzător (a se vedea capitolele R.3. și R.4). Evaluarea acestor informații privind pericolele trebuie să urmărească să identifice valoarea NOAEL (sau a unui alt descriptor al dozelor) pentru efectele cele mai importante asupra sănătății și incertitudinile din jurul NOAEL. Ulterior se determină un DNEL (nivel calculat fără efect) împărțind NOAEL la factorii de evaluare care reprezintă incertitudinile (de exemplu, în privința extrapolării între specii și printre oameni). Valoarea DNEL reprezintă un nivel de expunere peste care oamenii nu ar trebui să fie expuși. În acele cazuri în care nu se poate determina DNEL, REACH solicită efectuarea unei evaluări calitative. Cu toate acestea, pentru efectele cu o concentrație fără prag (de exemplu, cancerigenitatea fără nivel prag), în cazul în care datele permit acest lucru, poate fi utilă dezvoltarea unei valori (semi)cantitative de referință (DMEL=nivel calculat cu efect minim) (a se vedea mai jos). [Figura B-7-1](#) ilustrează diferitele etape ale procedurii DNEL cantitative.

Partea B: Evaluarea pericolelor

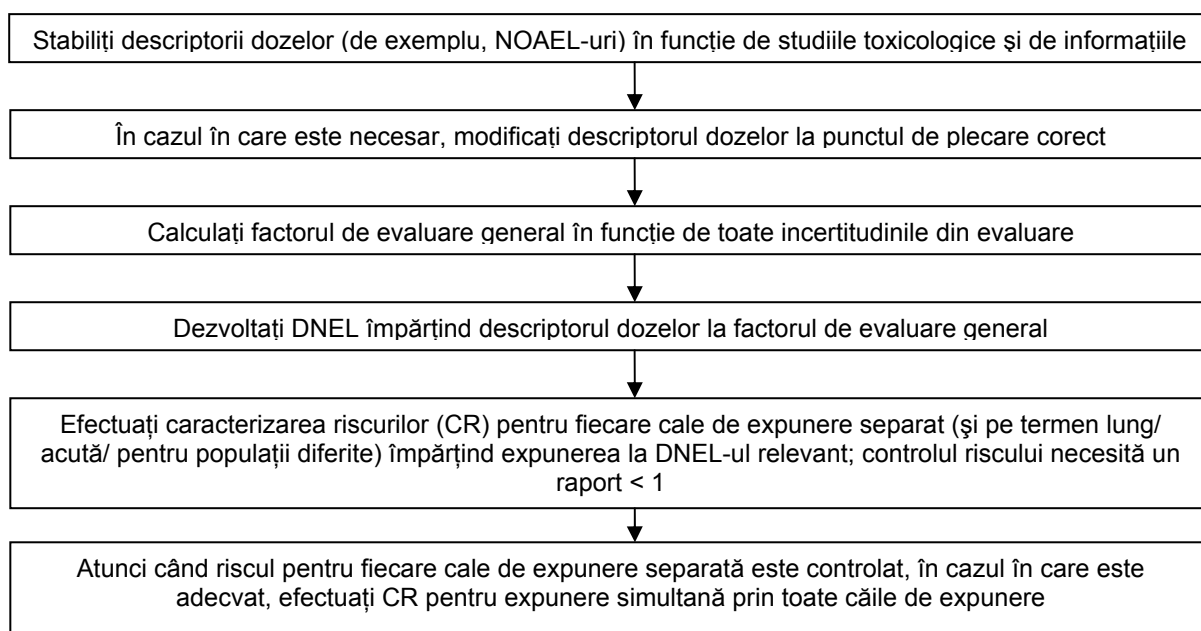


Figura B-7-1: Ilustrarea diferitelor etape ale evaluării cantitative a riscurilor asupra sănătății umane pentru efecte prag

NB: Figura de față se referă doar la o caracterizare cantitativă a riscurilor. Mai jos, precum și în Partea E, se descrie când și cum aceasta va fi însoțită de o caracterizare calitativă a riscurilor.

Concluzii privind clasificarea și etichetarea substanței, în legătură cu necesitatea evaluării expunerii și a caracterizării riscurilor (CR)

Unul dintre obiectivele evaluării pericolelor privind sănătatea umană este clasificarea și etichetarea substanței conform Regulamentului CLP. Din evaluările pericolelor în funcție de fiecare efect asupra sănătății umane expuse mai sus, se poate decide dacă substanța îndeplinește criteriile pentru oricare dintre categoriile sau clasele de pericol prevăzute la articolul 14 alineatul (4) din Regulamentul REACH, astfel cum a fost modificat începând cu 1 decembrie 2010 prin articolul 58 alineatul (1) din Regulamentul CLP, și anume:

- clasele de pericol 2.1-2.4, 2.6 și 2.7, 2.8 tipurile A și B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 categoriile 1 și 2, 2.14 categoriile 1 și 2, 2.15 tipurile A-F;
- clasele de pericol 3.1-3.6, 3.7 efecte adverse asupra funcției sexuale și fertilității sau asupra dezvoltării, 3.8 alte efecte decât efectele narcotice, 3.9 și 3.10;
- clasa de pericol 4.1;
- clasa de pericol 5.1.

(Numai) aceste clase și categorii vor fi descrise pe viitor drept „clase sau categorii de pericol prevăzute la articolul 14 alineatul (4)” (proprietățile PBT și vPvB fiind excluse în mod specific).

În cazul în care substanța este clasificată, sunt necesare o evaluare a expunerii și o caracterizare a riscurilor, în vederea asigurării faptului că riscurile asociate cu valorile expunerii estimate (pentru toate scenariile de expunere existente ale substanței de produs, utilizatori identificați și etape de cicluri de viață rezultate din acestea) sunt controlate. Acolo unde este posibil, trebuie determinat DNEL, ceea ce este valabil și în cazul substanțelor neclasificate.

Partea B: Evaluarea pericolelor

B.7.1.2 Cerințe legislative privind stabilirea DNEL-urilor

B.7.1.2.1 Determinarea DNEL

Acolo unde este posibil, DNEL-urile vor fi determinate pentru toate substanțele supuse înregistrării care sunt produse/importate/utilizate în cantități de cel puțin 10 tone pe an, ca parte a evaluării securității chimice (ESC). DNEL-urile trebuie să fie documentate în raportul de securitate chimică (RSC). În cazul în care sunt necesare o evaluare a expunerii și o caracterizare a riscurilor, DNEL-ul:

- va fi utilizat în partea privind caracterizarea riscurilor din ESC, și
- va fi comunicat ca parte din fișa cu date de securitate (FDS).

În ceea ce privește determinarea DNEL(-urilor), REACH specifică, inter alia, că se poate să fie necesară identificarea diferitelor DNEL-uri pentru fiecare populație umană relevantă (de exemplu, consumatori și oameni expuși direct prin intermediul mediului) și posibil pentru anumite subpopulații vulnerabile (de exemplu, copii, gravide) și pentru diferite căi de expunere (orală, dermică, prin inhalare) și pentru diferite durate de expunere. Atunci când se stabilește DNEL-ul, se vor lua în calcul incertitudinile din evaluare (de exemplu, diferențele dintre specii, diferențele de sensibilitate la oameni și calitatea bazei de date). DNEL-ul poate fi considerat ca fiind un nivel „total” fără efect pentru o anumită expunere (cale, durată, frecvență), responsabil pentru incertitudinile/variabilitatea acestor date și pentru populația umană expusă.

În ceea ce privește expunerea la locul de muncă, s-ar putea să existe deja limite de expunere profesională (LEP). În anumite circumstanțe, LEP-urile și/sau informațiile de bază utilizate în vederea stabilirii LEP-urilor pot fi utilizate pentru a determina DNEL-uri. Informații suplimentare sunt oferite în appendicele R.8-13.

În principiu, comparația expunere/DNEL pentru fiecare scenariu de expunere reprezintă un instrument simplu pentru CR, în special pentru utilizatorii din aval care nu au la dispoziție datele privind pericolele. Riscurile pentru oameni pot fi considerate ca fiind controlate corespunzător pentru orice scenariu de expunere, în cazul în care nivelurile de expunere nu depășesc DNEL-ul corespunzător.

B.7.1.2.2 Cazul în care nu se poate determina niciun DNEL

Se poate să nu fie întotdeauna posibilă determinarea unui (unor) DNEL (DNEL-uri) pentru un efect. Cele mai evidente cazuri sunt acelea în care datele de testare lipsesc fie din cauză că nu este necesară testarea în funcție de argumentele privind expunerea (a se vedea capitolul R.5 pentru detalii), fie pentru că testarea nu a fost posibilă din punct de vedere tehnic, ca o consecință a proprietăților substanței.

Mai important, aceasta se poate aplica și atunci când

- o substanță își manifestă efectele printr-un mod de acțiune fără valoare prag (de exemplu, mutagenii și cancerigenii genotoxici). În acel caz se presupune, ca și prezumție implicită, că inclusiv la niveluri de expunere foarte mici nu pot fi excluse riscurile reziduale. În consecință, nu se poate stabili o doză fără efecte potențiale,
- o substanță își manifestă efectul printr-un mod de acțiune cu valoare prag, însă datele disponibile nu permit o identificare fiabilă a pragului (de exemplu, sensibilizare și iritație).

În cazul în care nu se poate determina un DNEL, REACH solicită „efectuarea unei evaluări calitative a probabilității ca efectele să fie evitate atunci când se pune în aplicare scenariul de expunere”, în partea ESC privind caracterizarea riscurilor.

În **metoda calitativă** se pune accent pe evaluarea caracterului adecvat al controlului expunerii la populația umană care prezintă interes utilizând alte informații decât un DNEL, în vederea descrierii

Partea B: Evaluarea pericolelor

calitative a puterii imunogene a efectului asupra sănătății, care este mai apoi utilizat în vederea dezvoltării de scenarii de expunere însoțite de măsuri de gestionare a riscurilor și de condiții tehnice pentru controlul expunerilor și a riscurilor implicate.

Ar putea fi util ca efectul care nu are o valoare prag (de exemplu, substanțele cancerigene fără prag) să includă în această evaluare calitativă un element **semicantitativ** pentru a evalua probabilitatea evitării efectelor. În asemenea cazuri, și presupunând că există datele disponibile care să permită acest lucru, solicitantul trebuie să dezvolte un **DMEL** (nivel calculat cu efect minim), și anume un nivel de referință al riscului care prezintă un nivel de îngrijorare foarte redus pentru un anumit scenariu de expunere. DMEL-urile determinate în conformitate cu instrucțiunile trebuie percepute ca un nivel al efectelor tolerabil, și trebuie notat faptul că nu este un nivel la care nu se poate presupune existența niciunui efect potențial, ci că exprimă mai degrabă un nivel de expunere corespunzător unui risc scăzut, posibil din punct de vedere teoretic. Un DMEL reprezintă o valoare de referință pentru riscuri care trebuie utilizată în vederea unei mai bune determinări a măsurilor de gestionare a riscurilor.

Trebuie subliniat faptul că, pentru substanțele cancerigene și pentru mutageni, Directiva privind substanțele cancerigene (2004/37/CE) solicită ca expunerile la locul de muncă să fie evitate/minimizate pe cât posibil, din punct de vedere tehnic. Având în vedere faptul că REACH nu anulează Directiva privind substanțele cancerigene, metoda privind controlul expunerii la locul de muncă ar trebui, în consecință, să respecte această cerință minimă. Metoda DMEL este utilă la pregătirea evaluării securității chimice, pentru a anticipa probabilitatea restantă/reziduală de apariție a riscurilor. Având în vedere acest aspect, este posibil ca solicitantul să fie nevoit să corecteze modul de utilizare sau modul în care acesta recomandă utilizarea substanței, revizuirend scenariul (scenariile) posibil (posibile) de expunere relevant (relevante) pentru utilizarea substanței.

B.7.1.3 Vedere de ansamblu asupra aspectelor care trebuie analizate atunci când se determină DNEL(-uri) / DMEL(-uri)

În funcție de specificația indicată în REACH, trebuie analizate mai multe aspecte atunci când se determină DNEL(-uri). Este de notat faptul că este nevoie de expertiză pentru a îndeplini acest lucru.

Cerințe privind datele Determinarea DNEL-urilor este necesară pentru evaluarea securității chimice (ESC) a substanțelor produse/importate/utilizate în cantități mai mari de 10 tone/an. În vederea determinării DNEL-urilor, trebuie evaluate toate informațiile disponibile privind pericolele și, acolo unde este posibil, trebuie să se stabilească descriptorii ai dozelor (N(L)OAEI, doză de referință etc.). Datele pot fi obținute din observații extrase din studiile umane, din studiile cu animale de laborator (de exemplu, studii de toxicitate de 28/90 de zile cu doză repetată), din studiile in vitro și din sursele care nu implică testarea ((Q)SAR), extrapolare și categorii chimice). Ținând cont de faptul că sunt necesare informații toxicologice suplimentare la fiecare nivel cantitativ mai mare, care să permită efectuarea de evaluări mai complexe, DNEL(-urile) trebuie reanalizat(e) la fiecare nivel cantitativ mai mare. Același lucru este valabil și în cazul în care apar noi informații toxicologice semnificative.

Incertitudine/variabilitate REACH solicită analizarea diferențelor dintre datele privind toxicitatea (adeseori obținute din studii pe animale) și situația reală de expunere umană, ținând cont de variabilitate și de incertitudine în interiorul speciei și între specii. Pentru a putea analiza aceste diferențe, trebuie să se aplice factorii de evaluare (FE). FE-urile aplicate corectează doar incertitudinile/variabilitatea datelor privind efectele, nu și incertitudinile privind expunerea.

Populații și căi Se poate să fie necesar ca DNEL-urile să fie determinate pentru lucrători (expunere dermică și prin inhalare) și pentru populația generală (consumatori și oameni prin intermediul mediului; expunere dermică, prin inhalare și/sau orală). În cazul în care acestea sunt relevante, se poate să fie necesară evaluarea expunerilor combinate prin căi diferite. În anumite

Partea B: Evaluarea pericolelor

circumstanțe, poate fi necesară determinarea DNEL-urilor pentru anumite subpopulații, și anume pentru o sensibilitate crescută pentru copii.

Durata expunerii În funcție de scenariul de expunere, durata expunerii poate varia de la un eveniment singular la o expunere de mai multe zile/săptămâni/luni pe an, sau chiar continuă (așa cum este, de exemplu, cazul persoanelor expuse prin intermediul mediului). Având în vedere faptul că durata expunerii va avea, de cele mai multe ori, un impact asupra efectului (efectelor) care poate (pot) apărea, este posibil să fie necesar ca DNEL-urile să fie determinate pentru diferite durate de expunere (DNEL_{pe termen lung} și DNEL_{acut}), astfel corelându-se pe cât posibil durata de expunere din studiul de toxicitate cu durata de expunere din scenariul de expunere.

Efecte sistemice și locale În funcție de substanță, este posibil să fie necesar ca DNEL-urile să fie stabilite pentru efecte sistemice, pentru efecte locale (dermice sau prin inhalare), sau pentru ambele.

Unități În mod normal, estimările privind expunerea sunt exprimate ca valori externe (și anume, cantitatea de substanță care intră în contact cu pielea sau concentrația în aerul inhalat). Așadar, implicit, DNEL-ul trebuie să fie exprimat în valorile corespunzătoare privind expunerea externă. Relevant, unitățile dozelor externe pentru DNEL se exprimă în mg/persoană/zi, (sau mg/cm² suprafață corp/zi), mg/kg corp/zi, și mg/m³ pentru expunerea dermică, orală, respectiv prin inhalare.

B.7.1.4 Determinarea DNEL(-urilor)

B.7.1.4.1 Identificarea descriptorilor dozelor și alegerea modului de acțiune

Ca parte a evaluării studiilor de toxicitate, trebuie identificați descriptorii dozelor (de exemplu, NOAEL, NOAEC, BMD, LD50, LC50, T25) pentru efectul vizat. Se poate să fie posibil ca, pentru un anumit efect, să fie disponibile date provenite de la mai mult de un studiu relevant și valid (de exemplu, la specii diferite, cu durate diferite) și să se identifice mai mult de un descriptor al dozelor pentru efectul respectiv. Din moment ce nu este posibil să se știe în prealabil care din acești descriptori ai dozelor va fi cel mai relevant pentru DNEL-ul specific efectului respectiv, se poate, așadar, ca uneori să fie relevantă determinarea DNEL-urilor pentru mai mult de un descriptor al dozelor, pentru fiecare efect, înaintea selecționării celui mai mic DNEL pentru efectul respectiv. Acest fapt va necesita opinia unui expert, inclusiv utilizarea unei metode bazate pe forța probantă a datelor. Analizarea modului de acțiune reprezintă o parte integrantă a acestei etape.

- În cazul în care substanța își manifestă efectul printr-un mod de acțiune cu valoare prag, va trebui să se determine un DNEL pentru efectul respectiv bazat pe cel mai relevant descriptor al dozelor. În cazul în care datele disponibile nu permit identificarea fiabilă a pragului, și astfel nu se pot determina descriptorul dozelor cantitativ și DNEL-ul, trebuie să se recurgă la o metodă calitativă/semicantitativă (a se vedea [secțiunea B.7.1.6](#)).
- În cazul în care substanța își manifestă efectul printr-un mod de acțiune fără valoare prag (de exemplu, substanțele cancerigene genotoxice), în principiu oricare nivel de expunere implică un risc, și astfel nu se poate stabili nicio doză fără efect. Pentru aceste efecte, în cazul în care există date care permit acest lucru, trebuie determinat (determinate) un DMEL (DMEL-uri), ca parte a metodei calitative, așa cum s-a arătat în [secțiunea B.7.1.2.2](#).
- În cazul în care datele nu permit stabilirea unei DNEL sau a unui DMEL, trebuie aplicată evaluarea strict calitativă descrisă în [secțiunea B.7.1.6](#).

În cazul în care o substanță are atât efecte cu valoare prag, cât și efecte fără valoare prag, dezvoltarea DNEL-urilor în paralel cu aplicarea metodei calitative rămâne valabilă.

Partea B: Evaluarea pericolelor

B.7.1.4.2 Modificarea descriptorului (descriptorilor) dozelor relevant (relevanți) pentru fiecare efect la punctul de plecare corect

În câteva situații, descriptorul dozelor nu va fi direct comparabil cu evaluarea expunerii în ceea ce privește calea de expunere, unitățile și/sau dimensiunile. În aceste situații este necesară convertirea descriptorului dozelor pentru efectul cu valoare prag (de exemplu, NOAEL) într-un punct de plecare corect (de exemplu, NOAEL corectat) (secțiunea R.8.4.2).

Aceasta se aplică:

- 1) atunci când există o diferență privind biodisponibilitatea între animalele de laborator și oameni;
- 2) descriptorul dozelor pentru animale este pentru altă cale de expunere decât expunerea umană (ceea ce impune extrapolarea de la o cale la altă cale);
- 3) diferă condițiile de expunere umane de cele experimentale;
- 4) pentru diferențe între volumul pulmonar la animalele de laborator și oameni

B.7.1.4.3 Aplicarea factorilor de evaluare la punctul de plecare corectat în vederea obținerii DNEL-ului (DNEL-urilor) specific (specifice) efectului respectiv pentru modelul de expunere relevant

Pasul următor în calcularea unui DNEL este analizarea incertitudinilor din extrapolarea datelor experimentale la situația reală de expunere umană (secțiunea R.8.4). Toate aceste incertitudini/diferențe sunt soluționate pe rând de către factorii de evaluare (FE). Ideal, valoarea pentru fiecare factor de evaluare individual trebuie să se bazeze pe informațiile specifice substanței. Cu toate acestea, adesea trebuie utilizați factori de evaluare implicați.

FE implicit pentru **diferențele inter-specie** vizează diferențele de sensibilitate dintre animalele de laborator și oameni, cu prezumția implicită că oamenii sunt mai sensibili decât animalele de laborator. Acest FE nu este necesar atunci când se utilizează date umane ca punct de plecare pentru caracterizarea riscurilor.

Sensibilitatea oamenilor la substanțe toxice este diferită datorită unei multitudini de factori biologici, precum polimorfismul genetic, vârsta, sexul, starea sănătății și starea nutrițională. Aceste **diferențe intra-specie** sunt mai mari la oameni decât la animalele de laborator, mai înrudite. Așadar, trebuie să se aplice factori de evaluare care să țină seama de aceste diferențe după cum este necesar, la o **populație generală** și la **populația de lucrători**.

Un FE care permite diferențe între **durata de expunere** experimentală și durata de expunere pentru populație și scenariul analizat, trebuie analizat ținând cont de faptul că a) în general, NOAEL-ul experimental va scade cu creșterea numărului de expuneri și că b) pot apărea alte efecte adverse, mai grave, odată cu creșterea numărului de expuneri. FE pentru **relația doză-răspuns** trebuie să țină cont de intervalul dintre dozele din experiment, de forma și de panta curbei care exprimă relația doză-răspuns (curbele foarte mici și cele foarte abrupte pot justifica un FE), și de mărimea și severitatea efectului observat la LOAEL.

În cazul în care se justifică acest lucru, trebuie să se aplice un FE privind **calitatea întregii baze de date**, pentru a contrabalansa incertitudinile potențiale rămase privind DNEL-ul determinat. O atenție deosebită trebuie să se acorde NOAEL-urilor (sau altor descriptori ai dozelor) determinați din date alternative, precum date in vitro, (Q)SAR, extrapolare sau categorii chimice.

Factorul de evaluare general se obține prin înmulțirea simplă a FE-urilor individuale. În vederea determinării DNEL-ului (DNEL-urilor) specific (specifice) efectului respectiv, pentru modelul de expunere relevant (durată, frecvență, cale și populație umană expusă), se va aplica FE general direct descriptorului (descriptorilor) dozelor corectat (corecțati), după cum urmează (exemplificat cu NOAEL ca descriptor al dozelor):

Partea B: Evaluarea pericolelor

$$\text{Endpoint – specific DNEL} = \frac{NOAEL_{corr}}{AF_1 * AF_2 * \dots * AF_n} = \frac{NOAEL_{corr}}{\text{Overall AF}}$$

B.7.1.5 Determinarea DMEL-ului (DMEL-urilor) pentru efecte fără prag

Prezentul ghid stabilește două metodologii (implicite) care pot fi aplicate în vederea determinării unui DMEL (secțiunea R.8.5). Metoda „linearizată” duce cu precădere la valori DMEL care denotă un risc de cancer pe tot parcursul vieții, considerat a fi de un nivel de îngrijorare scăzut. Metoda „factorului de evaluare larg” duce, în mod similar, la valori DMEL care denotă un nivel de îngrijorare redus din punct de vedere al sănătății publice. În cazul în care datele permit acest lucru, se pot aplica metodologii de determinare a DMEL mai sofisticate. Alegerea unei astfel de metodologii alternative trebuie justificată.

B.7.1.5.1 Metoda „linearizată”

Această metodă de determinare a unui DMEL are de fapt la bază prezumția existenței unei relații răspuns-doză lineare între formarea tumorii și expunere. Acest element al metodei linearizate este inclus în factorul de evaluare al *extrapolării de la doză mare la doză mică*. T25 (doza care dă 25 % din tumorile animale) trebuie utilizat ca descriptor al dozelor implicite și punct de plecare pentru extrapolarea lineară. Atunci când este necesar, descriptorul (descriptorii) dozelor este (sunt) modificat (modificați) la punctul de plecare corect, așa cum s-a descris anterior pentru determinarea DNEL, analizând însă în plus diferențele dintre condițiile de expunere profesionale și cele din timpul vieții. În principiu, factorii de evaluare ar trebui analizați ca mai sus, cu toate că, în mod obișnuit, în practică, se aplică doar factorul de evaluare privind diferențele de rată metabolică (alometrie) (cu excepția tumorilor locale și atunci când se utilizează un studiu privind inhalarea ca punct de plecare pentru determinarea DMEL-ului privind inhalarea, exprimat drept concentrație în aer).

Etapele anterioare (corectarea punctului de plecare și aplicarea factorilor de evaluare) ar trebui să conducă la aflarea HT25 („Human T25”), doza umană zilnică pe întreg parcursul vieții echivalentă relevantă (și anume, privind calea și absorbția). Următoarea etapă în vederea determinării DMEL este reprezentată de etapa *extrapolării de la doză mare la doză mică*, și anume un nivel de expunere aferent unui nivel de risc tradus printr-un nivel de îngrijorare foarte mic (admițând faptul că, pentru substanțele cancerigene fără valori prag, nu se poate identifica un nivel al dozei fără niciun risc rezidual de cancer). În cazul în care se utilizează o doză de referință (doză rezultată din BMD10, considerată a fi responsabilă de 10 % din tumorile animalelor) ca descriptor al dozelor, trebuie să se utilizeze un factor de extrapolare ușor mai ridicat.

Tabelul B.-7-1: Factori de extrapolare a riscurilor de la doză mare la doză mică utilizați în vederea determinării unui DMEL

Factorul de extrapolare a riscurilor de la doză mare la doză mică (HtLF)		Tumori sistemice de valoare implicită pentru T25; pentru BMD10
Extrapolare de la doză mare la doză mică	De exemplu, în cazul: - riscului cu valoarea 10^{-5} - riscului cu valoarea 10^{-6}	25 000 ; 10 000 250 000 ; 100 000

Exemplu de determinare DMEL (luând ca punct de plecare T25) pentru un risc de cancer de unu la 100 000 de expuși (10^{-5}):

$$\text{DMEL representing } 10^{-5} \text{ risk} = \frac{T25_{corr}}{AF_1 \dots HtLF} = \frac{T25_{corr}}{AS \ 25000}$$

Partea B: Evaluarea pericolelor

„FE” reprezintă abrevierea pentru factor de evaluare și „AS” reprezintă mărimea algometrică. Detaliile sunt explicate în capitolul R.8. S-a observat faptul că nivelurile de risc de cancer cu valori de 10^{-5} și 10^{-6} sunt niveluri de risc indicative acceptabile atunci când se stabilesc DMEL-uri pentru lucrători și, respectiv, pentru populația generală.

B.7.1.5.2 Metoda „factorului de evaluare larg” (metoda „EFSA”)

Această metodă de caracterizare și evaluare a riscurilor cancerigene presupune aplicarea mai multor factori de evaluare la punctul de plecare în comparație cu extrapolarea lineară a descriptorului dozelor și utilizează ca descriptor al dozelor preferențial BMDL10 (limita mai joasă de încredere a BMD10). Acolo unde este necesar, descriptorul dozelor este modificat, după care se împarte descriptorul dozelor corectat la un factor de evaluare total de 10 000 (pentru populația generală), respectiv 5 000 (pentru lucrători).

A se vedea capitolul R.8 pentru detalii suplimentare privind determinarea acestor factori de evaluare largi, generali. Plecând de la un $BMDL10_{corr}$, prin aplicarea acestei proceduri se obține DMEL-ul pentru populația generală, după cum urmează:

$$DMEL = \frac{BMDL10_{corr}}{AF_1 * AF_2 * \dots * AF_n} = \frac{BMDL10_{corr}}{10000}$$

B.7.1.6 Metoda calitativă, atunci când nu este disponibil niciun descriptor al dozelor pentru un efect

Atunci când nu se poate stabili niciun descriptor al dozelor pentru un efect trebuie să se recurgă la o metodă mai calitativă. Acest lucru este permis în cazul toxicității acute, a iritației/corodării, a sensibilizării și a mutagenității/cancerigenității. În această situație, indicațiile calitative privind puterea imunogenă a substanței sunt utilizate în vederea dezvoltării de scenarii de expunere cu măsuri de gestionare a riscurilor și condiții tehnice pentru controlul riscului. Partea E indică o metodă prin care se corelează dezvoltarea scenariului de expunere și natura și severitatea pericolului într-o manieră proporțională. Aceasta are la bază principiile conform cărora gestionarea riscurilor pentru care nu se poate determina nicio valoare DNEL înseamnă o gestionare a riscurilor mai strică, cu cât crește pericolul (pentru detalii suplimentare, a se vedea secțiunea R.8.6 și Partea E privind caracterizarea riscurilor).

B.7.1.7 Selecționarea celui (celor) mai important(e) efect(e) asupra sănătății pentru modelele de expunere relevante

După determinarea DNEL-ului (DNEL-urilor) sau a DMEL-ului (DMEL-urilor) specific (specifice) efectului respectiv și după descrierea calitativă a efectelor pentru care nu se poate stabili niciun DNEL/DMEL, vor fi selecționați efectul (efectele) cel (cele) mai important (importante) și DN(M)EL-ul critic corespunzător [DN(M)EL-urile critice corespunzătoare] și/sau se va stabili o descriere calitativă a puterii imunogene (secțiunea R.8.7 și Partea E).

În continuare se tratează pe scurt selecția DNEL/DMEL critic (critici). Detalii suplimentare privind modul de abordare a efectelor pentru care nu se poate determina DNEL/DMEL sunt oferite în capitolul R.8 și în Partea E.

DN(M)EL-ul critic, utilizat la caracterizarea (semi)cantitativă a riscurilor trebuie să fie cel mai mic DN(M)EL obținut pentru combinarea relevantă a modelului de populație/cale/expunere.

DNEL-urile sau DMEL-urile selecționate sunt utilizate ulterior în corelație cu expunerile incluse în scenariile de expunere. Pentru **efectele sistemice, pe termen lung**, pot fi relevante cinci DN(M)EL-uri (în funcție de căile de expunere și populațiile expuse). În majoritatea cazurilor, pentru lucrători, este nevoie de DNEL-urile pe termen lung pentru căile de expunere dermice și prin inhalare. Suplimentar, este posibil să fie necesară stabilirea a trei DNEL-uri pe termen lung pentru

Partea B: Evaluarea pericolelor

populația generală (dermic, oral și/sau prin inhalare), în cazul în care substanța este prezentă în produse de larg consum sau dacă este eliberată în mediu și este prezentă acolo ca un agent de contaminare a mediului.

Pentru unele substanțe pentru care există un potențial de expuneri maxime, DNEL-urile pe termen lung (a se calcula *valoarea medie*, de exemplu media unei zile de lucru) pot să nu garanteze un nivel de protecție suficient împotriva efectelor sistemice acute, deoarece expunerile maxime pe termen scurt pot depăși semnificativ DNEL-ul pe termen lung. Ca o regulă generală, poate apărea această situație atunci când nivelurile de expunere maximă curente depășesc semnificativ expunerile zilnice medii. În aceste cazuri, trebuie stabilit și evaluat un DNEL_{acut} în raport cu nivelurile de expunere maximă posibile în cazul oamenilor. În mod normal, acesta va implica un lucrător-DNEL_{acut} pentru inhalare, însă se poate aplica și consumatorilor și, teoretic, și altor căi de expunere.

Atât pentru **efectele locale acute, cât și pentru cele pe termen lung**, este posibil să fie necesară stabilirea DNEL-urilor pentru lucrători și pentru populația generală expuși prin căi dermice și prin inhalare (și anume, patru DNEL-uri locale).

Partea B: Evaluarea pericolelor

Tabelul B-7-2: Rezumatul determinării unui DNEL/DMEL în funcție de efect

Efect	Descriptor al dozelor cantitativ ¹ (unitatea adecvată) sau evaluare calitativă		Descriptor al dozelor (unitatea adecvată)		FE global aplicat	specific unui efect DNEL/DMEL (unitatea adecvată)	
	Efect local ²	Efect sistemic ³	Local ²	Sistemic ³		Local ²	Sistemic ³
Efect (.....toxicitate) - oral - dermic - inhalare							

¹ Alegeți populația relevantă

² Unitățile sunt mg/m³ pentru inhalare; și mg/cm² de piele, mg/persoană/zi (de exemplu, calculat în funcție de cantitatea depozitată pe cm² înmulțită cu zona corpului expusă ca atare) sau o măsură a concentrației pentru expunerea dermică

³ Unitățile sunt mg/m³ pentru inhalare, și mg/kg corp/zi pentru expunerea orală și dermică

Așadar, per ansamblu, procedura (semi)cantitativă implică identificarea unui descriptor al dozelor pe baza studiilor disponibile (coloana a 2-a), corectarea acestuia la unitatea adecvată (coloana a 3-a), calcularea factorului de evaluare global (coloana a 4-a) și, în cele din urmă, împărțirea descriptorului dozelor la FE în vederea obținerii DNEL/DMEL final (coloana a 5-a). Procedura se aplică în cazul efectelor locale și sistemice, și în cazul căilor de expunere relevante.

Partea E expune în detaliu modul de efectuare a caracterizării cantitative a riscurilor pe baza informațiilor calitative și/sau (semi)cantitative privind relația doză-răspuns.

B.7.2 Concentrația predictibilă fără efect (PNEC) asupra mediului

Prezenta secțiune conține o parte introductivă, în care sunt expuse principiile generale ale determinării PNEC (secțiunea B.7.2.1), urmată de câte o parte pentru fiecare tip de valoare PNEC care se poate determina (secțiunile B.7.2.2 - B.7.2.7).

B.7.2.1 Principii generale ale determinării valorilor PNEC

Scop

Determinarea unei concentrații predictibile fără efect pentru expunerea pe termen lung și/sau scurt a unui anumit compartiment de mediu (PNEC_{comp}).

Context

PNEC reprezintă concentrația unei substanțe chimice în orice compartiment, sub care cel mai probabil nu vor apărea efecte de neacceptat asupra ecosistemului acvatic și a organismelor sale, în timpul expunerii pe termen lung sau pe termen scurt. Ideal, PNEC-ul se determină din datele privind toxicitatea pentru organismele care trăiesc în respectivul compartiment, obținute prin teste de laborator sau prin metode care nu implică testarea. Cu toate acestea, în cazul în care nu sunt disponibile date experimentale privind organismele unui anumit compartiment (de exemplu, solul), se poate estima o valoare PNEC bazată pe rezultatele testelor pe organisme acvatice.

De fapt, informațiile disponibile privind toxicitatea acvatică depind de cantitatea produsă sau importată din acea substanță. În mod obișnuit, datele privind toxicitatea pe termen scurt vor fi disponibile pentru organisme reprezentând 3 niveluri trofice diferite/grupe de organisme (alge, nevertebrate, pești) atunci când o substanță este produsă sau importată într-o cantitate mai mare de 10 și mai mică de 100 de tone/an, însă ocazional pot fi disponibile și date de la alte grupe de

Partea B: Evaluarea pericolelor

organisme sau date privind toxicitatea pe termen lung. De regulă vor fi disponibile mai multe date pentru nivelurile cantitative mai mari (cf. REACH, anexele VII-X).

Datorită faptului că diversitatea este mare în ecosisteme iar în laborator se folosesc doar câteva specii, se consideră că, cel mai probabil, ecosistemele vor fi mai sensibile la substanțele chimice decât organismele individuale din laborator. Astfel, rezultatele testelor nu sunt utilizate direct pentru evaluarea riscurilor, ci ca o bază pentru extrapolarea PNEC.

Metodele de extrapolare au fost dezvoltate în vederea estimării valorilor PNEC pentru substanțe chimice în medii acvatice și terestre. Există două tipuri diferite de metode de extrapolare: metode bazate pe factorul de evaluare și metode bazate pe distribuția sensibilității.

Metode bazate pe factorul de evaluare

Principiul general al acestor metode este că rezultatul obținut în urma unui test de laborator se împarte la un factor de evaluare (FE) corespunzător. Cu cât datele disponibile sunt mai împrăștiate, cu atât factorul de evaluare este mai mare. PNEC-urile se estimează prin împărțirea celei mai mici valori pentru toxicitate la factorul de evaluare relevant. Rezultatele testelor pe termen lung (exprimate ca CE10/NOEC pentru un parametru subletal) sunt preferate în detrimentul rezultatelor testelor pe termen scurt (CE/CL₅₀), deoarece asemenea rezultate oferă o imagine mai realistă a efectelor asupra organismelor în timpul întreg ciclului lor de viață.

Pentru stabilirea mărimii acestor factori de evaluare, s-au analizat o serie de aspecte în vederea extrapolării de la datele de laborator pe specii unice la un ecosistem cu specii multiple. Aceste date includ:

- variația intra- și inter-laboratoare a datelor privind toxicitatea;
- variațiile intra- și inter-specie (variația biologică);
- extrapolarea toxicitate pe termen scurt-toxicitate pe termen lung;
- extrapolarea date de laborator-impact pe teren.

Metode bazate pe distribuția sensibilității

Atunci când sunt disponibile suficiente informații pentru o descriere matematică a distribuției sensibilității printre specii diferite, acestea pot fi utilizate în vederea estimării unei concentrații de expunere minime care protejează marea majoritate a speciilor unui ecosistem.

Metodele bazate pe distribuția sensibilității au la bază calcule statistice și necesită valori ale concentrației la care nu se observă niciun efect (NOEC) determinate experimental pentru un număr de teste (minimum 10) pe specii din diferite grupe taxonomice (minimum 8). Aceste metode urmăresc să calculeze o concentrație care se estimează că protejează un anumit procent (de exemplu, 95 %) din speciile ecosistemului împotriva efectelor toxice.

Estimările și cerințele privind metodele bazate pe distribuția sensibilității sunt descrise în detaliu (secțiunea R.10.3.1.3.) Atunci când datele disponibile nu îndeplinesc aceste cerințe (cazul cel mai frecvent) se utilizează metodele bazate pe factorul de evaluare. Așadar, metodele utilizate cel mai frecvent sunt metodele bazate pe factorul de evaluare și doar acestea sunt descrise în prezentul document. Informații detaliate privind metodele bazate pe distribuția sensibilității pot fi găsite în secțiunea R.10.3.1.3.

Etape de evaluare

Abordarea cea mai simplă ar fi recurgerea la metoda FE. Astfel, se aplică următoarele etape de evaluare:

- Pentru compartimentul de mediu, selecționați studiile-cheie pentru fiecare nivel trofic/grupă de organisme
- Identificați cel mai sensibil nivel trofic/cea mai sensibilă grupă de organisme și, în cadrul acestei grupe, speciile la care concentrația determină efectul cel mai slab

Partea B: Evaluarea pericolelor

- Identificați factorul de evaluare (FE) corespunzător, ca o funcție a informațiilor disponibile
- Împărțiți concentrația care determină efectul cel mai slab la factorul de evaluare pentru a determina $PNEC_{comp}$

Calcul

Pentru determinarea PNEC se poate utiliza următoarea ecuație generală:

$$PNEC_{comp} = \frac{\text{Min}\{EC_{comp}\}}{AF}$$

Date de intrare

Parametru	Descriere	Sursă
$\text{Min}\{CE_{comp}\}$	Concentrația care determină efectul cel mai slab valabil pentru organismele din compartiment, și anume CE50 sau CL50 pentru toxicitatea pe termen scurt sau CE10/NOEC pentru toxicitatea pe termen lung, exprimată în mod obișnuit în [mg/L] sau [mg/kg]	Dosar tehnic [cf. articolului 10 litera (a) punctele (vi) și (vii)]
FE	Factor de evaluare, a cărui mărime depinde de tipul și cantitatea de informații privind toxicitatea disponibile	Capitolul R.10.3.1

Date de ieșire

Parametru	Descriere	Utilizare
$PNEC_{comp}$	Concentrația predictibilă fără efect pentru compartimentul respectiv, exprimată în mod obișnuit în [mg/L] sau [mg/kg]	Evaluarea riscurilor

B.7.2.2 Determinarea PNEC-ului pentru apă dulce

În funcție de datele privind toxicitatea disponibile pentru organismele acvatice, factorii de evaluare sunt selecționați pentru extrapolarea testelor privind toxicitatea pentru speciile unice la un PNEC în vederea protejării organismelor care trăiesc în compartimentul acvatic. Se disting următoarele niveluri trofice pentru mediul de apă dulce și pentru mediul marin:

- alge (producători primari);
- nevertebrate/ *Daphnia* (consumatori primari);
- pești (consumatori secundari);
- alte specii (de exemplu, descompunătorii).

Factorii de evaluare specifici care sunt utilizați în funcție de datele disponibile privind toxicitatea sunt furnizați în capitolul R.10.3.1.

Exemplu:

Dosarul unei substanțe produsă în cantități între 10 și 100 de tone (cerințele cuprinse în anexa VIII) conține următoarele date privind ecotoxicitatea

Alge: *Scenedesmus subspicatus* CE50 (72 de ore) = 10 mg/L

Nevertebrate: *Daphnia magna* CE50 (48 de ore) = 1 mg/L

Pești: *Pimephales promelas* CE50 (96 de ore) = 0,8 mg/L

Partea B: Evaluarea pericolelor

În această situație sunt disponibile doar date privind toxicitatea pe termen scurt. Nivelul trofic cel mai sensibil este cel al peștilor, cu o $CE_{50}(96 \text{ de ore}) = 0,8 \text{ mg/L}$ ($=\min\{CE_{\text{hapă}}\}$)

Conform secțiunii R.10.3.1.2, factorul de evaluare (FE) care trebuie utilizat atunci când sunt disponibile doar date privind toxicitatea pe termen scurt pe trei niveluri trofice este 1000.

$$PNEC_{\text{apă}} = 0,8 / 1000 = 0,0008 \text{ mg/L} = 0,8\mu\text{g/L}$$

Dacă se identifică eliberarea intermitentă pentru o etapă a ciclului de viață, doar efectele pe termen scurt trebuie analizate în vederea caracterizării riscurilor acelei etape (doar pentru compartimentul acvatic). Eliberarea intermitentă este definită ca „intermitent însă cu recurență rară, și anume mai puțin de o dată pe lună și fără să depășească 24 de ore” (secțiunea R.16.2.1.5). Așa cum se specifică în secțiunea R.10.3.3, datelor privind toxicitatea pe termen scurt disponibile trebuie să li se aplice factori de evaluare specifici.

B.7.2.3 Determinarea PNEC-ului pentru apă marină

Pentru determinarea PNEC-ului pentru apă marină se utilizează diferiți factori de evaluare. Diversitatea mai mare a taxonilor în mediu marin, în comparație cu apele dulci, poate genera o mai largă distribuție a sensibilității speciilor. În acele cazuri în care sunt disponibile doar date privind algele de apă dulce sau de apă sărată, crustaceele și peștii, trebuie să se aplice un factor de evaluare mai mare decât cel utilizat pentru determinarea $PNEC_{\text{apă}}$ pentru ape dulci. Acest factor de evaluare mai mare reflectă incertitudinea crescută în extrapolare. Incertitudinile în extrapolare se reduc în cazul în care există date disponibile pentru grupe taxonomice marine suplimentare, cum ar fi rotiferi, echinoderme sau moluște, iar mărimea factorului de evaluare aplicat unui set de date se poate reduce.

Factorii de evaluare specifici sunt furnizați în secțiunea R.10.3.2.3.

B.7.2.4 Determinarea PNEC-ului pentru sediment și sol

$PNEC_{\text{sediment/sol}}$ se poate determina în două moduri, în funcție de datele disponibile.

- Rezultatele testelor cu organisme care trăiesc în sediment/sol
- Utilizând metoda partiției la echilibru atunci când sunt disponibile doar date privind toxicitatea (rezultate obținute în urma testelor sau a metodelor care nu implică testarea) pentru organisme acvatice (pelagice)

Cel mai adesea $PNEC_{\text{sediment/sol}}$ se determină utilizând metoda partiției la echilibru și datele privind toxicitatea pentru organisme acvatice, deoarece rareori sunt disponibile rezultate obținute din testele cu organisme care trăiesc în sediment/sol. În cazul în care există doar date disponibile privind organismele acvatice, $PNEC_{\text{sediment/sol}}$ se estimează plecând de la prezumțiile conform cărora sensibilitatea organismelor pelagice și a celor care trăiesc în sediment sunt comparabile, însă în sediment/sol disponibilitatea substanței este redusă datorită sorbției în (materia organică din) sediment/sol. Acest fapt implică utilizarea calculelor de partiție, presupunând că se ajunge la echilibru. Disponibilitatea datelor privind organismele care trăiesc în sediment este decisivă pentru utilizarea uneia sau a ambelor metode.

Partiția la echilibru

În cazul în care sunt disponibile doar date obținute de la organismele acvatice, $PNEC_{\text{sediment/sol}}$ se calculează din partiția la echilibru.

- Aflați $PNEC_{\text{apă}}$ sau $PNEC_{\text{apă sărată}}$ în cazul sedimentului marin
- Aflați Koc (studiu-cheie) identificat
- Utilizați caracteristicile standard ale sedimentului și condițiile
- Faceți calculele conform ecuației de mai jos

Partea B: Evaluarea pericolelor

Pentru a determina $PNEC_{\text{sediment}}$ pentru compartimentul de apă dulce și marină se va utiliza următoarea ecuație:

$$PNEC_{\text{sediment}} = (0.783 + 0.0217 \cdot K_{oc}) \cdot PNEC_{\text{water}}$$

$PNEC_{\text{sediment}}$ este adecvat pentru sediment standard, bazat pe materii solide în suspensie depuse recent, cu 10 % materii solide și 10 % carbon organic.

Pentru a determina $PNEC_{\text{sol}}$ se va utiliza următoarea ecuație:

$$PNEC_{\text{sol}} = (0.174 + 0.0104 \cdot K_{oc}) \cdot PNEC_{\text{water}}$$

$PNEC_{\text{sol}}$ este adecvat pentru sol standard, cu 60 % materii solide, 20 % apă și 20 % aer, conținutul de carbon organic în materiile solide ale solului fiind de 2 %.

Metoda bazată pe factorul de evaluare

În cazul în care sunt disponibile date privind organismele care trăiesc în sediment sau în sol, abordarea cea mai simplă va fi aplicarea metodei bazate pe factorul de evaluare, așa cum este ea descrisă în secțiunea [B.7.2.1](#) utilizând factorii de evaluare furnizați în secțiunile R.10.5.2.2 pentru sediment și R.10.6.2 pentru sol.

B.7.2.5 Determinarea PNEC-ului pentru stațiile de epurare a apelor uzate

$PNEC_{\text{microorganisme}}$ reprezintă concentrația unei substanțe chimice în apă, sub care cel mai probabil nu vor apărea efecte de neacceptat asupra microorganismelor din stațiile de epurare, chiar și în timpul expunerii continue (pe termen lung).

În mod normal, $PNEC_{\text{microorganisme}}$ se determină din datele privind toxicitatea pentru microorganismele din nămol activ, obținute prin testare de laborator sau prin aplicarea metodelor care nu implică testarea. Se presupune că rezultatele unui test de inhibare a respirației în nămol activ sunt disponibile. Alte date pot fi disponibile după cum este descris în secțiunea R.10.4.

Factorii de evaluare utilizați la determinarea $PNEC_{\text{microorganisme}}$ sunt furnizați în secțiunea R.10.4.2.

B.7.2.6 Determinarea PNEC-urilor pentru atmosferă

Cu toate că nu există nicio procedură standardizată, există mai multe opțiuni de analizare a datelor privind efectele asupra atmosferei (de exemplu, pentru expunerea organismelor prin substanțe gazoase), deoarece sunt luate în calcul atât efectele biotice, cât și cele abiotice (a se vedea secțiunea R.10.7).

B.7.2.7 Determinarea PNEC-urilor pentru prădători și prădători din vârful lanțului trofic

Substanțele bioacumulative cu biodegradabilitate redusă se pot acumula în lanțuri alimentare și, în cele din urmă, pot provoca efecte toxice pentru peștii, păsările și mamiferele prădătoare de la niveluri superioare ale lanțurilor alimentare, incluzând omul. Acest efect poartă numele de otrăvire secundară.

Trebuie analizată în special asimilarea prin lanțurile alimentare care conduce în cele din urmă la otrăvire secundară, și a fost dezvoltată o strategie de evaluare a otrăvirii secundare. Această strategie ține cont de PEC_{comp} , de asimilarea directă și de concentrația care rezultă în hrana organismelor vii, și de toxicitatea pentru mamifere și toxicitatea aviară a substanței chimice. Ținând cont de aceste aspecte, se estimează efecte posibile asupra păsărilor și mamiferelor din mediu prin asimilarea prin lanțul alimentar apă/sol → organisme vii → prădător → prădător din vârful lanțului trofic, mamifer sau pasăre. Mărimea lanțului alimentar depinde de compartimentul respectiv.

Partea B: Evaluarea pericolelor

Astfel, în cazul în care o substanță prezintă un potențial de bioacumulare și o degradabilitate scăzută, este necesar să se analizeze dacă substanța are și un potențial de a cauza efecte toxice, în cazul în care este acumulată în organisme mai mari. Această evaluare se bazează pe clasificări efectuate pe baza datelor privind toxicitatea pentru mamifere, și anume clasificarea STOT (expunere repetată), categoria 1 sau categoria 2 (H372 „provoacă leziuni ale organelor în caz de expunere prelungită sau repetată”, H373 „poate provoca leziuni ale organelor în caz de expunere prelungită sau repetată”), toxic pentru reproducere categoria 1A, 1B sau 2 (H360F „poate dăuna fertilității”, H360D „poate dăuna fătului”, H360f „poate dăuna fertilității”, H361d „susceptibil de a dăuna fătului”, H362 „poate dăuna copiilor alăptați la sân”). În acest caz trebuie să se efectueze o evaluare detaliată a otrăvirii secundare.

Evaluarea otrăvirii secundare este un proces secvențial

1. Evaluați potențialul bioacumulativ al substanței

Adăugați informațiile privind BCF sau Log K_{ow} și degradabilitatea

Comparați cu următoarele criterii

- $\log K_{ow} \geq 3$; **sau**;
- $BCF \geq 100$
- **și** nu există nicio proprietate atenuantă, precum biodegradabilitatea imediată sau hidroliza (timp de înjumătățire mai mic de 12 ore)

În cazul în care aceste cerințe sunt îndeplinite, treceți la etapa următoare.

2. Calculați concentrația fără efect în hrană ($PNEC_{oral,prădător}$)

Abordarea cea mai simplă ar fi recurgerea la metoda FE. Astfel, etapele de evaluare obișnuite necesită:

- Pentru compartimentul de mediu, selecționați studiile-cheie printre datele disponibile privind toxicitatea orală pentru păsări sau mamifere (și anume, adăugați date obținute în urma studiilor privind toxicitatea care oferă informații privind expunerea prin alimentație și expunerea orală, preferabil studii pe termen lung care raportează NOEC-uri privind, de exemplu, mortalitatea, reproducerea sau creșterea)
- În cazul în care datele privind toxicitatea apar doar ca NOAEL, aceste NOAEL-uri trebuie să fie convertite în NOEC-uri cu ajutorul factorilor de conversie, care depind de speciile de mamifere și de păsări studiate. Factorii de conversie apar în Tabelul R.10-12 din secțiunea R.10.8.
- Identificați studiul-cheie printre grupele de organisme cu concentrația care determină efectul cel mai slab
- Identificați studiul care furnizează cel mai mic $CL50_{pasăre}$, $NOEC_{pasăre}$ sau $NOEC_{mamifer}$. Acesta este TOX_{oral}
- Identificați factorul de evaluare (FE) corespunzător, ca o funcție a informațiilor disponibile. Factorii de evaluare sunt prezentați în secțiunea R.10.8.
- Împărțiți concentrația care determină efectul cel mai slab la factorul de evaluare pentru a obține $PNEC_{oral,prădător}$

Pentru determinarea $PNEC_{oral,prădător}$ se pot utiliza următoarele ecuații:

$$NOEC_{oral,predator} = NOAEL_{oral,predator} \cdot CONV_{predator}$$

$$PNEC_{oral,predator} = \frac{TOX_{oral,predator}}{AF_{oral,predator}}$$

Partea B: Evaluarea pericolelor

Date de intrare

Parametru	Descriere	Sursă
PEC _{comp}	Concentrația predictibilă în fază apoasă	[Rezultatul estimărilor privind expunerea]
log K _{ow}	Coeficientul de partiție octanol/apă	Dosar
NOAEL _{oral,prădător}	Concentrația care determină efectul cel mai slab valabil din studiile privind toxicitatea prin alimentație sau toxicitatea orală pentru păsări sau mamifere, exprimată în mod obișnuit în [mg/kg corp/zi]	Dosar
NOEC _{oral,prădător}	Concentrația care determină efectul cel mai slab valabil din studiile privind toxicitatea prin alimentație sau toxicitatea orală pentru păsări sau mamifere, exprimată în [mg/kg hrană]	Dosar [sau calculat din NOAEL _{prădător}]
TOX _{oral,prădător}	Cel mai mic CL50 _{pasăre} , NOEC _{pasăre} sau NOEC _{mamifer}	Dosar [sau NOEC _{oral,prădător} de mai sus]
FE _{oral,prădător}	Factor de evaluare, a cărui mărime depinde de tipul și cantitatea de informații privind toxicitatea disponibile	Tabelul R.10-13 din secțiunea R.10.8.2

Date de ieșire

Parametru	Descriere	Utilizare
PEC _{oral}	Concentrația predictibilă în pradă/hrană, exprimată în mod obișnuit în [mg/kg]	Evaluarea riscurilor pentru otrăvire secundară
PEC _{oral,prădător}	Concentrație predictibilă fără efect pentru pradă/hrană, exprimată în mod obișnuit în [mg/kg]	Evaluarea riscurilor pentru sol

B.8 DOMENIUL DE APLICARE AL EVALUĂRII EXPUNERII

B.8.1 Context și scopul capitolului

Articolul 14 alineatul (1) și (4) din REACH solicită efectuarea evaluării expunerii și caracterizarea ulterioară a riscurilor pentru substanțele în curs de înregistrare, care sunt produse sau importate într-o cantitate egală sau mai mare de 10 tone/an și în situația în care solicitantul conchide, în evaluarea pericolelor, că substanța îndeplinește criteriile de clasificare pentru oricare dintre clasele sau categoriile de pericol prevăzute la articolul 58 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 1272/2008 (Regulamentul CLP), de modificare a articolului 14 alineatul (4) din Regulamentul REACH începând cu 1 decembrie 2010, și anume:

- clasele de pericol 2.1-2.4, 2.6 și 2.7, 2.8 tipurile A și B, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13 categoriile 1 și 2, 2.14 categoriile 1 și 2, 2.15 tipurile A-F;
- clasele de pericol 3.1-3.6, 3.7 efecte adverse asupra funcției sexuale și fertilității sau asupra dezvoltării, 3.8 alte efecte decât efectele narcotice, 3.9 și 3.10;
- clasa de pericol 4.1;
- clasa de pericol 5.1;
- sau proprietățile PBT, vPvB.

Aceste clase, categorii și proprietăți vor fi descrise pe viitor drept „clase sau categorii de pericol ori proprietăți periculoase prevăzute la articolul 14 alineatul (4)”.

Ținând cont de aceste aspecte, în cazul în care se decide că este necesară caracterizarea expunerii și a riscurilor pentru o substanță, următoarea etapă este deciderea domeniului de aplicare al evaluării expunerii. Conform anexei I din REACH, evaluarea expunerii trebuie să acopere **toate** pericolele care au fost identificate conform secțiunilor 1-4 din anexa I din REACH. Din motive de claritate, trebuie notat faptul că asemenea pericole identificate, care necesită evaluarea expunerii, sunt de trei tipuri:

- pericole pentru care există criterii de clasificare și informații pentru a stabili dacă substanța îndeplinește criteriile și, în consecință, este clasificată;
- pericole pentru care există criterii de clasificare și informații privind aceste proprietăți ale substanței care confirmă faptul că substanța are într-adevăr aceste proprietăți, însă severitatea efectelor este mai mică decât criteriile pentru clasificare și, astfel, substanța nu este clasificată;
- iii) pericole pentru care nu există în prezent criterii de clasificare, însă există informații care pot demonstra faptul că substanța are asemenea proprietăți periculoase.

Pentru a ilustra identificarea pericolelor, cu precădere pentru cazurile neclasificate, este utilă analizarea definiției OCDE privind identificarea pericolelor: identificarea pericolelor trebuie să vizeze diferitele „tipuri și natura efectelor adverse pe care un agent are capacitatea inerentă de a le provoca într-un organism, sistem sau (sub)populație”⁴ Efect advers înseamnă „o modificare în morfologia, fiziologia, creșterea, dezvoltarea, reproducerea sau ciclul de viață al unui organism, sistem sau (sub)populație care are ca rezultat o afectare a capacității funcționale, o afectare a capacității de a rezista la stres suplimentar sau o creștere a susceptibilității la alte influențe”⁵

Mai mult, în anexa I din REACH se specifică faptul că evaluarea expunerii va ține cont de toate etapele ciclului de viață al substanței rezultate de la producerea substanței și din utilizările

⁴ http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/terminol_part-II.pdf - definiția OCDE a identificării pericolelor.

⁵ <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj1.pdf> - definiția OCDE a efectelor adverse (TERMINOLOGIA IPCS PRIVIND EVALUAREA RISCURILOR, 2004).

Partea B: Evaluarea pericolelor

identificate. Pentru fiecare etapă din ciclul de viață, evaluarea expunerii trebuie să acopere orice expunere legată de **pericolele identificate** în evaluarea pericolelor efectuată ca primă parte a evaluării securității chimice, așa cum s-a descris mai sus.

Scopul evaluării expunerii este utilizarea în siguranță a substanței. Astfel, scenariul (scenariile) de expunere dezvoltate pe baza evaluării trebuie să garanteze „controlul riscurilor” rezultate din toate pericolele identificate.

Acest ghid are drept scop asistarea solicitanților înregistrării în vederea determinării domeniului de aplicare necesar pentru evaluarea expunerii, ținând cont de rezultatele evaluării pericolelor pentru sănătatea umană și a efectelor asupra mediului. Ghidul se bazează pe principiile și instrucțiunile incluse deja în alte capitole ale Ghidului cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice.

Prezentul ghid nu acoperă aspecte abordate în alte ghiduri, precum:

- argumentele de expunere cu scopul de a decide declanșarea renunțării la datele de înregistrare, așa cum este specificat în anexele VIII-X;
- cerințele privind evaluarea expunerii pentru testarea pe bază de expunere adaptată pentru o anumită substanță, în vederea renunțării la cerințele standard privind informațiile, conform anexei XI, secțiunea 3 (a se vedea capitolul R.5 din Ghid);
- domeniul de aplicare suplimentar al evaluării expunerii pentru substanțele care prezintă proprietăți PBT sau vPvB (a se vedea capitolul R.11 din Ghid);
- prezentarea, în raportul de securitate chimică (RSC), a măsurilor de gestionare a riscurilor și caracterizarea riscurilor pentru pericole fizico-chimice, având în vedere faptul că evaluarea pentru aceste pericole respectă alte principii, în comparație cu evaluarea expunerii pentru pericole toxicologice și ecotoxicologice. (A se nota faptul că se află în lucru o revizuire a capitolului R.9 din Ghid în vederea abordării acestei chestiuni).

B.8.2 Principii generale

Conform anexei I din REACH, evaluările pericolelor pentru **sănătatea umană** și pentru **mediu** includ următoarele etape:

1. Evaluarea informațiilor
 - identificarea pericolului în funcție de toate informațiile relevante disponibile ⁶ și
 - stabilirea relației cantitative doză (concentrație) – răspuns (efect) sau, când acest lucru nu este posibil, o analiză semicantitativă sau calitativă;
2. Clasificare și etichetare;
3. Identificarea PNEC-urilor și a DNEL-urilor.

Întreprinderile care pregătesc un dosar de înregistrate și efectuează o evaluare a securității chimice (ESC) vor fi nevoite să decidă i) dacă se impun evaluarea expunerii și caracterizarea

⁶ „Informații disponibile” înseamnă informațiile disponibile solicitantului atunci când acesta îndeplinește cerințele privind informațiile prezentate în anexele VI-XI și după ce acesta a efectuat evaluarea acestor informații. A se reține: Considerațiile privind utilizarea și expunerea pot fi deja relevante pentru îndeplinirea cerințelor privind informațiile, de exemplu, pentru a determina căile de expunere probabile/improbabile pentru oameni sau dacă este posibil sau nu ca solul/sedimentele să fie expuse. Asemenea considerații privind utilizarea și expunerea pot include identificarea utilizărilor care trebuie evitate, a condițiilor tehnice care trebuie asigurate în vederea excluderii expunerii sau a gestionării riscurilor care trebuie comunicată clienților. Cuantificarea eliberării și a expunerii poate fi, de asemenea, necesară în vederea justificării faptului că expunerea este absentă.

Partea B: Evaluarea pericolelor

riscurilor și, în caz afirmativ, ii) care este domeniul de aplicare necesar al evaluării expunerii. Astfel, rezultatul evaluării pericolelor poate duce la unul dintre următoarele scenarii:

- substanța **nu îndeplinește** criteriile pentru **niciuna** dintre clasele sau categoriile de pericol prevăzute la articolul 14 alineatul (4) și nici nu prezintă proprietățile periculoase⁷ prevăzute la același alineat: în acest caz, **nu este obligatorie** o evaluare a expunerii.
- substanța îndeplinește criteriile pentru **cel puțin una** dintre clasele sau categoriile de pericol (fizic, asupra sănătății sau de mediu), sau este evaluată ca prezentând una dintre proprietățile periculoase prevăzute la articolul 14 alineatul (4) din REACH: în acest caz, evaluarea expunerii este **obligatorie** și trebuie efectuată pentru **toate** estimările standard privind expunerea, așa cum sunt ele enumerate în Tabelul B-8-1.

În plus, este de notat faptul că, în cazul în care un solicitant adaptează cerințele standard privind informațiile, bazându-se pe considerații privind expunerea în conformitate cu anexa XI, secțiunea 3 („testarea pe bază de expunere adaptată pentru o anumită substanță”), este **obligatorie** evaluarea expunerii pentru a îndeplini condițiile din documentul menționat.

Așa cum s-a discutat în secțiunea B.8.1, evaluarea expunerii nu se limitează doar la pericolele clasificabile sau la efectele adverse observate la doze/concentrații la care se declanșează clasificarea, ci trebuie să acopere toate pericolele identificate în etapa 1 a evaluării pericolelor (evaluarea informațiilor). Exemplele următoare ilustrează asemenea circumstanțe în care evaluarea expunerii s-ar răsfrânge și asupra proprietăților periculoase neclasificate:

- criteriile de clasificare nu sunt încă definite pentru un anumit tip de pericol (de exemplu, un pericol de mediu legat de sol sau sediment sau de aer)⁸. Chiar și în lipsa criteriilor de clasificare, se poate ca pericolele să fi fost identificate (de exemplu, prin observarea efectelor adverse la organismele care trăiesc în sediment sau în sol);
- pericolele sunt predictibile prin modele, de exemplu metoda partiției la echilibru pentru a determina riscul potențial în sediment sau în sol, în funcție de PNEC-ul acvatic;
- criteriile de clasificare sunt definite (de exemplu, pentru toxicitatea acvatică sau pentru toxicitatea cronică pentru sănătatea umană), însă, ținând cont de informațiile relevante disponibile, se decide că nu sunt îndeplinite criteriile și, în consecință, substanța nu este clasificată ca fiind periculoasă pentru un anumit efect (de exemplu, nu rezultă nicio *toxicitate specifică pentru organele țintă* din expunerea repetată [STOT-RE] de până la 100 mg/kg/zi, într-un studiu oral de 90 de zile). Cu toate acestea, pot fi observate efecte adverse în studiile privind ecotoxicitatea și toxicitatea la concentrații sau doze mai mari decât acelea care declanșează clasificarea, iar acestea trebuie analizate în evaluarea pericolelor și pot duce la determinarea unui DNEL sau a unui PNEC.

Ținând cont de identificarea pericolelor, de clasificarea atribuită și de DN(M)EL-ul și PNEC-ul determinați, solicitantul poate decide pentru ce efecte toxicologice, căi de expunere și ținte privind protecția mediului, trebuie efectuată evaluarea expunerii.

B.8.3 Stabilirea oportunității evaluării expunerii

[Figura B-8-1](#) oferă o vedere de ansamblu asupra procesului decizional privind oportunitatea evaluării expunerii, în funcție de diferitele rezultate obținute în urma evaluării pericolelor. În cazul în care nu este îndeplinit niciun criteriu de clasificare, iar solicitantul demonstrează că substanța nu îndeplinește criteriile specifice substanțelor PBT sau vPvB, nu este necesară absolut nicio

⁷ În acest context, „proprietăți” se referă la PBT și vPvB (a se vedea [secțiunea B.8.1](#)).

⁸ A se vedea ghidul în funcție de efect privind organismele din sol și din sediment, plantele expuse pe calea aerului, organismele din stațiile de epurare a apelor uzate și prădătorii expuși prin lanțul alimentar, precum și evaluarea formării ozonului, potențialul de eutrofizare și acidizare și oricare alt pericol asupra mediului relevant (Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, capitolul R.7).

Partea B: Evaluarea pericolelor

evaluare a expunerii (adică nu este obligatorie). În cazul în care criteriile sunt îndeplinite pentru oricare dintre clasele sau categoriile de pericol prevăzute la articolul 14 alineatul (4) sau dacă substanța este evaluată ca prezentând una dintre proprietățile periculoase⁹ prevăzute la același alineat, solicitantul va trebui să determine domeniul de aplicare corespunzător pentru evaluarea expunerii pentru sănătatea umană și pentru mediu.

⁹ În acest context, „proprietăți” se referă la PBT și vPvB (a se vedea [secțiunea B.8.1](#)).

Partea B: Evaluarea pericolelor

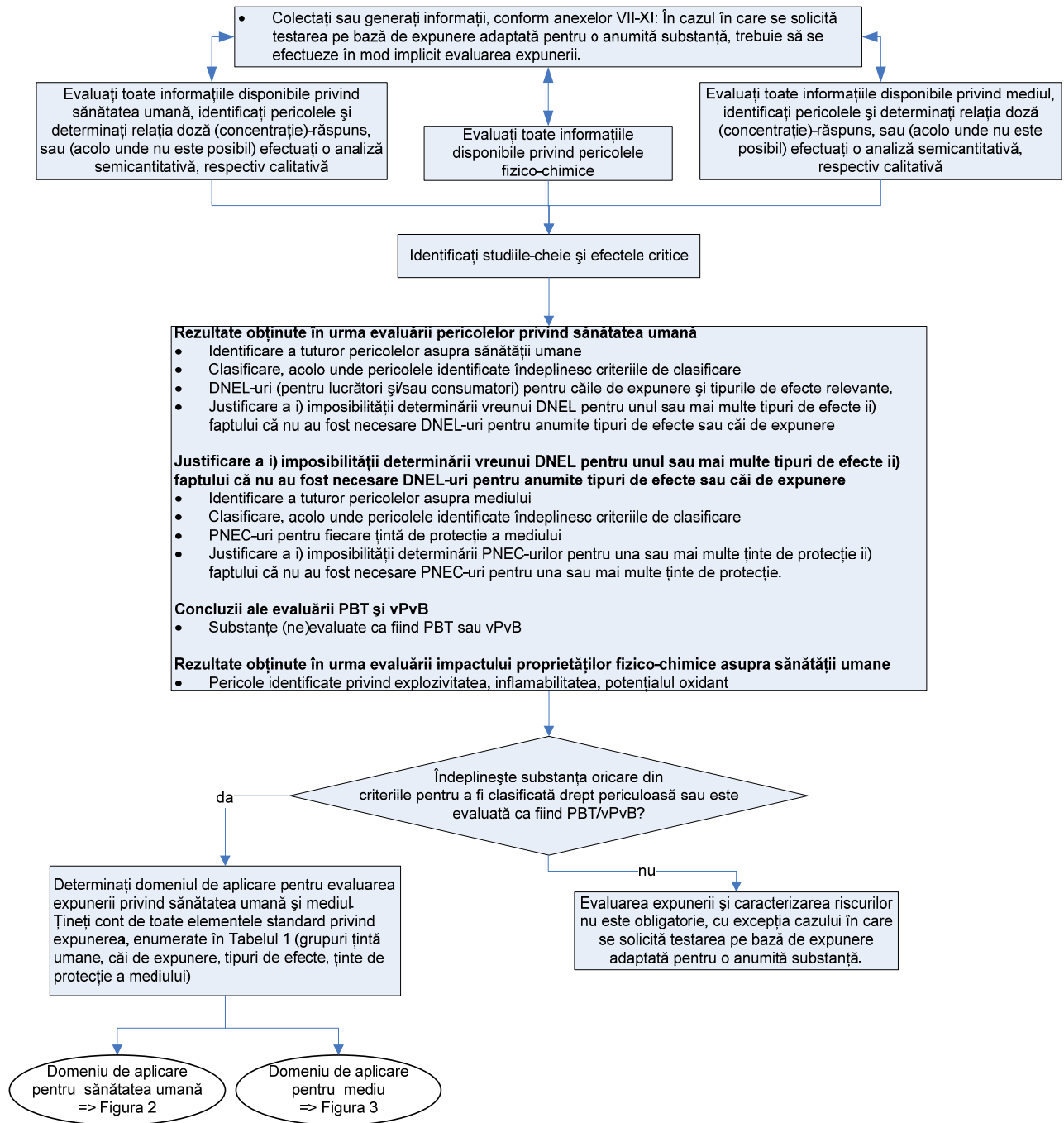


Figura B-8-1: Vedere de ansamblu asupra procesului decizional privind oportunitatea evaluării expunerii pentru sănătatea umană și pentru mediu

Partea B: Evaluarea pericolelor

B.8.4 Domeniul de aplicare al evaluării expunerii

Tabelul B-8-1 oferă o vedere de ansamblu asupra domeniului de aplicare al unei evaluări a expunerii, așa cum este sugerat în capitolele R.8, R.10 și R.16 din Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice. Într-o evaluare a expunerii standard pot fi incluse până la 35 de estimări de expunere. Acestea sunt prezentate în [Tabelul B-8-1](#)¹⁰. Cu toate acestea, se poate ca solicitantul înregistrării să fi considerat anumite tipuri de pericol sau căi de expunere ca nefiind relevante pentru substanța respectivă (de exemplu, absența efectelor adverse acute pe toate căile), și, astfel, se poate omite evaluarea expunerii aferentă, în funcție de rezultatul evaluării pericolelor. Alte evaluări ale expunerii se pot subdiferenția în continuare [de exemplu, lucrătorul sensibil sau (sub)populațiile de consumatori].

Tabelul B-8-1: Evaluarea expunerii – vedere de ansamblu

Secțiunea evaluării pericolelor	Grup țintă	Calea de expunere sau compartimentul de mediu	Tipul de efect	Nr. potențial de expuneri estimate
Sănătate umană	Lucrător	Inhalare	Acut și cronic, local și sistemic	4
		Dermic		4
		Ochi		1
	Consumator	Inhalare	Acut și cronic, local și sistemic	4
		Dermic		4
		Ochi		1
		Oral		Acut și cronic, local și sistemic
	Om prin intermediul mediului	Inhalare	Cronic sistemic	1
		Oral (alimente și apă potabilă)		1
	Mediu		Apă pelagică (apă dulce, apă marină)	
		Apă sedimente (apă dulce, apă marină)		2
		Lanț alimentar acvatic (prădător de apă dulce, prădător de apă marină, prădător marin din vârful lanțului trofic)		3
		Epurare a apelor uzate		1
		Aer ¹¹		1
		Sol (agricol)		1
		Lanț alimentar în sol		1
Numărul estimărilor de expunere standard pentru evaluarea expunerii				35

În funcție de evaluarea informațiilor privind pericolele disponibile pentru o substanță, se poate decide dacă se impun o evaluare a expunerii pentru un grup țintă, un tip de efect și o durată de expunere specifice și o caracterizare a riscurilor ulterioară, conform anexei I la REACH.

[Figurile B-8-2](#) și [B-8-3](#) prezintă fluxurile de lucru pentru analiza sistematică a cerințelor privind evaluarea expunerii, pe baza rezultatului evaluării pericolelor pentru sănătatea umană și pentru mediu. Aceste fluxuri de lucru pornesc de la pericolele clasificate pentru substanța respectivă și de la evaluarea expunerii aferente fiecărui pericol. În plus, solicitantul trebuie să analizeze:

¹⁰Pentru mediu, lista cu țintele de protecție este aliniată cu formatul RSC deoarece a fost generată odată cu *instrumentul de evaluare și raportare a securității chimice* (Chesar) Estimările privind expunerea în cazul pășunilor și a apelor subterane (ecosisteme terestre) nu sunt menționate aici în mod specific, din moment ce acestea nu reprezintă ținte de protecție în sine, ci sunt necesare pentru a estima expunerea omului prin mediu.

¹¹ Se referă, de exemplu, la efectele asupra plantelor superioare sau impactul asupra stratului de ozon.

Partea B: Evaluarea pericolelor

- dacă s-au observat efecte adverse în studiile efectuate la cele mai mari concentrații posibile și biologic-relevante privind efectele toxicologice, de exemplu în conformitate cu ghidurile OCDE și ale UE (de exemplu, 1000 mg/kg/zi în ghidul OCDE, ca test limită pentru studiul de toxicitate orală de 90 de zile);
- dacă s-au observat efecte adverse în studiile efectuate la cele mai mari concentrații posibile și biologic-relevante privind toxicitatea pentru mediu, de exemplu în conformitate cu ghidurile OCDE și ale UE (de exemplu, 100 mg/l în ghidul OCDE, ca test limită pentru toxicitatea acvatică acută), luând în considerare proprietățile substanței care îi determină evoluția în mediu.

În cazul în care nu s-au observat efecte adverse în studiile efectuate la cele mai mari concentrații/doze testate recomandate, acest fapt ar indica, **în mod normal**, că nu a fost identificat niciun pericol și nu se pot determina niciun DNEL sau niciun PNEC¹² și, în consecință, nu s-ar impune evaluarea expunerii pentru calea de expunere respectivă, pentru tipul de efect sau pentru ținta de protecție. În cazul în care studiul nu a respectat ghidurile standard ale UE sau ale OCDE și se observă efecte adverse (în special acolo unde nivelurile de dozare la care se observă efecte depășesc doar cu puțin doza limită specificată într-un ghid OCDE pentru efectul respectiv), solicitantul înregistrării trebuie fie să aducă justificări pentru ignorarea efectelor (de exemplu, deoarece nu sunt relevante din punct de vedere biologic), fie să efectueze o evaluare a expunerii pentru fiecare alt pericol identificat.

B.8.4.1 Domeniul de aplicare al evaluării expunerii în funcție de pericolele toxicologice pentru sănătatea umană

[Figura B-8-2](#) prezintă o diagramă schematică pentru analizarea sistematică a exigențelor diferitelor populații umane, căi de expunere, tipuri de efecte și ale duratei de expunere privind evaluarea expunerii. Aceasta se bazează pe principiile descrise în Partea E (caracterizarea riscurilor) și în capitolul R.8 (relația doză [concentrație]-răspuns privind sănătatea umană) din Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice. **A se reține** că pentru a putea efectua caracterizarea riscurilor pentru grupul țintă **om prin intermediul mediului**, se solicită în mod sistematic estimările de expunere pentru diferite compartimente de mediu, atunci când se determină un DNEL pentru expunerea sistemică pe termen lung prin inhalare sau pe cale orală, pentru populația generală.

În cazul în care nu au fost observate efecte adverse pentru niciunul dintre efectele relevante asupra sănătății umane, atât pentru lucrători, cât și pentru consumatori, nu este necesară efectuarea niciunei evaluări a expunerii pe termen scurt sau pe termen lung. De asemenea, evaluarea expunerii pentru grupul țintă om prin intermediul mediului (alimente, apă potabilă și aer înconjurător) poate fi omisă în acest caz.

¹² **A se reține:** Nu întotdeauna aplicabil pericolelor asupra mediului din partea substanțelor cu solubilitate scăzută în apă. De notat, de asemenea, faptul că efectele (eco)toxicologice severe (de exemplu, mortalitatea) observate doar puțin deasupra dozei limită vor necesita totuși o evaluare a expunerii.

Partea B: Evaluarea pericolelor

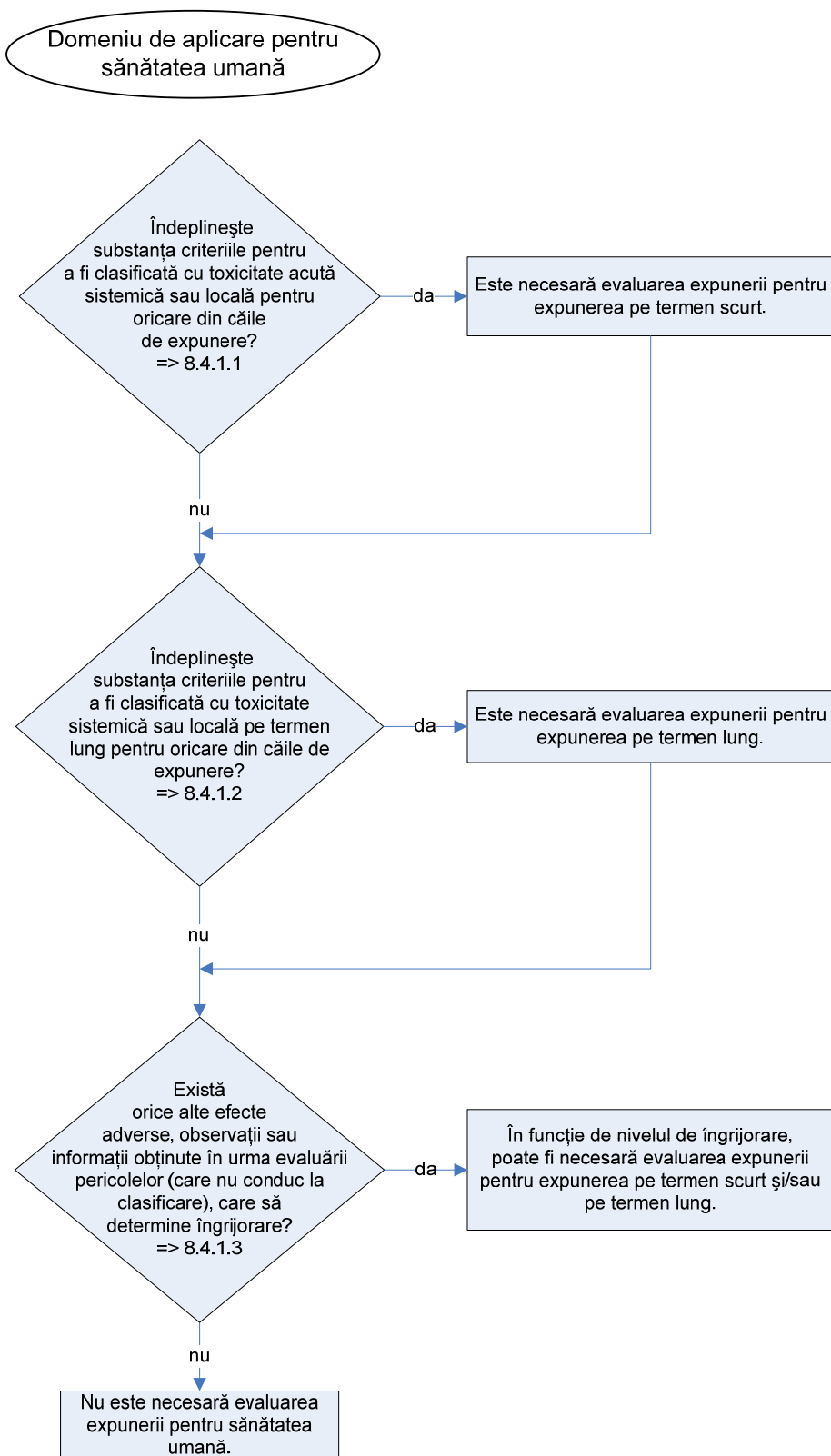


Figura B-8-2: Vedere de ansamblu asupra procesului decizional pentru identificarea domeniului de aplicare solicitat pentru evaluarea expunerii privind sănătatea umană.

Partea B: Evaluarea pericolelor

B.8.4.1.1 Pericole acute clasificate

[Apendicele 2](#) oferă un tabel cu clasificările care pot declanșa necesitatea evaluării legate de expunerea pe termen scurt. Acolo unde este disponibil un DNEL pe termen scurt¹³, trebuie efectuată evaluarea expunerii pe termen scurt aferentă, utilizând aceeași perioadă de referință ca și DNEL-ul (de exemplu, 15 minute pentru lucrători) pentru a demonstra, din punct de vedere cantitativ, că acest DNEL nu va fi depășit. Acolo unde nu este disponibil niciun DNEL, este necesară o caracterizare a riscurilor calitativă, care să justifice faptul că măsurile de gestionare a riscurilor descrise în scenariul de expunere minimizează/previn suficient expunerea pe termen scurt.

O atenție specială trebuie acordată posibilelor efecte adverse ireversibile/severe datorate unei expuneri pe termen scurt. În toxicitatea reproductivă, chiar și o expunere pe termen scurt unică poate provoca pierderea ireversibilă a funcției de reproducere. O îngrijorare specifică poate apărea datorită efectelor clasificate sau neclasificate ale toxicității asupra dezvoltării, asociate unei expuneri pe termen scurt sau cauzate de aceasta. O singură expunere pe termen scurt într-o perioadă sensibilă a dezvoltării embrionare și/sau fetale poate provoca malformații sau alte pericole privind dezvoltarea. Pentru a controla riscul acestor efecte adverse, trebuie să se asigure faptul că expunerea pe termen scurt, estimată sau măsurată, nu depășește DNEL-ul zilnic pentru toxicitatea reproductivă. Așadar, se recomandă ca, în cazurile în care s-a stabilit un DNEL reproductiv, evaluarea expunerii să vizeze atât expunerea pe termen scurt, cât și expunerea pe termen lung privind ambele niveluri și frecvențe ale expunerii.

B. 8.4.1.2 Pericole pe termen lung clasificate

[Apendicele 3](#) oferă un tabel cu clasificări care declanșează necesitatea evaluării expunerii pe termen lung. Acolo unde există un DNEL disponibil, evaluarea expunerii trebuie să demonstreze, din punct de vedere cantitativ, faptul că DNEL-ul pe termen lung nu va fi depășit de expunerea medie din timpul unei zile de lucru (în cazul lucrătorilor) sau din timpul unei zile de consum (în cazul consumatorilor). Acolo unde nu există niciun DNEL disponibil, este necesară o caracterizare a riscurilor calitativă, care să justifice faptul că măsurile de gestionare a riscurilor descrise în scenariul de expunere minimizează/previn suficient expunerea.

B.8.4.1.3 Pericole neclasificate

Pe lângă pericolele clasificate, solicitantul trebuie să analizeze efectele adverse care nu duc la clasificare. În cazul în care nu sunt îndeplinite criteriile pentru clasificare pentru pericolul identificat, mai poate fi încă posibil să se determine un DNEL, și astfel va fi necesară efectuarea unei evaluări a expunerii (a se vedea cazurile c) și d) de mai jos). În cazul în care o substanță nu îndeplinește criteriile pentru clasificare și nu se poate determina un DNEL, mai poate exista totuși un pericol, astfel încât solicitantul să fie apoi nevoit să analizeze nivelul și tipul de pericol identificat și să justifice condițiile de utilizare descrise în scenariul de expunere, într-o caracterizare a riscurilor calitativă (a se vedea cazurile a) și b) de mai jos). Următoarele exemple evocă asemenea cazuri, însă în practică pot apărea și altele:

- cazul a): probe extrase din date umane, alerte structurale și/sau clasificare pentru sensibilizarea pielii pot sugera faptul că substanța ar putea avea proprietăți sensibilizatoare asupra căilor respiratorii, însă informația nu este suficient de definitivă pentru a îndeplini criteriile de clasificare. **A se reține:** pot exista date limitate privind aceste tipuri de efecte pentru care nu există nicio cerință standard privind informațiile în REACH. În consecință, în aceste cazuri, probele existente pot duce la concluzia că există un pericol și, deci, se impune efectuarea unei evaluări a expunerii;

¹³ Dacă este cazul, a se ține cont de limitele de expunere profesională (LEP) disponibile.

Partea B: Evaluarea pericolelor

- cazul b): probe conform cărora substanța poate avea efecte adverse asupra căilor respiratorii, de exemplu din studiile acute privind iritațiile locale, în absența datelor privind toxicitatea prin inhalare cu doză repetată corespunzătoare în vederea evaluării acestui efect;
- cazul c): efecte observate care nu conduc la clasificare pentru toxicitate la doză repetată, însă, cu toate acestea, sunt considerate a fi adverse, precum efectele severe care apar doar la niveluri de expunere care depășesc limita clasificării pentru toxicitatea la doză repetată;
- cazul d): orice alte efecte adverse observate, pentru care se poate determina un DNEL, însă care nu conduc la clasificare.

B.8.4.2 Domeniul de aplicare a evaluării expunerii în funcție de pericolele asupra mediului ¹⁴

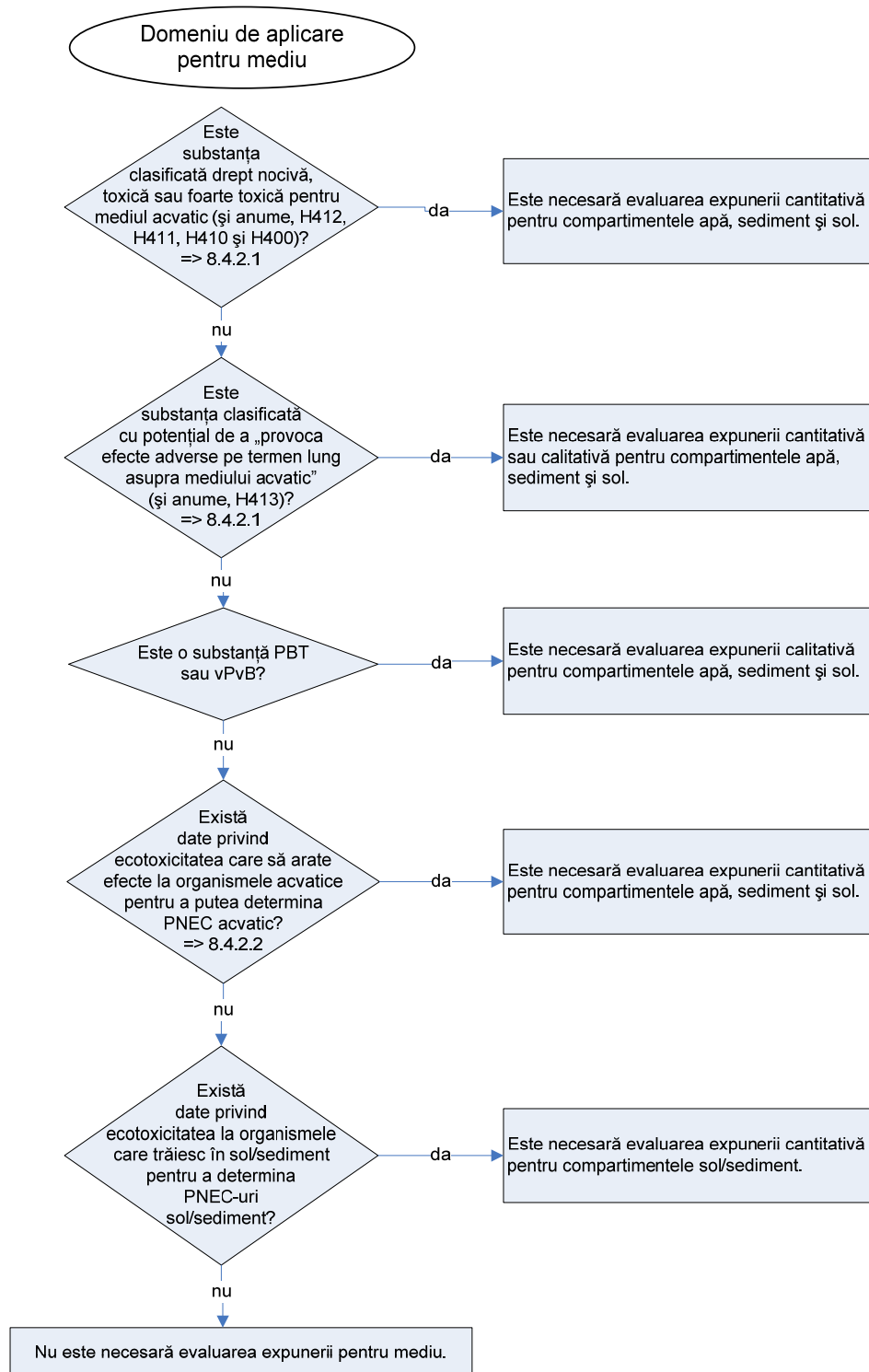
[Figura B-8-3](#) ilustrează procesul decizional în vederea analizării exigențelor privind evaluarea expunerii pentru obiective de protecție a mediului.

În cazul proprietăților toxicologice, procesul decizional privind selecția țintelor privind protecția mediului care să fie incluse în evaluarea expunerii se bazează pe principiile deja definite în capitolele R.10 și R.16 din Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice. În vederea analizării necesității efectuării unei evaluări a expunerii privind otrăvirea secundară, pot fi aplicate criteriile oferite în secțiunea B.7.2.7 din Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice.

Următoarea secțiune pune un accent deosebit pe evaluarea expunerii și a caracterizării riscurilor pentru substanțele greu solubile în apă. Se face trimitere la principiile și fluxurile de lucru definite în strategiile de testare integrate pentru apă, sol și sedimente, așa cum este descris în capitolul 7b și 7c din Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice.

¹⁴ A se reține: Prezentul ghid nu este aplicabil metalelor.

Partea B: Evaluarea pericolelor



OBSERVAȚII:

1. Efectele asupra stațiilor de epurare a apelor uzate pot fi de regulă evaluate împreună cu caracterizarea riscurilor pentru apă.
2. Vor exista cazuri în care evaluarea expunerii se impune în alte circumstanțe, de exemplu în vederea evaluării otrăvirii secundare sau pentru substanțe care prezintă un pericol pentru aer. Acestea rămân la latitudinea evaluatorului de risc, de la caz la caz.

Figura B-8-3: Vedere de ansamblu asupra procesului decizional pentru identificarea domeniului de aplicare solicitat pentru evaluarea expunerii privind mediul.

Partea B: Evaluarea pericolelor

B.8.4.2.1 Pericole clasificate

[Apendicele 4](#) oferă un tabel cu clasificările care declanșează necesitatea evaluării expunerii privind mediul.

Pentru substanțe clasificate ca nocive, toxice sau foarte toxice pentru viața acvatică (și anume, H412, H411, H410 și H400), se poate determina un PNEC acvatic. În aceste circumstanțe, există pericole neclasificate pentru sediment și sol deoarece toxicitatea pentru organismele acvatice este utilizată ca un indicator al nivelului de îngrijorare privind organismele din sediment și din sol, și se întreprinde un screening al caracterizării riscurilor pe baza metodei partiției la echilibru¹⁵ în vederea determinării PNEC-urilor pentru sediment și sol. Rezultă că evaluarea cantitativă a expunerii, și anume determinarea PEC-urilor, este obligatorie pentru apă, sediment și sol.

Substanțele care, pentru mediu, au doar clasificarea „Poate provoca efecte adverse pe termen lung asupra mediului acvatic” (și anume, H413) au fost catalogate, pe baza datelor de testare și a altor date, ca fiind persistente în mediul acvatic și potențial bioacumulative. Există, de asemenea, pericole potențiale pentru sediment și sol, din partea acestor substanțe, deoarece ele sunt potențial bioacumulative în toate organismele și sunt, de asemenea, potențial persistente în sediment și în sol. Rezultă că evaluarea expunerii este obligatorie pentru compartimentele de mediu apă, sediment și sol, și aceasta poate fi cantitativă sau calitativă, după caz.

Substanțele PBT și vPvB au fost catalogate ca fiind persistente și bioacumulative (ultimele fiind, de asemenea, toxice) în mediu ca întreg. Rezultă că evaluarea calitativă a expunerii este obligatorie pentru compartimentele de mediu apă, sediment și sol.

B.8.4.2.2 Pericole neclasificate

În cazul în care există date privind ecotoxicitatea care indică efecte asupra organismelor acvatice, însă substanța nu este clasificată ca fiind nocivă pentru mediul acvatic, se poate totuși determina un PNEC acvatic care să indice faptul că există un pericol pentru mediul acvatic. În aceste circumstanțe, există pericole neclasificate și pentru sediment și sol, deoarece toxicitatea pentru organismele acvatice este utilizată ca un indicator al nivelului de îngrijorare privind organismele din sediment și sol, și se efectuează un screening al caracterizării riscurilor pe baza metodei partiției la echilibru¹⁶ în vederea determinării PNEC-urilor pentru sediment și sol. Rezultă că evaluarea cantitativă a expunerii, și anume determinarea PEC-urilor, este obligatorie pentru apă, sediment și sol.

În cazul în care există date privind ecotoxicitatea, manifestată prin efecte la organismele din sediment, se poate determina un PNEC pentru sediment și există un risc pentru acest compartiment. Rezultă că este obligatorie o evaluare a expunerii pentru sediment.

În cazul în care există date privind ecotoxicitatea manifestată prin efecte la organismele din sol, se poate determina un PNEC pentru sol și există un risc pentru acest compartiment. Rezultă că este obligatorie o evaluare a expunerii pentru sol.

Efectele asupra stațiilor de epurare a apelor uzate pot fi, de regulă, evaluate împreună cu caracterizarea riscurilor pentru apă.

¹⁵ În lipsa informațiilor din studiile privind solul și sedimentul, PNEC-urile pentru aceste ținte de protecție se pot determina din informațiile privind toxicitatea acvatică, pe baza metodei partiției la echilibru (a se vedea capitolele R.10.5.2.1 și R.10.6.1 din Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice). Metoda partiție-echilibru se aplică respectând următoarele condiții: Nu există niciun mod de acțiune specific al absorbției în sedimente; substanța nu este foarte adsorbantă; adsorbția nu este determinată de alți factori în afară de log Kow; nu există studii experimentale privind solul și sedimentele disponibile care să arate că nu trebuie să se aștepte niciun efect; pentru a aplica metoda de partiție la echilibru substanțelor cu un log Pow >5 consultați Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice, Partea E.4.3.3.

¹⁶ A se vedea nota de subsol 12.

Partea B: Evaluarea pericolelor

Vor exista cazuri în care evaluarea expunerii se impune în alte circumstanțe, de exemplu în vederea evaluării otrăvirii secundare sau pentru substanțe care prezintă un pericol pentru aer. Acestea rămân la latitudinea evaluatorului de risc, de la caz la caz.

B.8.5 Tipuri de evaluări ale expunerii și caracterizări ale riscurilor

Rezultatul evaluării pericolelor determină tipul de evaluare a expunerii și caracterizare a riscurilor.

B.8.5.1 Sănătatea umană

[Tabelul B-8-2](#) prezintă un rezumat al tipurilor de evaluări ale expunerii care pot să fie necesare pentru sănătatea umană și este inclus în acest document cu scopul de a ilustra relația dintre domeniul de aplicare al evaluării expunerii cu caracterizarea riscurilor și gestionarea riscurilor (pentru informații suplimentare, a se vedea Ghidul cerințelor privind informațiile și evaluarea securității chimice). Tabelul combină domeniul de aplicare al evaluării expunerii (și anume, căi de expunere și tip de efecte) cu tipul de caracterizare a riscurilor necesară (și anume, cantitativă sau calitativă) și cu obiectivul privind gestionarea riscurilor corespunzătoare (și anume, limitarea expunerii la un $RCR < 1$ sau minimizarea expunerii).

Coloana a 2-a din Tabelul B-8-2 indică dacă un pericol a fost identificat pe baza efectelor observate. Următoarele două coloane diferențiază apoi diferitele tipuri de efecte clasificabile și specifică dacă se pot sau nu determina DNEL-uri. „Nu” în coloana DNEL indică faptul că, pentru efectul observat, datele disponibile sau natura efectului nu permit determinarea unui descriptor al dozelor și, în consecință, nu se poate determina un „nivel fără efect”.

Acest rezultat determină apoi tipul de caracterizare a riscurilor (și anume, cantitativă sau calitativă), obiectivul privind gestionarea riscurilor (și anume, limitarea expunerii la un nivel fără efect sau minimizarea expunerii) și tipul de estimare a expunerii solicitat (de exemplu, o expunere medie pe parcursul unei zile și/sau o expunere pe termen scurt în timpul unui eveniment singular). Atunci când nu se poate determina niciun DNEL, este posibil ca elemente privind evaluarea (semi)cantitativă să fie totuși necesare. De exemplu, poate fi disponibil un nivel calculat cu efect minim (DMEL) care poate fi comparat cu estimările privind expunerea care să caracterizeze „expunerea minimizată”. În lipsa unui DMEL, solicitantul înregistrării trebuie totuși să furnizeze estimări ale expunerii, ca probe care justifică eficacitatea măsurilor de gestionare a riscurilor descrise în scenariul de expunere.

Tabelul B-8-2: Tipuri de evaluări ale expunerii și caracterizări ale riscurilor privind sănătatea umană

Pericole identificate	Criterii de clasificare îndeplinite ¹⁷	Se poate determina DNEL	Scopul gestionării riscurilor urmărește:	Estimare de expunere	Tipul de caracterizare a riscurilor
Da	Local acut	Da	Limitarea expunerii pe cale specifică la un $RCR < 1$	Necesară pentru expunerea pe termen scurt	Cantitativă
Da	Local acut	Nu	Minimizarea expunerii pe cale specifică	Probe justificative potențial necesare	Calitativă sau semicantitativă
Da	Sistemic acut	Da	Limitarea expunerii combinate la un $RCR < 1$	Necesară pentru expunerea pe termen scurt	Cantitativă
Da	Sistemic acut	Nu	Minimizarea expunerii pe toate căile	Probe justificative potențial necesare	Calitativă sau semicantitativă
Da	Local cronic	Da	Limitarea expunerii pe cale specifică la un $RCR < 1$	Necesară pentru expunerea medie pe zi	Cantitativă

¹⁷ A se vedea frazele de pericol care indică efecte locale și sistemice acute (apendicele 2) și efecte cronice (apendicele 3).

Partea B: Evaluarea pericolelor

Pericole identificate	Criterii de clasificare îndeplinite ¹⁷	Se poate determina DNEL	Scopul gestionării riscurilor urmărește:	Estimare de expunere	Tipul de caracterizare a riscurilor
Da	Local cronic	Nu	Minimizarea expunerii pe cale specifică	Probe justificative potențial necesare	Calitativă sau semicantitativă
Da	Cronic Sistemic	Da	Limitarea expunerii combinate la un RCR < 1	Necesară pentru expunerea medie pe zi	Cantitativă
Da	Cronic Sistemic	Nu	Minimizarea expunerii pe toate căile	Probe justificative potențial necesare	Calitativă sau semicantitativă
Da	Nu	Da	În cazul în care pericolele identificate nu conduc la o clasificare, trebuie făcută aceeași diferențiere a tipurilor de efecte și a căilor de expunere, așa cum este prezentat în rândurile de mai sus.		
Da	Nu	Nu			
Nu	Nu	Nu	Nu este necesară evaluarea expunerii pentru calea corespunzătoare și pentru tipul de efect aferent. A se reține: în cazul în care un solicitant adaptează cerințele privind informațiile, pe baza considerațiilor cuprinse în anexa XI, secțiunea 3 („testarea pe bază de expunere adaptată pentru o anumită substanță”), această adaptare trebuie să fie justificată printr-o evaluare a expunerii. Astfel de evaluări ale expunerii trebuie să includă întotdeauna estimările de expunere.		

Este important de reținut că, pentru sănătatea umană:

- efectele locale și sistemice trebuie diferențiate în vederea identificării măsurilor de gestionare a riscurilor și a caracterizării riscurilor corespunzătoare pentru căi unice de expunere pentru o anumită substanță (efecte locale), sau pentru căi de expunere combinate pentru o anumită substanță (efecte sistemice). Odată stabilite măsurile de gestionare a riscurilor pentru fiecare cale de expunere, este de preferat ca măsurile concrete luate în vederea limitării sau a minimizării expunerii să fie întreprinse la sursa expunerii (și anume, izolare și măsuri tehnice de control în detrimentul echipamentului de protecție personal);
- efectele pe termen scurt și cele pe termen lung trebuie diferențiate în vederea identificării gestionării riscurilor și a estimărilor de expunere potențial necesare pentru picul expunerii sau pentru o expunere singulară;
- în momentul diferențierii între tipurile de efecte locale observate și căile de expunere corespunzătoare, trebuie să se țină cont de următoarele aspecte. În cazul în care se observă efecte dermice, de regulă acest fapt duce la considerații privind efecte potențiale asupra căilor respiratorii (mai puțin în cazul în care există suficiente informații disponibile privind efectele asupra căilor respiratorii). De asemenea, se recomandă ca depistarea anumitor efecte locale acute să ducă la considerații privind posibilitatea existenței efectelor pe termen lung cu mecanism similar. Un exemplu în acest sens este iritația pielii sau a ochilor, care poate determina îngrijorare nu doar cu privire la iritația acută, ci și în ceea ce privește iritația pe termen lung a căilor respiratorii. În mod clar, efectul asupra căilor respiratorii este relevant doar în cazul în care substanța are o presiune a vaporilor suficient de mare sau dacă formează un aerosol sau praf, ținând cont de condițiile de utilizare estimate;
- disponibilitatea unui descriptor al dozelor (și, în consecință, o posibilă determinare a DNEL) trebuie diferențiată de situația în care nu se poate determina niciun DNEL pentru efectele observate. În cazul în care nu există niciun DNEL disponibil, măsurile de gestionare a riscurilor se vor axa pe minimizarea expunerii și riscurile vor fi caracterizate din punct de vedere calitativ. Într-o asemenea situație, estimările de expunere vor susține, mai degrabă, demonstrarea eficacității măsurilor de gestionare a riscurilor decât o caracterizare a riscurilor cantitativă.

Partea B: Evaluarea pericolelor

B.8.5.2 Mediu

Tipul de evaluare a expunerii care poate fi necesar pentru mediu poate fi cantitativ sau calitativ. Acesta poate viza diferite compartimente de mediu, și anume apa, sedimentul și solul. Scopul privind protecția în vederea protejării mediului poate varia între compartimente. În plus, de la caz la caz, pot fi necesare alte tipuri de evaluări ale expunerii în vederea caracterizării riscurilor, de exemplu evaluarea otrăvirii secundare sau a efectelor în aer. Efectele asupra stațiilor de epurare a apelor uzate pot fi, de regulă, evaluate împreună cu caracterizarea riscurilor pentru apă.

Partea B: Evaluarea pericolelor

Apendicele 1 Clase de pericol din anexa I la Regulamentul (CE) nr. 1272/2008

Clase de pericol	
2	Pericole fizice
3.1	Toxicitate acută
3.2	Corodare/iritare a pielii
3.3	Lezare gravă a ochilor/iritare a ochilor
3.4	Sensibilizare a căilor respiratorii sau a pielii
3.5	Mutagenitate a celulelor embrionare
3.6	Cancerigenitate
3.7	Toxicitate reproductivă: efecte adverse asupra funcției sexuale și fertilității sau asupra dezvoltării
3.8	Toxicitate specifică pentru organele țintă – expunere unică (alta decât efectele narcotice)
3.9	Toxicitate specifică pentru organele țintă – expunere repetată
3.10	Pericole de aspirare
4.1	Periculos pentru mediul acvatic
5.1	Periculos pentru stratul de ozon

Apendicele 2 Clasificarea în funcție de efectele asupra sănătății umane după expunere pe termen scurt

În evaluarea pericolelor se va concluziona dacă oricare dintre următoarele fraze trebuie atribuită, în funcție de criteriile descrise în Regulamentul CLP. În cazul în care trebuie atribuite asemenea fraze, poate fi necesară evaluarea privind expunerea pe termen scurt (sistemică și/sau locală) pe una sau mai multe căi de expunere.

Toxicitate acută 1 și 2 H300, H310, H330

Toxicitate acută 3 H301, H311, H331

Toxicitate acută 4 H302, H312, H332

Toxicitate specifică pentru organele țintă după expunere unică (STOT SE):

- Leziuni ale organelor H370, H371
- Iritare a căilor respiratorii H335
- Somnolență și amețeală H336

Pericol de aspirare H304

Coroziv pentru căile respiratorii EUH071

Toxic în caz de contact cu ochii EUH070

Corodare/iritare a pielii H314, H315,

Lezare gravă a ochilor/iritare a ochilor H318, H319

Sensibilizare a căilor respiratorii/a pielii H334, H317

Toxicitate reproductivă H360, H361

Mutagenitate a celulelor embrionare H340, H341

Notă: Pentru substanțele toxice cu efect reproductiv și pentru mutagenii cu efect asupra celulelor embrionare, evaluarea expunerii pe termen scurt poate fi, de asemenea, relevantă, ținând cont de faptul că un eveniment singular de expunere pe termen scurt poate duce la efecte adverse.

Apendicele 3 Clasificarea în funcție de efectele asupra sănătății umane după expunere pe termen lung

În evaluarea pericolelor se va concluziona dacă oricare dintre următoarele fraze trebuie atribuită, în funcție de criteriile descrise în Regulamentul CLP. În cazul în care trebuie atribuite asemenea fraze, poate fi necesară evaluarea privind expunerea pe termen lung pe una sau mai multe căi de expunere.

Toxicitate specifică pentru organele țintă după expunere repetată (STOT RE): Leziuni ale organelor H372, H373

Toxicitate specifică pentru organele țintă după expunere unică (STOT SE): Iritare a căilor respiratorii H335

Crăpare a pielii EUH066

Coroziv pentru căile respiratorii EUH071

Sensibilizare a căilor respiratorii/a pielii H334, H317

Mutagenitate a celulelor embrionare H340, H341

Cancerigenitate H350, H351

Toxicitate reproductivă H360, H361, H362

Apendicele 4 Clasificarea în funcție de efectele asupra mediului

Apă, sedimente, sol și microorganisme

În evaluarea pericolelor se va concluziona dacă oricare dintre următoarele fraze trebuie atribuită, în funcție de criteriile descrise în Regulamentul CLP. Într-un astfel de caz este necesară evaluarea expunerii privind mediul.

H400 Foarte toxic pentru mediul acvatic
H410 Foarte toxic pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung
H411 Toxic pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung
H412 Nociv pentru mediul acvatic cu efecte pe termen lung
H413 Poate provoca efecte nocive pe termen lung asupra mediului acvatic

Otrăvire secundară

În evaluarea pericolelor se va concluziona dacă oricare dintre următoarele fraze trebuie atribuită, în funcție de criteriile descrise în Regulamentul CLP. În cazul în care trebuie atribuite asemenea fraze pentru sănătatea umană, poate fi necesară evaluarea expunerii privind otrăvirea secundară dacă substanța are un $\log K_{ow} \geq 3$ sau un $BCF \geq 100$ și nu este biodegradabilă imediat.

H373: Provoacă leziuni ale organelor în caz de expunere prelungită sau repetată (cat 2)
H372: Provoacă leziuni ale organelor în caz de expunere prelungită sau repetată (cat 1)
H360: Poate dăuna fertilității sau fătului (cat 1A sau 1B)
H361: Susceptibil de a dăuna fertilității sau fătului (cat 2)
H362: Poate dăuna copilului alăptat la sân

European Chemicals Agency
P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki
<http://echa.europa.eu>