



UNIONE EUROPEA

IL PARLAMENTO EUROPEO

IL CONSIGLIO

Bruxelles, 11 novembre 2008
(OR. en)

2007/0121 (COD)

PE-CONS 3671/08
ADD 1

COMPET 306
ENV 538
CHIMIE 49
MI 293
ENT 213
CODEC 1079

ATTI LEGISLATIVI ED ALTRI STRUMENTI

Oggetto: REGOLAMENTO DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL
CONSIGLIO relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio
delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga le direttive
67/548/CEE e 1999/45/CE e che reca modifica al regolamento (CE)
n. 1907/2006

ALLEGATO I

Disposizioni relative alla classificazione e all'etichettatura delle sostanze e delle miscele pericolose

Il presente allegato enuncia i criteri per la classificazione delle sostanze e delle miscele nelle classi di pericolo e nelle loro differenziazioni e fissa disposizioni aggiuntive sulle modalità di applicazione di tali criteri.

1. PARTE 1: PRINCIPI GENERALI PER LA CLASSIFICAZIONE E L'ETICHETTATURA

1.0. DEFINIZIONI

Per "gas" si intende una sostanza che:

- i) a 50 °C ha una tensione di vapore (assoluta) superiore a 300 kPa; o
- ii) è completamente gassosa a 20 °C alla tensione standard di 101.3 kPa.

Per "liquido" si intende una sostanza o miscela che:

- i) a 50 °C, ha una tensione di vapore non superiore a 300 kPa (3 bar);
- ii) non è completamente gassosa a 20 °C alla pressione standard di 101,3 kPa, e
- iii) ha un punto di fusione o un punto iniziale di fusione uguale o inferiore a 20 °C alla pressione standard di 101,3 kPa.

Per "solido" si intende una sostanza o miscela che non corrisponde alle definizioni di liquido o gas.

1.1. CLASSIFICAZIONE DELLE SOSTANZE E DELLE MISCELE

1.1.0 Cooperazione finalizzata al soddisfacimento delle prescrizioni del presente regolamento

I fornitori di una catena di approvvigionamento cooperano al fine di soddisfare le prescrizioni del presente regolamento in materia di classificazione, etichettatura e imballaggio.

I fornitori di un comparto industriale possono cooperare ai fini della gestione delle disposizioni transitorie di cui all'articolo 61 per le sostanze e le miscele immesse sul mercato.

Nel classificare le sostanze e le miscele in conformità al titolo II del presente regolamento, i fornitori di un comparto industriale possono cooperare costituendo una rete o con altri mezzi al fine di condividere dati e conoscenze. In tal caso i fornitori di un comparto industriale documentano approfonditamente la base su cui sono assunte le decisioni inerenti alla classificazione e mettono a disposizione delle autorità competenti e, a richiesta, delle pertinenti autorità preposte all'esecuzione la documentazione, corredata dei dati e delle informazioni su cui si basano le classificazioni. Tuttavia, allorché i fornitori di un comparto industriale cooperano in tal modo, ogni fornitore resta pienamente responsabile della classificazione, dell'etichettatura e dell'imballaggio delle sostanze e miscele che immette sul mercato, nonché del rispetto di qualsiasi altra prescrizione del presente regolamento.

La rete può altresì essere utilizzata per scambiare informazioni e migliori prassi allo scopo di rendere più semplice ottemperare agli obblighi in materia di notifica.

1.1.1. Ruolo e applicazione del giudizio di esperti e determinazione della forza probante

- 1.1.1.1 Se i criteri non possono essere applicati direttamente alle informazioni identificate disponibili, o se solo le informazioni di cui all'articolo 6, paragrafo 5, sono disponibili, la forza probante dei dati è determinata ricorrendo al giudizio di esperti, come disposto rispettivamente dall'articolo 9, paragrafo 3 o dall'articolo 9, paragrafo 4.
- 1.1.1.2. In relazione alla classificazione delle miscele, l'approccio può comprendere anche l'applicazione del giudizio di esperti in svariati settori al fine di assicurare che le informazioni esistenti possano essere utilizzate per quante più miscele possibili al fine di proteggere la salute umana e l'ambiente. Il giudizio di esperti può essere altresì richiesto per interpretare i dati ai fini della classificazione della pericolosità delle sostanze, specialmente laddove sia necessario determinare la forza probante.
- 1.1.1.3 La determinazione della forza probante implica che siano prese in considerazione congiuntamente tutte le informazioni disponibili riguardanti la determinazione del pericolo: risultati di appropriati studi *in vitro*, dati pertinenti sugli animali, informazioni tratte dall'applicazione dell'approccio per categorie (raggruppamento, metodo del "read-across"), risultati basati sui metodi (Q)SAR, esperienza umana basata su dati relativi a malattie professionali e infortuni, studi epidemiologici e clinici e studi di casi e osservazioni ben documentati. Alla qualità e alla coerenza dei dati è attribuita la dovuta importanza. Le informazioni relative alle sostanze o miscele da classificare sono prese in opportuna considerazione, così come i risultati degli studi sul sito d'azione e sul meccanismo o le modalità di azione. I risultati, negativi e positivi, sono valutati complessivamente per determinare la forza probante dei dati.

1.1.1.4 Ai fini della classificazione dei pericoli per la salute (parte 3) gli effetti pericolosi accertati osservati in appropriati studi sugli animali o risultanti dall'esperienza umana che corrispondono ai criteri di classificazione giustificano di norma la classificazione. Quando esistono dati derivanti sia da studi sull'uomo sia da studi sugli animali, ma con risultati divergenti, la qualità e l'attendibilità dei dati provenienti da entrambe le fonti sono valutate per stabilire la classificazione. In genere, dati sull'uomo appropriati, attendibili e rappresentativi (studi epidemiologici, studi di casi scientificamente validi, come specificato nel presente allegato, o dati sperimentali corroborati da dati statistici) prevalgono su altri dati. Tuttavia, anche nel caso di studi epidemiologici ben concepiti e correttamente realizzati il numero dei soggetti può non essere sufficiente a individuare effetti relativamente rari, ma significativi, o a discernere possibili fattori confondenti. Pertanto, risultati positivi ottenuti da studi su animali correttamente realizzati non sono necessariamente invalidati dall'assenza di dati positivi sull'uomo, ma richiedono una valutazione della fondatezza, della qualità e della validità statistica sia dei dati relativi all'uomo, sia dei dati relativi ad animali.

1.1.1.5 Ai fini della classificazione dei pericoli per la salute (parte 3), la via d'esposizione, le informazioni sui meccanismi e gli studi sul metabolismo sono utili per determinare la rilevanza di un effetto sull'uomo. Se tali informazioni suscitano dubbi quanto alla loro rilevanza per l'uomo, per quanto la fondatezza e la qualità dei dati siano incontestabili, può essere giustificata una classificazione inferiore. Quando è scientificamente provato che il meccanismo o il modo d'azione non è rilevante per l'uomo, la sostanza o la miscela non devono essere classificate.

1.1.2. Limiti di concentrazione specifici, fattori moltiplicatori e valori soglia generici

1.1.2.1 I limiti di concentrazione specifici o i fattori moltiplicatori sono applicati conformemente all'articolo 10.

1.1.2.2 *Valori soglia*

1.1.2.2.1I valori soglia indicano quando la presenza di una sostanza deve essere presa in considerazione ai fini della classificazione di una sostanza o di una miscela contenente tale sostanza pericolosa, sia essa in forma di impurezza identificata, di additivo o di singolo costituente (vedasi l'articolo 11).

1.1.2.2.2I valori soglia di cui all'articolo 11 sono i seguenti:

- a) in relazione ai pericoli per la salute e per l'ambiente di cui alle parti 3, 4 e 5 del presente allegato:
 - i) per le sostanze per le quali è fissato un limite di concentrazione specifico per la pertinente classe di pericolo o differenziazione nella parte 3 dell'allegato VI o nell'inventario delle classificazioni e delle etichettature di cui all'articolo 42 e se la classe di pericolo o la differenziazione sono menzionate nella tabella 1.1, il valore più basso tra il limite di concentrazione specifico e il corrispondente valore soglia generico figurante nella tabella 1.1; oppure
 - ii) per le sostanze per le quali è fissato un limite di concentrazione specifico per la pertinente classe di pericolo o differenziazione nella parte 3 dell'allegato VI o nell' inventario delle classificazioni e delle etichettature di cui all'articolo 42 e se la classe di pericolo o la differenziazione non sono menzionate nella tabella 1.1, il limite di concentrazione specifico fissato nella parte 3 dell'allegato VI o nell' inventario delle classificazioni e delle etichettature; oppure

- iii) per le sostanze per le quali non è fissato un limite di concentrazione specifico per la pertinente classe di pericolo o differenziazione nella parte 3 dell'allegato VI o nell' inventario delle classificazioni e delle etichettature di cui all'articolo 42 e se la classe di pericolo o la differenziazione sono menzionate nella tabella 1.1, il pertinente valore soglia generico fissato nella suddetta tabella; oppure
 - iv) per le sostanze per le quali non è fissato un limite di concentrazione specifico per la pertinente classe di pericolo o differenziazione nella parte 3 dell'allegato VI o nell' inventario delle classificazioni e delle etichettature di cui all'articolo 42 e se la classe di pericolo o la differenziazione non sono menzionate nella tabella 1.1, il limite di concentrazione generico per la classificazione nelle pertinenti sezioni delle parti 3, 4 e 5 del presente allegato.
- b) In relazione ai pericoli per l'ambiente acquatico di cui alla sezione 4.1 del presente allegato:
- i) per le sostanze per le quali è stato fissato un fattore M moltiplicatore per la pertinente categoria di pericolo nella parte 3 dell'allegato VI o nell'inventario delle classificazioni e delle etichettature di cui all'articolo 42, il valore soglia generico figurante nella tabella 1.1, adeguato applicando il calcolo specificato nella sezione 4.1 del presente allegato, ovvero
 - ii) per le sostanze per le quali non è stato fissato un fattore moltiplicatore per la pertinente categoria di pericolo nella parte 3 dell'allegato VI o nell'inventario delle classificazioni e delle etichettature di cui all'articolo 42, il pertinente valore soglia generico figurante nella tabella 1.1.

Tabella 1.1
Valori soglia generici

Classe di pericolo	Valori soglia generici da prendere in considerazione
Tossicità acuta:	
– Categoria 1-3	0,1%
– Categoria 4	1%
Corrosione/irritazione della pelle	1% ¹
Gravi danni oculari/irritazione oculare	1% ²
– Nocivo per l'ambiente acquatico	0,1% ³
– tossicità acuta 1, categoria 1	0,1% ⁴
– tossicità cronica, categoria 1	1%
– tossicità cronica, categorie 2-4	

Nota:

I valori soglia generici sono espressi in percentuale in peso, tranne che per le miscele gassose, per le quali sono espressi in percentuale in volume.

¹ O < 1% se pertinente, cfr. 3.2.3.3.1.

² O < 1% se pertinente, cfr. 3.3.3.3.1.

³ O < 0,1% se pertinente cfr. 4.1.3.1.

⁴ O < 0,1% se pertinente cfr. 4.1.3.1.

1.1.3. Principi ponte per la classificazione delle miscele quando non sono disponibili dati sperimentali per la miscela in quanto tale

Quando la miscela stessa non è stata sottoposta a prove per determinarne le proprietà pericolose, ma esistono dati sufficienti su miscele analoghe già sottoposte a prove e sulle singole sostanze pericolose che compongono la miscela che consentono di caratterizzare adeguatamente i pericoli della miscela, tali dati sono utilizzati applicando i seguenti principi ponte cui è fatto riferimento all'articolo 9, paragrafo 4, per ciascuna delle singole classi di pericolo figuranti nella parte 3 e nella parte 4 del presente allegato, fatte salve le disposizioni specifiche relative alle miscele di ciascuna classe di pericolo.

1.1.3.1. *Diluizione*

Se una miscela è diluita con una sostanza (diluente) appartenente a una categoria di pericolo equivalente o inferiore a quella del componente meno pericoloso e che si ritiene non debba alterare la classificazione di altri componenti,

- la nuova miscela è classificata come equivalente alla miscela originale; o
- è applicato il metodo di classificazione delle miscele specificato in ciascuna sezione della parte 3 e della parte 4 quando esistono dati per tutti i componenti della miscela o per alcuni di essi; o
- in caso di tossicità acuta, il metodo di classificazione delle miscele basato sui loro componenti (formula di additività).

1.1.3.2. *Lotti di fabbricazione*

La categoria di pericolo di un lotto di fabbricazione di una miscela può essere considerata sostanzialmente equivalente a quella di un altro lotto dello stesso prodotto commerciale, fabbricato dallo stesso fornitore o sotto il suo controllo, a meno che vi sia ragione di ritenere che vi sono variazioni significative tali da modificare la classificazione del pericolo del lotto. In tal caso, occorre procedere a una nuova valutazione.

1.1.3.3. *Concentrazione di miscele altamente pericolose*

In caso di classificazione delle miscele di cui alle sezioni 3.1, 3.2, 3.3, 3.8, 3.9, 3.10 e 4.1, se una miscela è classificata nella categoria o sottocategoria di pericolo più elevata e la concentrazione dei componenti della miscela appartenenti a tale categoria o sottocategoria è aumentata, la nuova miscela è classificata in tale categoria o sottocategoria, senza prove supplementari.

1.1.3.4. *Interpolazione all'interno di una categoria di tossicità*

In caso di classificazione delle sostanze di cui ai capitoli 3.1, 3.2, 3.3, 3.8, 3.9, 3.10 e 4.1, se di tre miscele i cui componenti sono sostanze pericolose identiche le miscele A e B appartengono alla stessa categoria di pericolo e la miscela C contiene come componenti le stesse sostanze pericolose attive in concentrazioni intermedie rispetto alle concentrazioni dei componenti pericolosi delle miscele A e B, la miscela C è considerata appartenente alla stessa categoria di pericolo delle miscele A e B.

1.1.3.5. *Miscela sostanzialmente simili*

Nel seguente caso:

- a) due miscele contenenti ciascuna due componenti:
 - i) A + B
 - ii) C + B;
- b) la concentrazione del componente B è essenzialmente la stessa in entrambe le miscele;
- c) la concentrazione del componente A nella miscela i) è uguale a quella del componente C nella miscela ii);
- d) per A e C si dispone di dati relativi ai pericoli sostanzialmente equivalenti, ossia A e C appartengono alla stessa categoria di pericolo e non si ritiene che possano influire sulla classificazione dei pericoli di B.

Se la miscela i) è già classificata in una particolare classe di pericolo sulla base di dati sperimentali, la miscela ii) è classificata nella stessa categoria di pericolo.

1.1.3.6. *Revisione della classificazione qualora la composizione di una miscela sia mutata*

Sono definite le seguenti variazioni della concentrazione iniziale per l'applicazione dell'articolo 15, paragrafo 2, lettera a):

Tabella 1.2

Principio ponte per le modifiche della composizione di una miscela

Intervallo di concentrazione iniziale del componente	Variazione ammessa della concentrazione iniziale del componente
$\leq 2,5\%$	$\pm 30\%$
$2,5 < C \leq 10\%$	$\pm 20\%$
$10 < C \leq 25\%$	$\pm 10\%$
$25 < C \leq 100\%$	$\pm 5\%$

1.1.3.7. *Aerosol*

In caso di classificazione delle miscele di cui alle sezioni 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.8 e 3.9, una miscela sotto forma di aerosol è classificata nella stessa categoria di pericolo della miscela in altra forma, a condizione che il gas propellente aggiunto non alteri le proprietà pericolose della miscela al momento della vaporizzazione e sia scientificamente dimostrato che la pericolosità della sostanza, sotto forma di aerosol, non risulta aumentata.

1.2. ETICHETTATURA

1.2.1. Dimensioni e caratteristiche degli elementi dell'etichetta

1.2.1.1. I pittogrammi di pericolo riportati nell'allegato V sono costituiti da un simbolo nero su fondo bianco, con un bordo rosso sufficientemente largo da risultare chiaramente visibile.

1.2.1.2. I pittogrammi di pericolo hanno la forma di un quadrato poggiante su una punta. Ogni pittogramma copre almeno un quindicesimo della superficie dell'etichetta armonizzata e la sua superficie minima non misura meno di 1 cm².

1.2.1.3. Le dimensioni dell'etichetta sono le seguenti:

Tabella 1.3
Dimensioni delle etichette

Capacità dell'imballaggio	Dimensioni (in millimetri)
Sotto i 3 litri:	Possibilmente almeno 52 x 74
Oltre i 3 litri, ma sotto i 50 litri:	Almeno 74 x 105
Oltre i 50 litri, ma sotto i 500 litri:	Almeno 105 x 148
Oltre i 500 litri:	Almeno 148 x 210

1.3. DEROGHE ALLE DISPOSIZIONI RELATIVE ALL'ETICHETTATURA IN CASI PARTICOLARI

Ai sensi dell'articolo 23, si applicano le seguenti deroghe:

1.3.1. Bombole del gas trasportabili

Per le bombole di gas trasportabili con una capacità d'acqua non superiore a 150 litri è consentita una delle seguenti alternative:

- a) Formato e dimensioni secondo le prescrizioni dell'edizione in vigore della norma ISO 7225 "Bombole del gas – Etichettatura precauzionale". In tal caso, l'etichetta può recare il nome generico o la denominazione industriale o commerciale della sostanza o miscela, a condizione che le sostanze pericolose della miscela siano indicate sul corpo della bombola in maniera chiara e indelebile.
- b) Le informazioni di cui all'articolo 17 sono fornite su un disco o un'etichetta durevoli saldamente fissati alla bombola.

1.3.2. Bombole del gas per propano, butano o gas di petrolio liquefatto (GPL).

- 1.3.2.1. Se il propano, il butano e il gas di petrolio liquefatto (GPL) o una miscela contenente queste sostanze, classificate secondo i criteri del presente allegato, sono immessi sul mercato in bombole chiuse ricaricabili o in cartucce non ricaricabili conformi alla norma EN 417 come gas combustibili che vengono liberati unicamente in vista della loro combustione (EN 417, ediz. in vigore: "Cartucce metalliche non ricaricabili per gas di petrolio liquefatto, con o senza valvola, destinate ad apparecchiature portatili; costruzione, ispezione, collaudo e marcatura"), queste bombole o cartucce sono etichettate soltanto con il pittogramma appropriato, le indicazioni di pericolo e i consigli di prudenza riguardanti l'infiammabilità.
- 1.3.2.2. L'etichetta non riporta necessariamente informazioni concernenti gli effetti sulla salute umana e l'ambiente. Il fornitore comunica però agli utilizzatori a valle o ai distributori, nella scheda dei dati di sicurezza (SDS), le informazioni riguardanti gli effetti sulla salute umana e l'ambiente.
- 1.3.2.3. Ai consumatori sono comunicate informazioni sufficienti a permettere loro di adottare tutte le misure necessarie per la tutela della salute e della sicurezza.

1.3.3. Aerosol e contenitori muniti di un dispositivo sigillato di nebulizzazione e contenenti sostanze o miscele classificate come pericolose in caso di aspirazione

Per quanto concerne l'applicazione del punto 3.10.4, le sostanze o miscele classificate secondo i criteri di cui ai punti 3.10.2 e 3.10.3 non recano necessariamente sull'etichetta indicazioni relative a tale pericolo quando sono immesse sul mercato in contenitori aerosol o in contenitori muniti di un dispositivo sigillato di nebulizzazione.

1.3.4. Metalli in forma massiva, leghe, miscele contenenti polimeri, miscele contenenti elastomeri

1.3.4.1. I metalli in forma massiva, le leghe, le miscele contenenti polimeri e quelle contenenti elastomeri, anche se classificati come pericolosi secondo i criteri del presente allegato, non richiedono un'etichetta conforme al presente allegato se non presentano un pericolo né per la salute umana a seguito di inalazione, ingestione o contatto con la pelle né per l'ambiente acquatico nella forma in cui sono immessi sul mercato.

1.3.4.2. Il fornitore comunica però le informazioni agli utilizzatori a valle o ai distributori nella SDS.

1.3.5. Esplosivi immessi sul mercato destinati a produrre effetti esplosivi o pirotecnici

Gli esplosivi, di cui al punto 2.1, immessi sul mercato destinati a produrre effetti esplosivi o pirotecnici sono etichettati e imballati esclusivamente in conformità alle disposizioni relative agli esplosivi.

1.4 RICHIESTA DI UTILIZZARE UNA DENOMINAZIONE CHIMICA ALTERNATIVA

1.4.1 Le richieste di utilizzare una denominazione chimica alternativa a norma dell'articolo 24 possono essere soddisfatte soltanto se

- I) alla sostanza non è stato attribuito un limite comunitario di esposizione sul luogo di lavoro e

- II) il fabbricante, l'importatore o l'utilizzatore a valle può dimostrare che l'uso della denominazione chimica alternativa soddisfa la necessità di fornire informazioni sufficienti per poter adottare nel luogo di lavoro le necessarie precauzioni ai fini della tutela della salute e della sicurezza e la necessità di assicurare che possano essere controllati i rischi connessi alla manipolazione della miscela, e
- III) la sostanza è classificata esclusivamente in una o più delle seguenti categorie di pericolo:
- a) una delle categorie di pericolo cui è fatto riferimento nella parte 2 del presente allegato;
 - b) tossicità acuta, categoria 4;
 - c) corrosione/irritazione della pelle, categoria 2;
 - d) gravi danni oculari/ irritazione oculare, categoria 2;
 - e) tossicità specifica per organi bersaglio – esposizione singola, categoria 2 o 3;
 - f) tossicità specifica per organi bersaglio – esposizione ripetuta, categoria 2;
 - g) nocivo per l'ambiente acquatico – tossicità cronica, categoria 3 o 4.

1.4.2 Scelta della o delle denominazioni chimiche per le miscele destinate all'industria profumiera

Per le sostanze esistenti in natura possono essere utilizzate una denominazione o denominazioni chimiche del tipo "olio essenziale di..." o "estratto di ..." anziché le denominazioni chimiche dei componenti di tale olio essenziale o estratto di cui all'articolo 18, paragrafo 3, lettera b).

1.5 ESENZIONI DALLE PRESCRIZIONI IN MATERIA DI ETICHETTATURA E IMBALLAGGIO

1.5.1 Esenzioni dall'articolo 31 [(Articolo 29, paragrafo 1)]

1.5.1.1 Se si applica l'articolo 29, paragrafo 1, lettera a), gli elementi dell'etichetta menzionati all'articolo 17 possono essere forniti in uno dei modi seguenti:

- a) su etichette pieghevoli; ovvero
- b) su cartellini pendenti; ovvero
- c) su un imballaggio esterno.

1.5.1.2 L'etichetta apposta su un imballaggio interno riporta quantomeno pittogrammi di pericolo, l'identificatore del prodotto di cui all'articolo 18 e il nome e il numero di telefono del fornitore della sostanza o miscela.

1.5.2 Esenzioni dall'articolo 17 [(Articolo 29, paragrafo 2)]

1.5.2.1 *Etichettatura di imballaggi che non contengono una quantità superiore a 125 ml*

1.5.2.1.1 Le indicazioni di pericolo e i consigli di prudenza collegati alle categorie di pericolo elencate in appresso possono non figurare tra gli elementi dell'etichetta prescritti all'articolo 17 se:

- a) la quantità contenuta nell'imballaggio non è superiore a 125 ml; e

- b) la sostanza o miscela è classificata in una o più delle seguenti categorie di pericolo:
- 1) Gas comburenti di categoria 1;
 - 2) Gas sotto pressione;
 - 3) Liquidi infiammabili di categoria 2 o 3;
 - 4) Solidi infiammabili di categoria 1 or 2;
 - 5) Sostanze o miscele auto-reattive dei tipi da C a F;
 - 6) Sostanze o miscele auto-riscaldanti di categoria 2;
 - 7) Sostanze e miscele che, a contatto con l'acqua, sviluppano gas infiammabili di categoria 1, 2 or 3;
 - 8) Liquidi comburenti di categoria 2 o 3;
 - 9) Solidi comburenti di categoria 2 o 3;
 - 10) Perossido organico dei tipi da C a F;
 - 11) Tossicità acuta della categoria 4, se le sostanze o miscele non sono fornite al pubblico;
 - 12) Irritazione cutanea di categoria 2;

- 13) Irritazione oculare di categoria 2;
- 14) Tossicità specifica per organi bersaglio – esposizione singola di categoria 2 o 3, se la sostanza o miscela non sono fornite al pubblico;
- 15) Tossicità specifica per organi bersaglio – esposizione ripetuta di categoria 2, se la sostanza o miscela non sono fornite al pubblico;
- 16) Nocivo per l'ambiente acquatico – Tossicità acuta di categoria 1;
- 17) Nocivo per l'ambiente acquatico – Tossicità cronica di categoria 1 o 2.

Le esenzioni relative all'etichettatura di piccoli imballaggi di aerosol come infiammabili stabilite nella direttiva 75/324/CEE si applicano ai generatori di aerosol.

1.5.2.1.2I consigli di prudenza collegati alle categorie di pericolo elencate in appresso possono non figurare tra gli elementi dell'etichetta prescritti all'articolo 17 se:

- a) La quantità contenuta nell'imballaggio non è superiore a 125 ml; e
- b) La sostanza o miscela sono classificate in una o più delle seguenti categorie di pericolo:
 - 1) Gas infiammabili della categoria 2;
 - 2) Tossicità sulla riproduzione: effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento;
 - 3) Nocivo per l'ambiente acquatico – Tossicità cronica della categoria 3 o 4.

1.5.2.1.3 Il pittogramma, l'indicazione di pericolo e il consiglio di prudenza collegati alle categorie di pericolo elencate in appresso possono non figurare tra gli elementi dell'etichetta prescritti all'articolo 17 se:

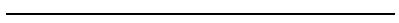
- a) la quantità contenuta nell'imballaggio non è superiore a 125 ml; e
- b) la sostanza o miscela è classificata in una o più delle seguenti categorie di pericolo:
 - 1) Corrosivo per i metalli.

1.5.2.2 *Etichettatura di imballaggi solubili monouso*

Gli elementi dell'etichetta prescritti all'articolo 17 possono non figurare sugli imballaggi solubili monouso se:

- a) la quantità contenuta in ciascun imballaggio solubile non è superiore a 25 ml;
- b) la classificazione del contenuto dell'imballaggio solubile è esclusivamente una o più delle categorie di pericolo elencate al punto 1.5.2.1.1, lettera b); e
- c) l'imballaggio solubile è contenuto in un imballaggio esterno che soddisfa integralmente le prescrizioni dell'articolo 17.

1.5.2.3 La sezione 1.5.2.2 non si applica alle sostanze o miscele che rientrano nel campo di applicazione della direttiva 91/414/CEE o della direttiva 98/8/CE.



2. PARTE 2: PERICOLI FISICI

2.1. ESPLOSIVI

2.1.1. Definizioni

2.1.1.1. La classe degli esplosivi comprende:

- a) le sostanze e miscele esplosive;
- b) gli articoli esplosivi, ad eccezione dei dispositivi contenenti sostanze o miscele esplosive in quantità tali o di natura tale che la loro accensione o il loro innesco involontari o accidentali non causano alcun effetto esterno al dispositivo consistente in proiezione, incendio, fumo, calore o forte rumore;
- c) le sostanze, le miscele e gli articoli non menzionati alle lettere a) e b) che siano fabbricati al fine di produrre un effetto pratico esplosivo o pirotecnico.

2.1.1.2. Ai fini del presente regolamento, s'intende per:

sostanza o miscela esplosiva, una sostanza solida o liquida (o una miscela di sostanze) che può, per reazione chimica, sviluppare gas a una temperatura, una pressione e una velocità tali da causare danni nell'area circostante. Le sostanze pirotecniche sono comprese in questa definizione anche se non sviluppano gas;

sostanza o miscela pirotecnica, una sostanza o miscela di sostanze destinata a produrre un effetto calorifico, luminoso, sonoro, gassoso o fumogeno o una combinazione di tali effetti, a seguito di reazioni chimiche esotermiche automantenute non detonanti;

esplosivo instabile, una sostanza o miscela esplosiva termicamente instabile e/o troppo sensibile per essere manipolata, trasportata e utilizzata in condizioni normali;

articolo esplosivo, un oggetto contenente una o più sostanze o miscele esplosive;

articolo pirotecnico, un oggetto contenente una o più sostanze o miscele pirotecniche;

esplosivo intenzionale, una sostanza, una miscela o un articolo fabbricati con lo scopo di produrre un effetto pratico, esplosivo o pirotecnico.

2.1.2. Criteri di classificazione

2.1.2.1. Le sostanze, le miscele e gli articoli appartenenti a questa classe sono classificati come esplosivi instabili sulla base del diagramma alla tabella 2.1.2. I metodi di prova sono descritti nella parte I delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri.

2.1.2.2. Le sostanze, le miscele e gli articoli appartenenti a questa classe che non sono classificati come esplosivi instabili sono assegnati a una delle seguenti sei divisioni, secondo il tipo di pericolo che presentano:

- a) Divisione 1.1 Sostanze, miscele e articoli che presentano un pericolo di esplosione di massa (un'esplosione di massa è un'esplosione che interessa in modo praticamente istantaneo la quasi totalità della quantità presente);
- b) Divisione 1.2 Sostanze, miscele e articoli che presentano un pericolo di proiezione senza pericolo di esplosione di massa;
- c) Divisione 1.3 Sostanze, miscele e articoli che presentano un pericolo di incendio con leggero pericolo di spostamento di aria o di proiezione o di entrambi, ma senza pericolo di esplosione di massa:
 - i) la cui combustione dà luogo a un considerevole irraggiamento termico;
 - ii) che bruciano gli uni dopo gli altri con effetti ridotti di spostamento di aria o di proiezione o di entrambi;

- d) Divisione 1.4 Sostanze, miscele e articoli che non presentano un pericolo significativo:
- sostanze, miscele e articoli che presentano solo un pericolo minore in caso di accensione o innesco. Gli effetti sono essenzialmente limitati al collo e di norma non danno luogo alla proiezione di frammenti di dimensioni significative o a distanza significativa. Un incendio esterno non deve causare l'esplosione praticamente istantanea della quasi totalità del contenuto del collo;
- e) Divisione 1.5 Sostanze o miscele molto poco sensibili che presentano un pericolo di esplosione di massa:
- sostanze e miscele che presentano un pericolo di esplosione di massa ma che sono così poco sensibili che la probabilità di innesco o di passaggio dalla combustione alla detonazione è molto ridotta in condizioni normali;
- f) Divisione 1.6 Articoli estremamente poco sensibili che non presentano un pericolo di esplosione di massa:
- articoli contenenti solo sostanze o miscele detonanti estremamente poco sensibili e per i quali la probabilità di innesco o di propagazione accidentale è trascurabile.

2.1.2.3 Gli esplosivi che non sono classificati come esplosivi instabili sono classificati in una delle sei divisioni di cui al punto 2.1.2.2 del presente allegato sulla base delle prove delle serie da 2 a 8 descritte nella parte I delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, secondo i risultati delle prove indicate nella tabella 2.1.1:

Tabella 2.1.1

Criteri di classificazione degli esplosivi

Categoria	Criteri
Esplosivi instabili o esplosivi delle divisioni da 1.1 a 1.6	<p>Per gli esplosivi delle divisioni da 1.1 a 1.6, devono essere effettuate le seguenti prove di base:</p> <p>Esplosibilità: prove della serie 2 di cui alla sezione 12 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri. Gli esplosivi intenzionali¹ non sono sottoposti alle prove della serie 2 delle Nazioni Unite;</p> <p>Sensibilità: prove della serie 3 di cui alla sezione 13 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri.</p> <p>Stabilità termica: prove della serie 3 c) di cui alla sottosezione 13.6.1 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri.</p> <p>Ulteriori prove sono necessarie per l'assegnazione alla divisione appropriata.</p>

2.1.2.4 Gli esplosivi non imballati o reimballati in imballaggio diverso da quello originale o da imballaggio simile a quello originale sono sottoposti a una nuova prova.

¹ Comprendono le sostanze, le miscele e gli oggetti che sono fabbricati al fine di produrre un effetto pratico esplosivo o pirotecnico.

2.1.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze, delle miscele e degli articoli che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.1.2.

NOTA alla tabella 2.1.2: per gli esplosivi non imballati o reimballati in imballaggio diverso da quello originale o da imballaggio simile a quello originale, l'etichetta include tutti i seguenti elementi:

- a) il pittogramma: bomba che esplode;
- b) l'avvertenza: "Pericolo";
- c) l'indicazione di pericolo: "Esplosivo; pericolo di esplosione di massa",

a meno che il pericolo corrisponda a una delle categorie di pericolo figuranti nella tabella 2.1.2, nel qual caso sono attribuiti il pittogramma, l'avvertenza e/o l'indicazione di pericolo corrispondenti.

Tabella 2.1.2: Esplosivi – Elementi dell’etichetta

Classificazione	Esplosivo instabile	Divisione 1.1	Divisione 1,2	Divisione 1,3	Divisione 1,4	Divisione 1,5	Divisione 1,6
Pittogrammi GHS							
Avvertenza	Pericolo	Pericolo	Pericolo	Pericolo	Attenzione	Pericolo	Nessuna avvertenza
Indicazione di pericolo	H200: Esplosivo instabile	H201: Esplosivo; pericolo di esplosione di massa	H202: Esplosivo; grave pericolo di proiezione	H203: Esplosivo; pericolo di incendio, di spostamento d’aria o di proiezione	H204: Pericolo di incendio o di proiezione	H205: Pericolo di esplosione di massa in caso di incendio	Nessuna indicazione di pericolo
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P201 P202 P281	P210 P230 P240 P250 P280	P210 P230 P240 P250 P280	P210 P230 P240 P250 P280	P210 P240 P250 P280	P210 P230 P240 P250 P280	Nessun consiglio di prudenza
Consiglio di prudenza - Reazione	P372 P373 P380	P370+P380 P372 P373	P370+P380 P372 P373	P370+P380 P372 P373	P370+P380 P372 P373	P370+P380 P372 P373	Nessun consiglio di prudenza
Consiglio di prudenza - Conservazione	P401	P401	P401	P401	P401	P401	Nessun consiglio di prudenza
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501	P501	P501	P501	P501	Nessun consiglio di prudenza

2.1.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

2.1.4.1. La classificazione di sostanze, miscele e articoli nella classe di pericolo degli esplosivi e la loro successiva assegnazione a una divisione avviene secondo una procedura in tre fasi molto complessa. È necessario fare riferimento alla parte I delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri.

La prima fase consiste nel determinare se la sostanza o miscela ha effetti esplosivi (prove della serie 1). La seconda fase consiste nella procedura di accettazione (prove della serie da 2 a 4) e la terza fase consiste nell'assegnazione a una divisione (prove della serie da 5 a 7). La valutazione se una sostanza che può essere classificata come "emulsione, sospensione o gel di nitrato di ammonio, prodotto intermedio per la fabbricazione di esplosivi detonanti (ANE)" sia sufficientemente poco sensibile per essere classificata come un liquido comburente (sezione 2.13) o come un solido comburente (sezione 2.14) è effettuata mediante le prove della serie 8.

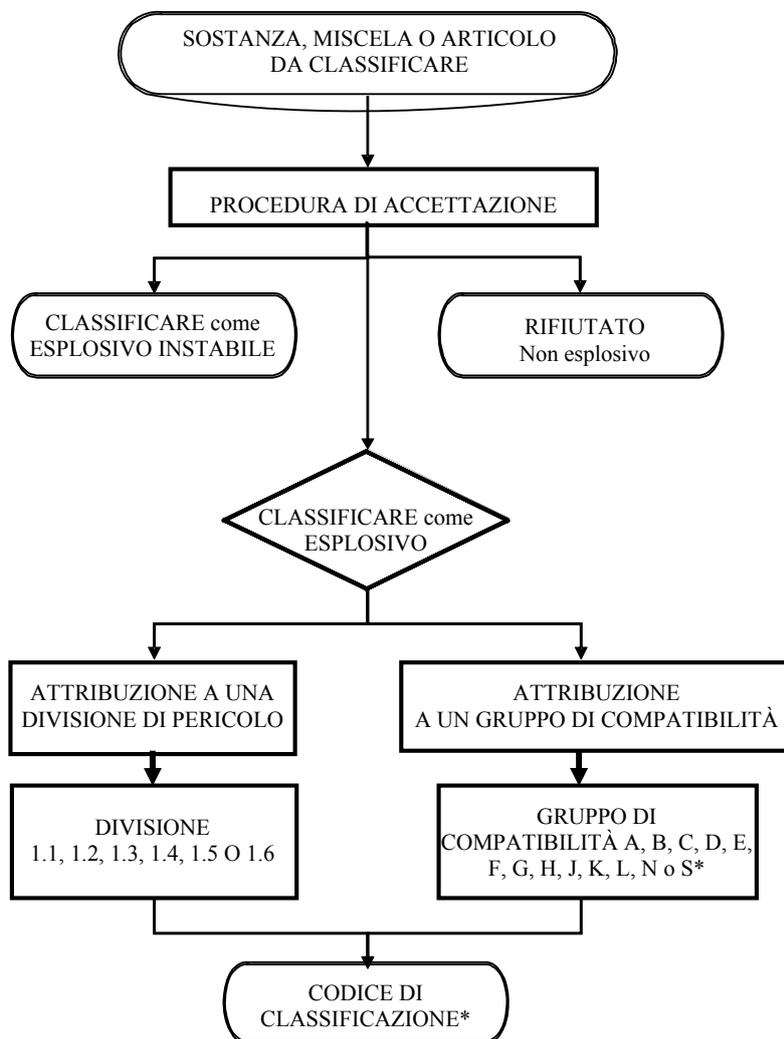
Le sostanze e le miscele esplosive bagnate con acqua o alcoli, o diluite con altre sostanze per neutralizzarne le proprietà esplosive, possono essere trattate diversamente ai fini della classificazione e ad esse si possono applicare altre classi di pericolo in base alle loro proprietà fisiche (cfr. anche allegato II, sezione 1.1).

Taluni pericoli fisici (dovuti a proprietà esplosive) sono modificati dalla diluizione, come nel caso degli esplosivi desensibilizzati, dall'inclusione in una miscela o in un articolo, dall'imballaggio o da altri fattori.

La procedura di classificazione è illustrata nel seguente schema di decisione (cfr. figure da 2.1.1 a 2.1.4).

Figura 2.1.1

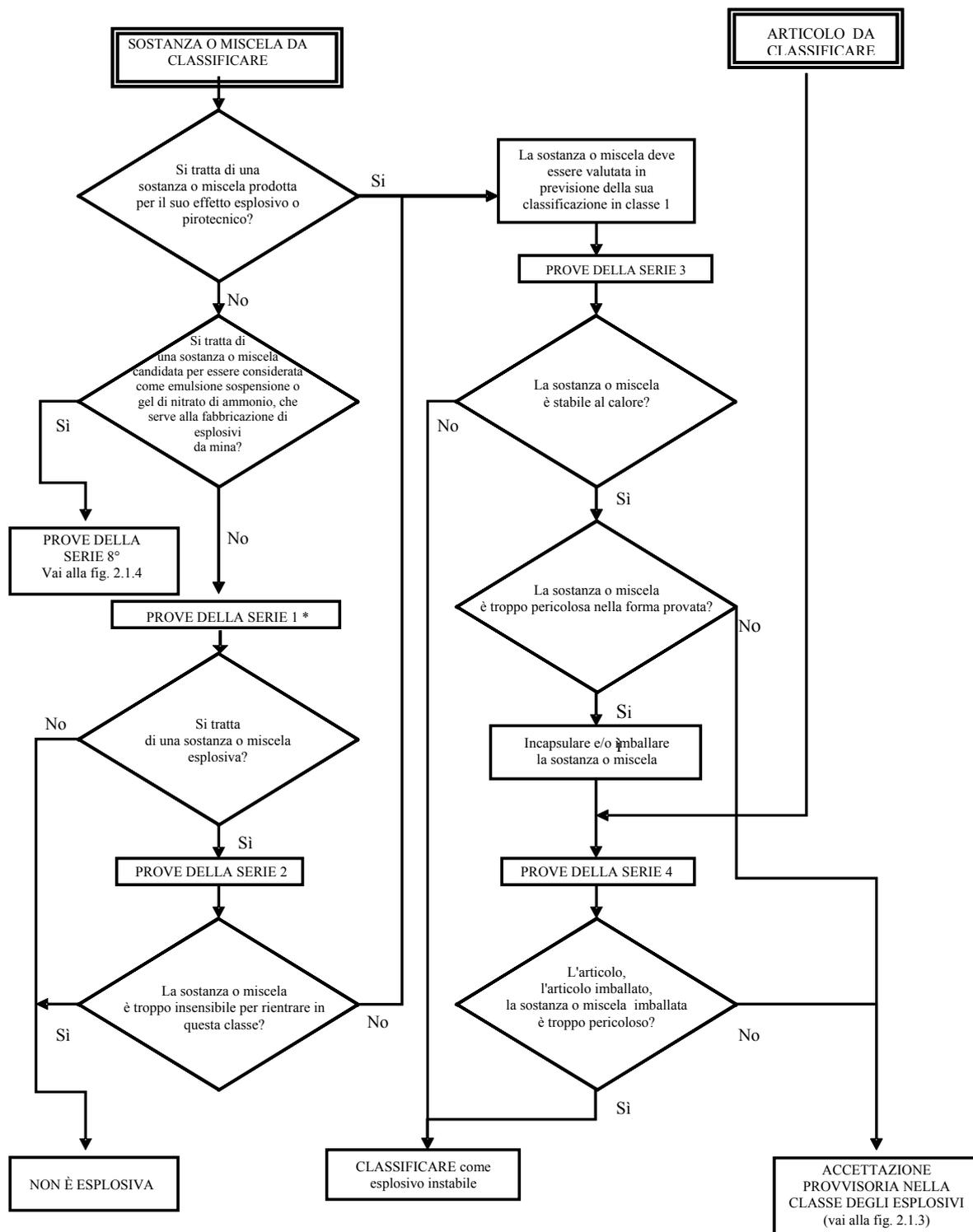
Schema generale della procedura di classificazione di una sostanza, di una miscela o di un articolo nella classe degli esplosivi (classe 1 per il trasporto)



* cfr. Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Regolamento tipo, 15^a edizione rivista, sottosezione 2.1.2.

Figura 2.1.2

Procedura di accettazione provvisoria di una sostanza,
di una miscela o di un articolo nella classe degli esplosivi (classe 1 per il trasporto)



* Ai fini della classificazione, iniziare con le prove della serie 2

Figura 2.1.3

**Procedura di assegnazione a una divisione nella classe degli esplosivi
(classe 1 per il trasporto)**

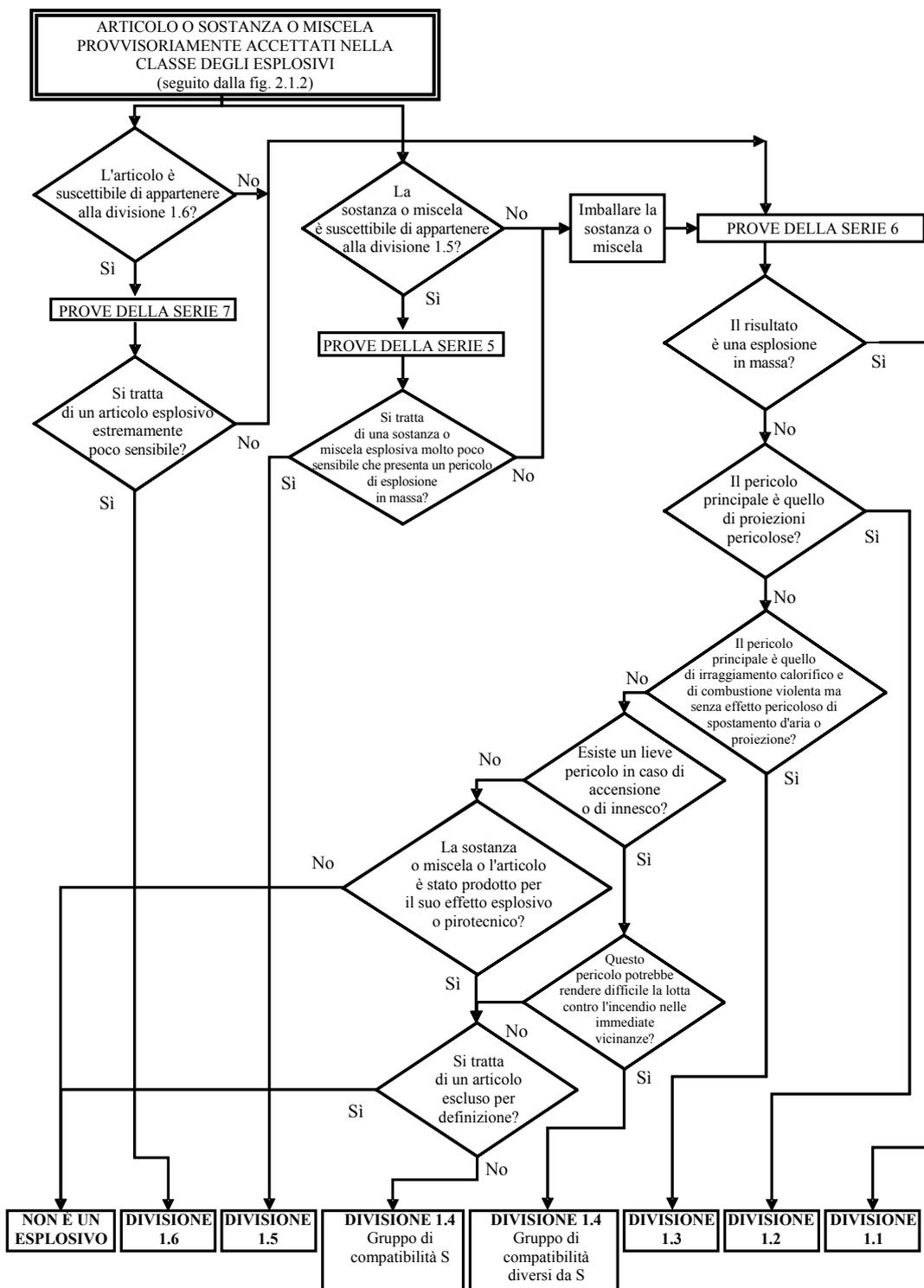
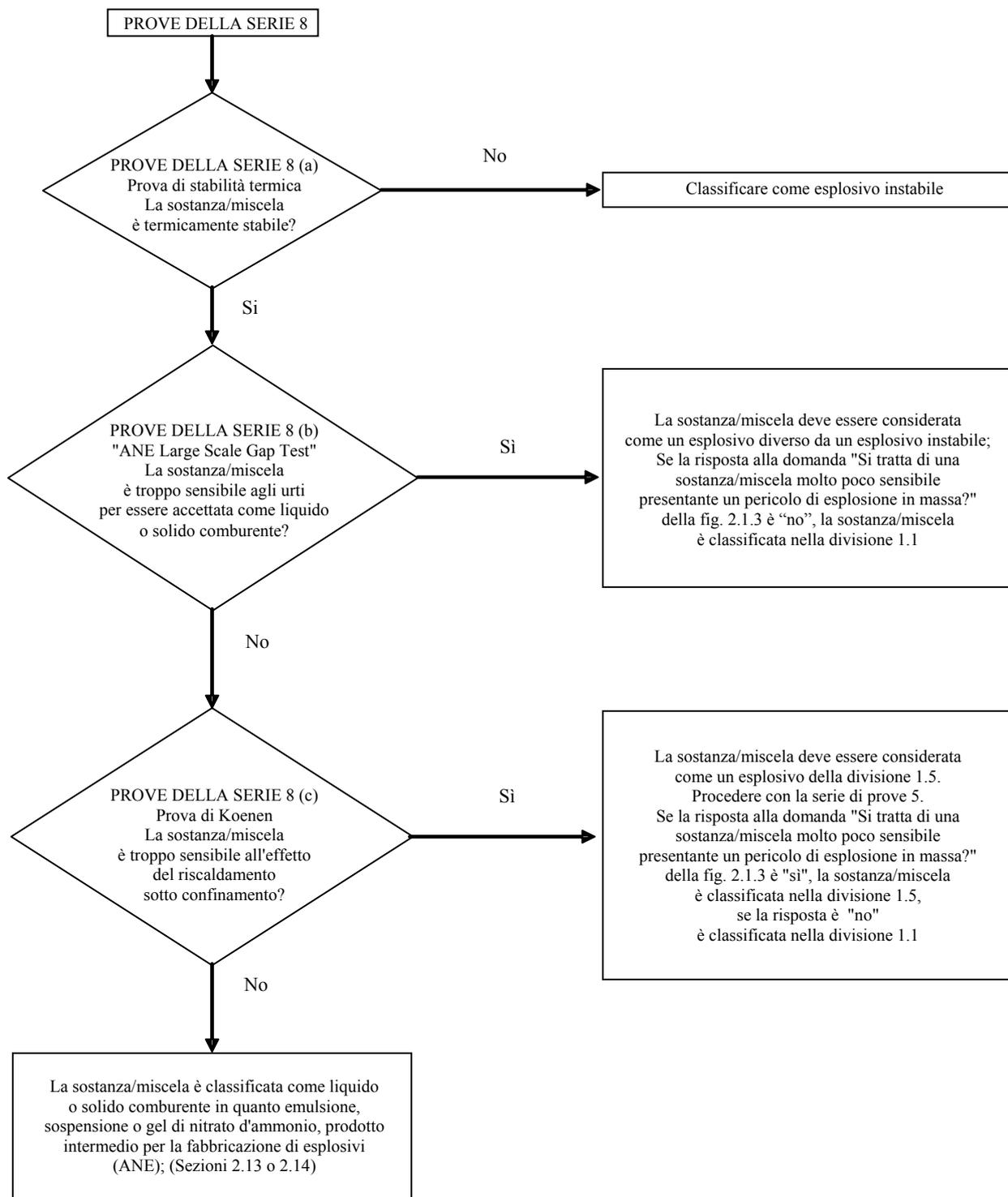


Figura 2.1.4
Procedura di classificazione delle emulsioni, delle sospensioni
o dei gel di nitrato di ammonio



2.1.4.2. *Procedura di screening*

Le proprietà esplosive sono associate alla presenza in una molecola di taluni gruppi chimici che possono reagire producendo un aumento molto rapido della temperatura o della pressione. La procedura di screening è finalizzata a individuare la presenza di questi gruppi reattivi e la loro capacità di liberare rapidamente energia. Se la procedura di screening indica che la sostanza o la miscela è potenzialmente esplosiva, la sostanza o miscela deve essere sottoposta alla procedura di accettazione (cfr. la sezione 10.3 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri).

Nota:

Se l'energia di decomposizione esotermica delle sostanze organiche è inferiore a 800 J/g, non è necessario effettuare una prova di propagazione della detonazione della serie 1, tipo a) né una prova di sensibilità all'onda d'urto della serie 2, tipo a).

2.1.4.3. Una sostanza o miscela non è classificata come esplosiva:

- a) se la molecola non contiene alcun gruppo chimico associato a proprietà esplosive. Esempi di gruppi che possono indicare proprietà esplosive figurano nella tabella A6.1 all'appendice 6 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri,

- b) se la sostanza contiene gruppi chimici associati a proprietà esplosive e comprendenti ossigeno e se il bilancio d'ossigeno calcolato è inferiore a -200;

Il bilancio d'ossigeno è calcolato per la reazione chimica:



utilizzando la formula:

$$\text{Bilancio d'ossigeno} = -1600 [2x + (y/2) - z] / \text{peso molecolare};$$

- c) se la sostanza organica o una miscela omogenea di sostanze organiche contiene gruppi chimici associati a proprietà esplosive, ma l'energia di decomposizione esotermica è inferiore a 500 J/g e la temperatura iniziale di decomposizione esotermica è inferiore a 500° C. L'energia di decomposizione esotermica può essere determinata utilizzando un'appropriata tecnica calorimetria, o
- d) se, per le miscele di sostanze comburenti inorganiche con materie organiche, la concentrazione della sostanza comburente inorganica è:
- inferiore al 15% in massa, nel caso di una sostanza comburente di categoria 1 o 2;
 - inferiore al 30% in massa, nel caso di una sostanza comburente di categoria 3.

2.1.4.4. Nel caso di miscele contenenti sostanze esplosive note, deve essere applicata la procedura di accettazione.

2.2. GAS INFIAMMABILI

2.2.1. Definizione

Per gas infiammabile s'intende un gas o una miscela di gas con un campo di infiammabilità con l'aria a 20°C e a una pressione normale di 101,3 kPa.

2.2.2. Criteri di classificazione

2.2.2.1. Un gas infiammabile è classificato in questa classe in base alla tabella 2.2.1.

Tabella 2.2.1
Criteri di classificazione dei gas infiammabili

Categoria	Criteri
1	Gas che, a una temperatura di 20°C e alla pressione normale di 101,3 kPa: a) sono infiammabili quando sono in miscela al 13% o meno (in volume) con l'aria; or b) hanno un campo di infiammabilità con l'aria di almeno 12 punti percentuali, qualunque sia il loro limite inferiore di infiammabilità.
2	Gas diversi da quelli della categoria 1 che, a una temperatura di 20°C e alla pressione normale di 101,3 kPa, hanno un campo di infiammabilità se mescolati con l'aria.

Nota:

Per la classificazione degli aerosol, cfr. il punto 2.3.

2.2.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.2.2.

Tabella 2.2.2
Gas infiammabili – Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1	Categoria 2
Pittogramma GHS		Nessun pittogramma
Avvertenza	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H220: Gas altamente infiammabile	H221: Gas infiammabile
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P210	P210
Consiglio di prudenza - Reazione	P377 P381	P377 P381
Consiglio di prudenza - Conservazione	P403	P403
Consiglio di prudenza - Smaltimento		

2.2.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

2.2.4.1. L'infiammabilità è determinata mediante prove o, nel caso di miscele per le quali sono disponibili dati sufficienti, mediante calcoli effettuati secondo metodi approvati dall'ISO (cfr. la norma ISO 10156 modificata: Gas e miscele di gas – Determinazione del potenziale di infiammabilità e della capacità ossidante per la scelta dei raccordi di uscita delle valvole per bombole). Se i dati disponibili non permettono di utilizzare questi metodi, può essere utilizzato il metodo di prova EN 1839 (Determinazione dei limiti di esplosività dei gas e dei vapori) modificato.

2.3. AEROSOL INFIAMMABILI

2.3.1. Definizioni

Gli aerosol, vale a dire i generatori di aerosol, sono recipienti non ricaricabili in metallo, vetro o materia plastica, contenenti un gas compresso, liquefatto o disciolto sotto pressione, con o senza liquido, pasta o polvere e muniti di un dispositivo di dispersione che permette di espellere il contenuto sotto forma di particelle solide o liquide in sospensione in un gas, sotto forma di schiuma, pasta o polvere, o allo stato liquido o gassoso.

2.3.2. Criteri di classificazione

2.3.2.1. Gli aerosol sono sottoposti alle procedure di classificazione relative agli aerosol infiammabili di cui al punto 2.3.2.2 se contengono un componente classificato come infiammabile in base ai criteri enunciati in questa parte, ossia:

- liquidi con un punto di infiammabilità $\leq 93^{\circ}\text{C}$, che includono i liquidi infiammabili in base alla sezione 2.6;
- gas infiammabili (cfr. 2.2);
- solidi infiammabili (cfr. 2.7).

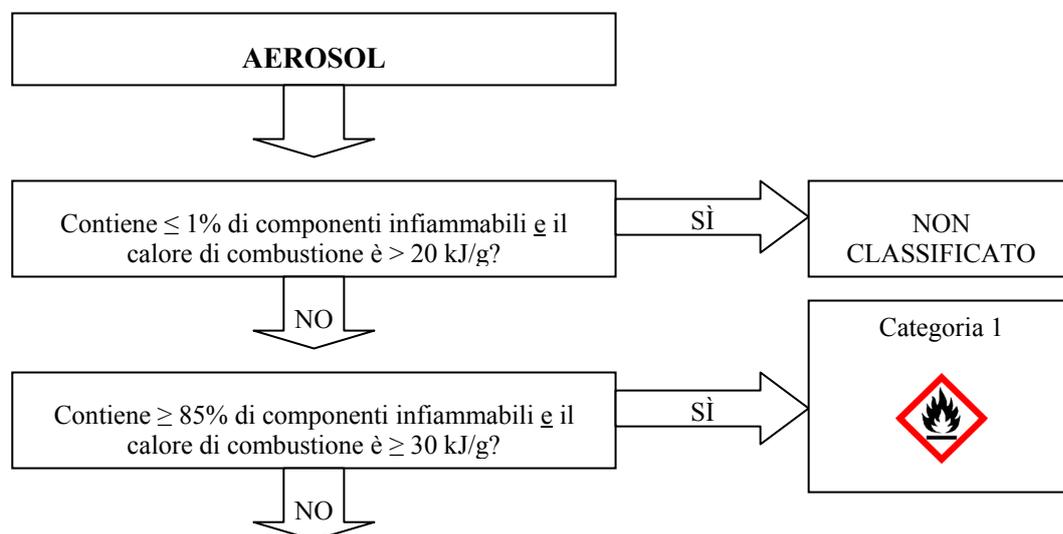
Nota:

Tra i componenti infiammabili non sono comprese le sostanze o le miscele piroforiche, autoriscaldanti o idroreattive, poiché tali componenti non sono mai utilizzati come contenuti di aerosol.

2.3.2.2. Un aerosol infiammabile è classificato in una delle due categorie di questa classe in funzione dei suoi componenti, del suo calore chimico di combustione e, se del caso, dei risultati della prova di infiammabilità delle schiume (per gli aerosol schiuma) e delle prove di distanza di accensione e di accensione in spazio chiuso (per gli aerosol spray) secondo la figura 2.3.1 e le Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, parte III, sottosezioni 31.4, 31.5 e 31.6.

Figura 2.3.1
per gli aerosol infiammabili

Figura 2.3.1 (a) per gli aerosol infiammabili



Per gli aerosol spray, seguire lo schema di decisione rappresentato nella figura 2.3.1 (b);

Per gli aerosol schiuma, seguire lo schema di decisione rappresentato nella figura 2.3.1 (c)

Figura 2.3.1 (b) per gli aerosol spray

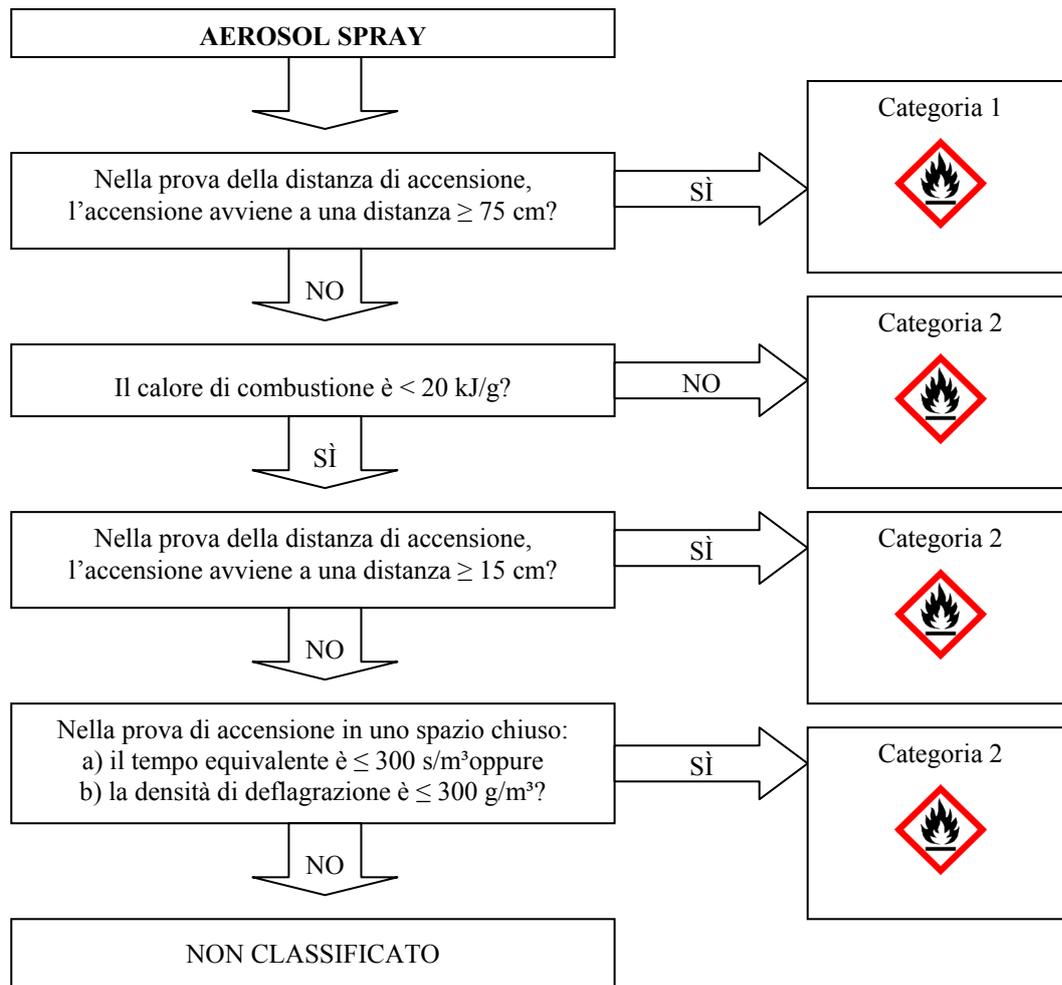
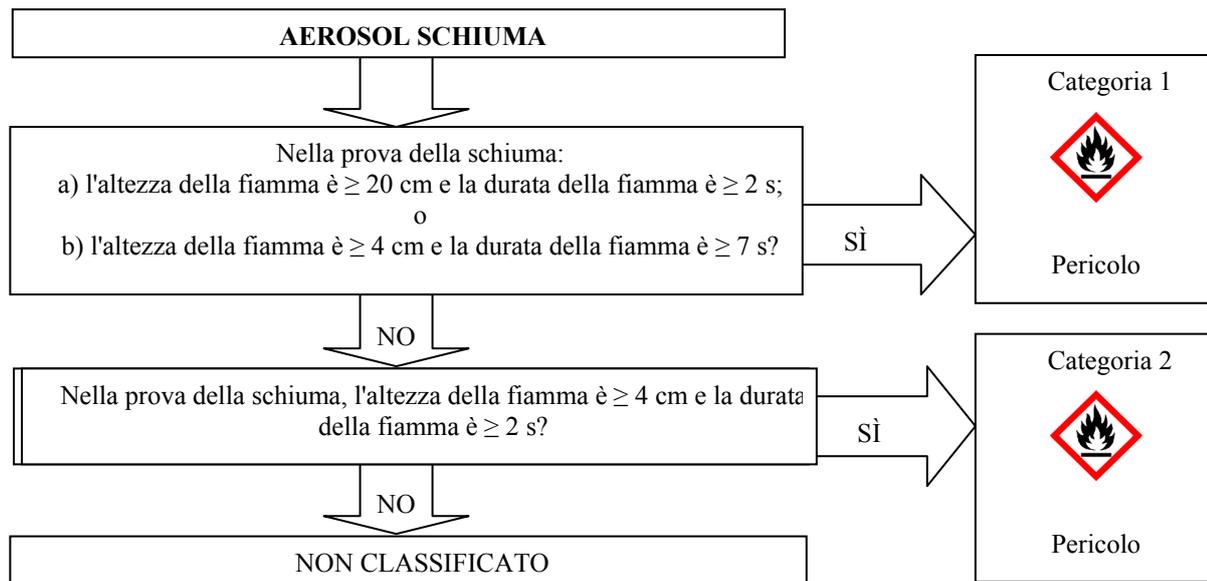


Figura 2.3.1 (c) per gli aerosol schiuma



2.3.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.3.2.

Tabella 2.3.2
Aerosol infiammabili – Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1	Categoria 2
Pittogrammi GHS		
Avvertenza	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H222: Aerosol altamente infiammabile	H223: Aerosol infiammabile
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P210 P211 P251	P210 P211 P251
Consiglio di prudenza - Reazione		
Consiglio di prudenza - Conservazione	P410 + P412	P410 + P412
Consiglio di prudenza - Smaltimento		

2.3.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

2.3.4.1. Il calore chimico di combustione (ΔH_c), espresso in Kilojoule per grammo (kJ/g), è il prodotto del calore teorico di combustione (ΔH_{comb}) e del coefficiente di rendimento della combustione, in generale inferiore a 1,0 (il valore più frequente è dell'ordine di 0,95 o 95%).

Per un aerosol comprendente più componenti il calore chimico di combustione è la somma dei valori ponderati dei calori di combustione per i singoli componenti, come segue:

$$\Delta H_{c(\text{product})} = \sum_i^n [w_i \% \times \Delta H_{c(i)}]$$

dove:

ΔH_c = calore chimico di combustione (kJ/g);

$w_i\%$ = frazione in massa del componente i nel prodotto;

$\Delta H_{c(i)}$ = calore specifico di combustione (kJ/g) del componente i nel prodotto.

I valori del calore chimico di combustione possono essere ricavati dalla letteratura, calcolati o determinati mediante prove (cfr. le norme Astm D 240 modificata - Standard Test Methods for Heat of Combustion of Liquid Hydrocarbon Fuels by Bomb Calorimeter, EN/ISO 13943 modificata, punti da 86.1 a 86.3 – Sicurezza antincendio – Vocabolario, e NFPA 30B modificata - Code for the Manufacture and Storage of Aerosol Products).

2.4. GAS COMBURENTI

2.4.1. Definizioni

Per "gas comburente" s'intende un gas o una miscela di gas capace, in genere per apporto di ossigeno, di provocare o favorire più dell'aria la combustione di altre materie.

2.4.2. Criteri di classificazione

2.4.2.1. Un gas comburente è classificato nell'unica categoria di questa classe secondo la tabella 2.4.1:

Tabella 2.4.1
Criteri di classificazione dei gas comburenti

Categoria	Criteri
1	Un gas capace, in genere per apporto di ossigeno, di provocare o favorire più dell'aria la combustione di altre materie.

NOTA:

Per "gas che causano o favoriscono, più dell'aria, la combustione d'altre materie" s'intendono gas puri o miscele di gas con un potere comburente superiore al 23,5% determinato con un metodo contenuto nella norma ISO 10156 modificata o nella norma 10156-2 modificata.

2.4.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.4.2.

Tabella 2.4.2**Gas comburenti - Elementi dell'etichetta**

Classificazione	Categoria 1
Pittogramma GHS	
Avvertenza	Pericolo
Indicazione di pericolo	H270: Può provocare o aggravare un incendio; comburente
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P220 P244
Consiglio di prudenza - Reazione	P370 + P376
Consiglio di prudenza - Conservazione	P403
Consiglio di prudenza - Smaltimento	

2.4.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

Per classificare un gas comburente è necessario disporre di dati ottenuti mediante prove o calcoli effettuati secondo i metodi descritti nella norma ISO 10156 modificata (Gas e miscele di gas – Determinazione del potenziale di infiammabilità e della capacità ossidante per la scelta dei raccordi di uscita delle valvole per bombole) e nella norma ISO 10156-2 modificata (Bombole del gas – Gas e miscele di gas – Determinazione della capacità ossidante dei gas e delle miscele di gas tossici e corrosivi).

2.5. GAS SOTTO PRESSIONE

2.5.1. Definizione

2.5.1.1. Per gas sotto pressione s'intendono i gas contenuti in un recipiente a una pressione relativa pari o superiore a 200 kPa o sotto forma di gas liquefatti o di gas liquefatti e refrigerati.

Questi gas comprendono i gas compressi, i gas liquefatti, i gas disciolti e i gas liquefatti refrigerati.

2.5.1.2. La temperatura critica è la temperatura al di sopra della quale un gas puro non può essere liquefatto, quale che sia il grado di compressione.

2.5.2. Criteri di classificazione

I gas sono classificati, in funzione del loro stato fisico quando sono imballati, in uno dei quattro gruppi della tabella 2.5.1:

Tabella 2.5.1
Criteri di classificazione dei gas sotto pressione

Gruppo	Criteri
Gas sotto pressione (capitolo 2.5)	Un gas che, imballato sotto pressione, è interamente gassoso a -50°C; sono compresi tutti i gas aventi una temperatura critica $\leq -50^\circ\text{C}$.
Gas compresso	Un gas che, imballato sotto pressione, è parzialmente liquido a temperature superiori a -50°C. Si distinguono: i) gas liquefatto ad alta pressione: un gas avente una temperatura critica compresa tra -50°C e +65°C, e ii) gas liquefatto a bassa pressione: un gas avente una temperatura critica superiore a +65°C.
Gas liquefatto refrigerato	Un gas che, imballato, è parzialmente liquido a causa della bassa temperatura.
Gas liquefatto	Un gas che, imballato, è disciolto in un solvente in fase liquida.

2.5.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.5.2.

Tabella 2.5.2
Gas sotto pressione - Elementi dell'etichetta

Classificazione	Gas sotto pressione (capitolo 2.5)	Gas compresso	Gas liquefatto refrigerato	Gas liquefatto
Pittogrammi GHS				
Avvertenza	Attenzione	Attenzione	Attenzione	Attenzione
Indicazione di pericolo	H280: Contiene gas sotto pressione: può esplodere se riscaldato	H280: Contiene gas sotto pressione: può esplodere se riscaldato	H281: Contiene gas refrigerato: può provocare ustioni o lesioni criogeniche	H280: Contiene gas sotto pressione: può esplodere se riscaldato
Consiglio di prudenza - Prevenzione			P282	
Consiglio di prudenza - Reazione			P336 P315	
Consiglio di prudenza - Conservazione	P410 + P403	P410 + P403	P403	P410 + P403
Consiglio di prudenza - Smaltimento				

2.5.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

Per questo gruppo di gas è necessario disporre delle seguenti informazioni:

- la pressione di vapore a 50°C;
- lo stato fisico a 20°C a una pressione normale;
- la temperatura critica.

Questi dati possono essere ricavati dalla letteratura, calcolati o ottenuti mediante prove. La maggior parte dei gas puri sono già classificati nelle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Regolamento tipo.

2.6. LIQUIDI INFIAMMABILI

2.6.1. Definizione

Per liquido infiammabile s'intende un liquido avente un punto di infiammabilità non superiore a 60°C.

2.6.2. Criteri di classificazione

2.6.2.1. Un liquido infiammabile è classificato in una delle tre categorie di questa classe, secondo la tabella 2.6.1:

Tabella 2.6.1
Criteri di classificazione dei liquidi infiammabili

Categoria	Criteri
1	Punto di infiammabilità < 23°C e punto iniziale di ebollizione ≤ 35°C
2	Punto di infiammabilità < 23°C e punto iniziale di ebollizione > 35°C
3	Flash point ≥ 23°C and ≤ 60°C ¹

¹ Ai fini del presente regolamento, i gasoli, i carburanti diesel e gli oli da riscaldamento leggeri il cui punto di infiammabilità è compreso tra ≥ 55°C e ≤ 75°C possono essere considerati come appartenenti alla categoria 3 .

2.6.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.6.2.

Tabella 2.6.2

Liquidi infiammabili - Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3
Pittogrammi GHS			
Avvertenza	Pericolo	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H224: Liquido e vapore altamente infiammabili	H225: Liquido e vapore facilmente infiammabili	H226: Liquido e vapore infiammabili
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P210 P233 P240 P241 P242 P243 P280	P210 P233 P240 P241 P242 P243 P280	P210 P233 P240 P241 P242 P243 P280
Consiglio di prudenza - Reazione	P303 + P361 + P353 P370 + P378	P303 + P361 + P353 P370 + P378	P303 + P361 + P353 P370 + P378
Consiglio di prudenza - Conservazione	P403 + P235	P403 + P235	P403 + P235
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501	P501

2.6.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

2.6.4.1. Per la classificazione dei liquidi infiammabili è necessario disporre di dati sul punto di infiammabilità e sul punto iniziale di ebollizione. Questi dati possono essere ottenuti mediante prove, ricavati dalla letteratura o calcolati. Se non sono disponibili dati, il punto di infiammabilità e il punto iniziale di ebollizione sono determinati mediante prove. Il punto di infiammabilità è determinato mediante prove in vaso chiuso.

2.6.4.2. Nel caso delle miscele¹ contenenti liquidi infiammabili noti in concentrazioni definite, anche se possono contenere componenti non volatili come polimeri e additivi, non è necessario determinare il punto di infiammabilità mediante prove se il punto di infiammabilità della miscela, calcolato secondo il metodo descritto al punto 2.6.4.3, è superiore di almeno 5°C² al corrispondente criterio di classificazione e a condizione che:

- a) la composizione della miscela sia conosciuta con precisione (se la composizione può variare entro limiti specificati, è scelta per essere valutata la composizione con il punto di infiammabilità calcolato più basso);
- b) il limite di esplosività inferiore di ciascun componente sia conosciuto (una correlazione appropriata deve essere applicata per l'estrapolazione di questi dati a temperature diverse da quelle delle condizioni di prova), come pure un metodo per determinare il limite di esplosività inferiore;

¹ Finora il metodo di calcolo è stato convalidato per le miscele contenenti fino a 6 componenti volatili. Questi componenti possono essere liquidi infiammabili quali idrocarburi, eteri, alcoli, esteri (esclusi gli acrilati) e acqua. Tuttavia, esso non è ancora stato convalidato per le miscele contenenti composti alogenati solforosi e/o fosforici nonché acrilati reattivi.

² Se il punto di infiammabilità calcolato è meno di 5 °C superiore al relativo criterio di classificazione, il metodo di calcolo può non essere utilizzato e il punto di infiammabilità dovrebbe essere determinato in via sperimentale.

- c) La relazione con la temperatura della tensione di vapore saturo e del coefficiente di attività sia conosciuta per ciascun componente presente nella miscela ;
- d) la fase liquida sia omogenea.

2.6.4.3. Un metodo idoneo è descritto in Gmehling and Rasmussen (Ind. Eng. Fundament, 21, 186, (1982)). Per una miscela contenente componenti non volatili il punto di infiammabilità è calcolato in base ai componenti volatili. Si considera che un componente non volatile diminuisca di poco la pressione parziale dei solventi e che il punto di infiammabilità calcolato sia di poco inferiore al valore misurato.

2.6.4.4. Possibili metodi di prova per la determinazione del punto di infiammabilità dei liquidi infiammabili sono riportati nella tabella 2.6.3.

Tabella 2.6.3**Metodi per la determinazione del punto di infiammabilità dei liquidi infiammabili**

Norme europee:	EN ISO 1516 modificata Determinazione del punto di infiammabilità passa/non passa – Metodo dell'equilibrio in vaso chiuso
	EN ISO 1523 modificata Determinazione del punto di infiammabilità – Metodo dell'equilibrio in vaso chiuso
	EN ISO 2719 modificata Determinazione del punto di infiammabilità – Metodo Pensky Martens in vaso chiuso
	EN ISO 3679 modificata Determinazione del punto di infiammabilità – Metodo rapido all'equilibrio in vaso chiuso
	EN ISO 3680 modificata Determinazione del punto di infiammabilità del tipo passa/non passa – Metodo rapido all'equilibrio in vaso chiuso
	EN ISO 13736 modificata Prodotti petroliferi ed altri liquidi – Determinazione del punto di infiammabilità – Metodo Abel in vaso chiuso
Norme nazionali:	
Association française de normalisation, AFNOR:	NF M07-036 modificata Determinazione del punto di infiammabilità – Metodo Abel-Pensky in vaso chiuso (identica alla DIN 51755)
British Standards Institute	BS 2000 Parte 170 modificata (identica alla norma EN ISO 13736)
Deutsches Institut für Normung	DIN 51755 (punti di infiammabilità inferiori a 65 °C) modificata Prodotti petroliferi ed altri liquidi – Determinazione del punto di infiammabilità – Metodo Abel in vaso chiuso (identica alla norma NF M07-036)

2.6.4.5. Non è necessario classificare nella categoria 3 i liquidi con punto di infiammabilità superiore a 35°C se si sono ottenuti risultati negativi nella prova di mantenimento della combustione L.2, parte III, sezione 32 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri.

2.7. SOLIDI INFIAMMABILI

2.7.1. Definizione

2.7.1.1. Per solido infiammabile s'intende un solido facilmente infiammabile o che può provocare o favorire un incendio per sfregamento.

I solidi facilmente infiammabili sono sostanze o miscele in polvere, granulari o pastose, che sono pericolose se possono prendere fuoco facilmente per breve contatto con una sorgente d'accensione, come un fiammifero che brucia, e se la fiamma si propaga rapidamente.

2.7.2. Criteri di classificazione

2.7.2.1. Le sostanze o le miscele in polvere, granulari o pastose (ad eccezione delle polveri di metalli o di leghe metalliche, cfr. punto 2.7.2.2) sono classificate come solidi facilmente infiammabili se la durata di combustione in una o più prove effettuate conformemente al metodo di prova o descritto nella parte III, sottosezione 33.2.1, delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri è inferiore a 45 secondi o se la velocità di combustione è superiore a 2,2 mm/s.

2.7.2.2. Le polveri di metalli o di leghe metalliche sono classificate come solidi infiammabili quando si ha un'accensione e se la reazione si propaga su tutta la lunghezza del campione in dieci minuti o meno.

2.7.2.3. Un solido infiammabile è classificato in una delle due categorie di questa classe secondo i risultati ottenuti con il metodo di prova N.1 descritto nella sezione 33.2.1 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, conformemente alla tabella 2.7.1:

Tabella 2.7.1
Criteri di classificazione dei solidi infiammabili

Categoria	Criteri
1	Prova di velocità di combustione Sostanze e miscele diverse dalle polveri metalliche: a) la zona umidificata non arresta la propagazione della fiamma b) la durata di combustione è < 45 secondi o la velocità di combustione è > 2,2 mm/s <i>Polveri metalliche</i> La durata di combustione è ≤ 5 minuti
2	Prova di velocità di combustione Sostanze e miscele diverse dalle polveri metalliche: a) la zona umidificata arresta la propagazione della fiamma per almeno 4 minuti e b) la durata di combustione è < 45 secondi o la velocità di combustione è > 2,2 mm/s Polveri metalliche La durata di combustione è > 5 minuti e ≤ 10 minuti

Nota:

La prova è eseguita sulla sostanza o miscela nella forma fisica in cui si presenta. Se, ad esempio, ai fini della fornitura o del trasporto, la stessa sostanza chimica deve essere presentata in una forma fisica diversa da quella sulla quale è stata eseguita la prova e tale forma è suscettibile di alterare materialmente la sua performance in una prova di classificazione, la sostanza sarà sottoposta a una prova anche nella nuova forma.

2.7.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.7.2.

Tabella 2.7.2
Solidi infiammabili - Elementi dell' etichetta

Classificazione	Categoria 1	Categoria 2
Pittogrammi GHS		
Avvertenza	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H228: Solido infiammabile	H228: Solido infiammabile
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P210 P240 P241 P280	P210 P240 P241 P280
Consiglio di prudenza - Reazione	P370 + P378	P370 + P378
Consiglio di prudenza - Conservazione		
Consiglio di prudenza - Smaltimento		

2.8. SOSTANZE E MISCELE AUTOREATTIVE

2.8.1. Definizione

2.8.1.1. Le sostanze o miscele autoreattive sono sostanze o miscele liquide o solide termicamente instabili, che possono subire una decomposizione fortemente esotermica, anche in assenza di ossigeno (aria). Questa definizione esclude le sostanze e miscele classificate, conformemente a questa parte, come esplosivi, perossidi organici o comburenti.

2.8.1.2. Si considera che una sostanza o miscela autoreattiva possiede proprietà esplosive se, durante le prove di laboratorio, si rivela in grado di detonare, deflagrare rapidamente o reagire violentemente al riscaldamento sotto confinamento.

2.8.2. Criteri di classificazione

2.8.2.1. Ogni sostanza o miscela autoreattiva è sottoposta alla procedura di classificazione in questa classe a meno che:

- a) sia un esplosivo secondo i criteri di cui al punto 2.1;
- b) sia un liquido o solido comburente secondo i criteri di cui ai punti 2.13 o 2.14, ad eccezione delle miscele di sostanze comburenti contenenti almeno il 5% di sostanze organiche combustibili, che sono classificate come sostanze autoreattive secondo la procedura di cui al punto 2.8.2.2;
- c) sia un perossido organico secondo i criteri di cui al punto 2.15;

- d) abbia un calore di decomposizione inferiore a 300 J/g, oppure
- e) abbia una temperatura di decomposizione autoaccelerata (TDAA) superiore a 75°C per un collo di 50 kg¹.

2.8.2.2. Le miscele di sostanze comburenti che corrispondono ai criteri di classificazione come sostanze comburenti contenenti almeno il 5% di sostanze organiche combustibili ma non ai criteri di cui al punto 2.8.2.1, lettere a), c), d) o e), sono sottoposte alla procedura di classificazione delle sostanze autoreattive.

Le miscele che presentano le proprietà delle sostanze autoreattive dei tipi da B a F (cfr. punto 2.8.2.3) sono classificate come sostanze autoreattive.

Se la prova è eseguita su colli, qualora l'imballaggio sia modificato una nuova prova è eseguita se si ritiene che tale modifica possa influire sul risultato della prova.

2.8.2.3. Le sostanze e le miscele autoreattive sono classificate in una delle sette categorie (tipi da A a G) di questa classe secondo i seguenti principi:

- a) ogni sostanza o miscela autoreattiva che, imballata, può detonare o deflagrare rapidamente è classificata come sostanza autoreattiva di TIPO A;
- b) ogni sostanza o miscela autoreattiva con proprietà esplosive che, imballata, non detona né deflagra rapidamente, ma può esplodere sotto l'effetto del calore nell'imballaggio è classificata come sostanza autoreattiva di TIPO B;

¹ Cfr. Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, sottosezioni 28.1, 28.2, 28.3 e tabella 28.3.

- c) ogni sostanza o miscela autoreattiva con proprietà esplosive che, imballata, non detona né deflagra rapidamente né può esplodere sotto l'effetto del calore è classificata come sostanza autoreattiva di TIPO C;
- d) ogni sostanza o miscela autoreattiva che, durante le prove di laboratorio:
 - i) detona parzialmente, non deflagra rapidamente e non reagisce violentemente al riscaldamento sotto confinamento, o
 - ii) non detona, deflagra lentamente e non reagisce violentemente al riscaldamento sotto confinamento, o
 - iii) non detona né deflagra e reagisce moderatamente al riscaldamento sotto confinamentoè classificata come sostanza autoreattiva di TIPO D;
- e) ogni sostanza o miscela autoreattiva che, durante le prove di laboratorio, non detona né deflagra e reagisce debolmente o non reagisce al riscaldamento sotto confinamento è classificata come sostanza autoreattiva di TIPO E;
- f) ogni sostanza o miscela autoreattiva che, durante le prove di laboratorio, non detona in stato di cavitazione, non deflagra e reagisce debolmente o non reagisce al riscaldamento sotto confinamento e la cui potenza esplosiva è debole o nulla è classificata come sostanza autoreattiva di TIPO F;

- g) ogni sostanza o miscela autoreattiva che, durante le prove di laboratorio, non detona in stato di cavitazione, non deflagra e non reagisce al riscaldamento sotto confinamento e la cui potenza esplosiva è nulla, a condizione che sia termicamente stabile (TDAA compresa tra 60°C e 75°C per un collo di 50 kg) e a condizione che, per le miscele liquide, sia utilizzato per la desensibilizzazione un diluente con punto di ebollizione inferiore a 150°C, è classificata come sostanza autoreattiva di TIPO G. Se la miscela non è termicamente stabile o il diluente utilizzato per la desensibilizzazione ha un punto di ebollizione inferiore a 150°C, la miscela è classificata come sostanza autoreattiva di TIPO F.

Se la prova è eseguita su colli, qualora l'imballaggio sia modificato una nuova prova è eseguita se si ritiene che tale modifica possa influire sul risultato della prova.

2.8.2.4. Criteri per il controllo della temperatura

Le sostanze autoreattive sono sottoposte a un controllo della temperatura se la loro TDAA è pari o inferiore a 55°C. I metodi di prova che permettono di determinare la TDAA e dedurre la temperatura di controllo e la temperatura critica sono descritti nella parte II, sezione 28, delle Raccomandazioni sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri delle Nazioni Unite. La prova scelta è eseguita in modo da essere rappresentativa del collo per quanto concerne le dimensioni e il materiale.

2.8.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.8.1.

Tabella 2.8.1

Sostanze e miscele autoreattive - Elementi dell'etichetta

Classificazione	Tipo A	Tipo B	Tipo C e D	Tipo E e F	Tipo G
Pittogrammi GHS		 			Non vi sono elementi specifici per questa categoria di pericolo
Avvertenza	Pericolo	Pericolo	Pericolo	Attenzione	
Indicazione di pericolo	H240: Rischio di esplosione per riscaldamento	H241: Rischio di incendio o di esplosione per riscaldamento	H242: Rischio di incendio per riscaldamento	H242: Rischio di incendio per riscaldamento	
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P210 P220 P234 P280	P210 P220 P234 P280	P210 P220 P234 P280	P210 P220 P234 P280	
Consiglio di prudenza - Reazione	P370 + P378 P370 + P380 + P375	P370 + P378 P370 + P380 + P375	P370 + P378	P370 + P378	
Consiglio di prudenza - Conservazione	P403 + P235 P411 P420	P403 + P235 P411 P420	P403 + P235 P411 P420	P403 + P235 P411 P420	
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501	P501	P501	

Al TIPO G non sono attribuiti elementi di comunicazione del pericolo, ma esso è considerato per le proprietà che appartengono ad altre classi di pericolo.

2.8.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

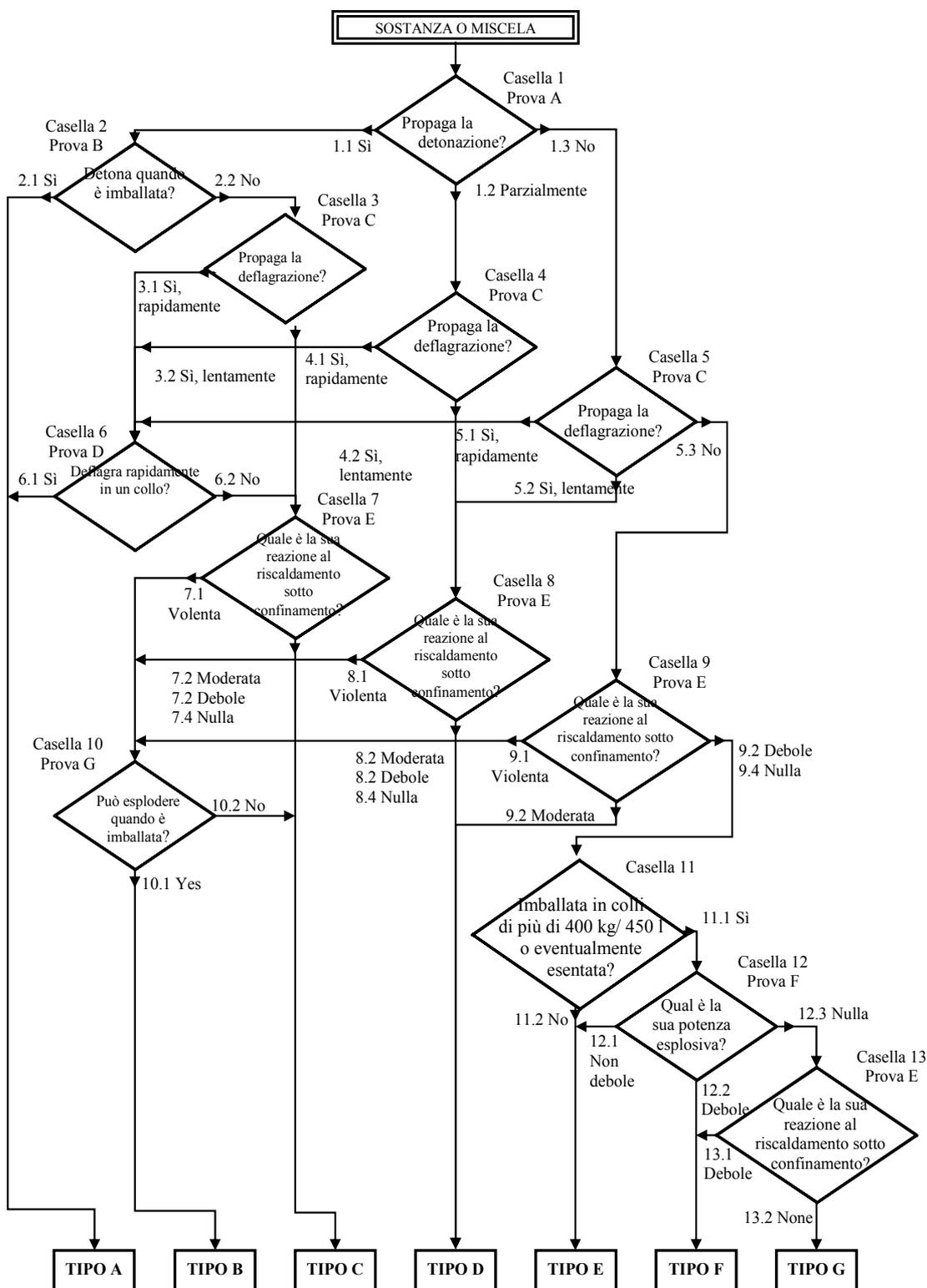
2.8.4.1. Le proprietà delle sostanze o miscele autoreattive che sono decisive per la classificazione sono determinate mediante prove. La classificazione di una sostanza o miscela autoreattiva è effettuata conformemente alle serie di prove da A a H descritte nella parte II delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri. La procedura di classificazione è descritta nella figura 2.8.1.

2.8.4.2. Non è necessario applicare le procedure di classificazione per le sostanze e le miscele autoreattive se:

- a) non ci sono nella molecola gruppi chimici associati a proprietà esplosive o autoreattive. Esempi di tali gruppi figurano nelle tabelle A6.1 e A6.2 all'Appendice 6 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri; o
- b) per una sostanza organica o una miscela omogenea di sostanze organiche la TDAA stimata per un collo di 50 kg è superiore a 75°C o l'energia di decomposizione esotermica è inferiore a 300J/g. La temperatura iniziale e l'energia di decomposizione possono essere stimate utilizzando una tecnica calorimetrica appropriata (cfr. parte II, sottosezione 20.3.3.3 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri).

Figura 2.8.1

Sostanze e miscele autoreattive



2.9. LIQUIDI PIROFORICI

2.9.1. Definizione

Per liquido piroforico s'intende una sostanza o miscela liquida che, anche in piccole quantità, può infiammarsi in meno di cinque minuti quando entra in contatto con l'aria.

2.9.2. Criteri di classificazione

2.9.2.1. Un liquido piroforico è classificato nell'unica categoria di questa classe secondo i risultati della prova N.3 descritta nella parte III, sottosezione 33.3.1.5 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, conformemente alla tabella 2.9.1.

Tabella 2.9.1

Criteri di classificazione dei liquidi piroforici

Categoria	Criteri
1	Il liquido si accende in meno di cinque minuti quando è versato su un supporto inerte ed esposto all'aria o, quando è deposto su una carta da filtro al contatto con l'aria, ne causa l'accensione o la combustione senza fiamma in meno di cinque minuti.

2.9.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.9.2.

Tabella 2.9.2**Liquidi piroforici – Elementi dell’etichetta**

Classificazione	Categoria 1
Pittogramma GHS	
Avvertenza	Pericolo
Indicazione di pericolo	H250: Spontaneamente infiammabile all'aria
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P210 P222 P280
Consiglio di prudenza - Reazione	P302 + P334 P370 + P378
Consiglio di prudenza - Conservazione	P422
Consiglio di prudenza - Smaltimento	

2.9.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

2.9.4.1. Non è necessario applicare la procedura di classificazione per i liquidi piroforici quando l’esperienza acquisita nella fabbricazione o nella manipolazione mostra che la sostanza o miscela non si accende spontaneamente in contatto con l'aria a temperatura normale, ossia la sostanza è notoriamente stabile a temperatura ambiente durante un periodo prolungato (giorni).

2.10. SOLIDI PIROFORICI

2.10.1. Definizione

Per solido piroforico s'intende una sostanza o miscela solida che, anche in piccole quantità, può accendersi in meno di cinque minuti quando entra in contatto con l'aria.

2.10.2. Criteri di classificazione

2.10.2.1. Un solido piroforico è classificato nell'unica categoria di questa classe secondo i risultati della prova N.2 descritta nella parte III, sottosezione 33.3.1.4 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, conformemente alla tabella 2.10.1.

Tabella 2.10.1

Criteri di classificazione dei solidi piroforici

Categoria	Criteri
1	Il solido si accende in meno di cinque minuti quando entra in contatto con l'aria.

Nota:

La prova è eseguita sulla sostanza o miscela nella forma fisica in cui si presenta. Se, ad esempio, ai fini della fornitura o del trasporto, la stessa sostanza chimica deve essere presentata in una forma fisica diversa da quella sulla quale è stata eseguita la prova e tale forma è suscettibile di alterare materialmente la sua performance in una prova di classificazione, la sostanza sarà sottoposta a una prova anche nella nuova forma.

2.10.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.10.2.

Tabella 2.10.2

Solidi piroforici – Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1
Pittogramma GHS	
Avvertenza	Pericolo
Indicazione di pericolo	H250: Spontaneamente infiammabile all'aria
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P210 P222 P280
Consiglio di prudenza - Reazione	P335 + P334 P370 + P378
Consiglio di prudenza - Conservazione	P422
Consiglio di prudenza - Smaltimento	

2.10.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

2.10.4.1. Non è necessario applicare la procedura di classificazione per i solidi piroforici quando l'esperienza acquisita nella fabbricazione o nella manipolazione mostra che la sostanza o miscela non si accende spontaneamente in contatto con l'aria a temperatura normale, ossia la sostanza è notoriamente stabile a temperatura ambiente durante un periodo prolungato (giorni).

2.11. SOSTANZE E MISCELE AUTORISCALDANTI

2.11.1. Definizione

2.11.1.1. Per sostanza o miscela autoriscaldante s'intende una sostanza o miscela liquida o solida diversa da un liquido o solido piroforico che, per reazione con l'aria e senza apporto di energia, può autoriscaldarsi. Una tale sostanza o miscela differisce da un liquido o solido piroforico per il fatto che si accende solo se in grande quantità (chilogrammi) e dopo un lungo lasso di tempo (ore o giorni).

2.11.1.2. L'autoriscaldamento di sostanze o miscele che causa una combustione spontanea è dovuto a una reazione della sostanza o miscela con l'ossigeno dell'aria e al fatto che il calore prodotto non è dissipato in maniera sufficientemente rapida nell'ambiente esterno. La combustione spontanea si produce quando il tasso di produzione di calore è superiore a quello di perdita di calore ed è raggiunta la temperatura di autoaccensione.

2.11.2. Criteri di classificazione

2.11.2.1. Una sostanza o miscela è classificata come sostanza o miscela autoriscaldante di questa classe se nelle prove eseguite conformemente al metodo di prova descritto nelle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, parte III, sottosezione 33.3.1.6:

- a) si ottiene un risultato positivo su un campione cubico di 25 mm a una temperatura di 140°C;
- b) si ottiene un risultato positivo su un campione cubico di 100 mm a una temperatura di 140°C e si ottiene un risultato negativo in una prova su un campione cubico di 100 mm a una temperatura di 120°C e la sostanza o la miscela deve essere imballata in colli di un volume superiore a 3 m³;
- c) si ottiene un risultato positivo su un campione cubico di 100 mm a una temperatura di 140°C e si ottiene un risultato negativo su un campione cubico di 100 mm a una temperatura di 100°C e la sostanza o la miscela deve essere imballata in colli di un volume superiore a 450 litri;
- d) si ottiene un risultato positivo su un campione cubico di 100 mm a una temperatura di 140°C e si ottiene un risultato positivo su un campione cubico di 100 mm a una temperatura di 100°C.

2.11.2.2. Le sostanze o miscele autoriscaldanti sono classificate in una delle due categorie di questa classe se, nella prova eseguita conformemente al metodo di prova N.4 descritto nella parte III, sottosezione 33.3.1.6, delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, il risultato corrisponde ai criteri elencati nella tabella 2.11.1:

Tabella 2.11.1**Criteria di classificazione delle sostanze e miscele autoriscaldanti**

Categoria	Criteri
1	Si ottiene un risultato positivo su un campione cubico di 25 mm a una temperatura di 140°C
2	<p>a) Si ottiene un risultato positivo su un campione cubico di 100 mm a una temperatura di 140°C e si ottiene un risultato negativo su un campione cubico di 25 mm a una temperatura di 140°C e la sostanza o miscela deve essere imballata in colli di un volume superiore a 3 m³; o</p> <p>b) Si ottiene un risultato positivo su un campione cubico di 100 mm a una temperatura di 140°C e si ottiene un risultato negativo su un campione cubico di 25 mm a una temperatura di 140°C, si ottiene un risultato positivo in una prova effettuata su un campione cubico di 100 mm a una temperatura di 120°C e la sostanza o miscela deve essere imballata in colli di un volume superiore a 450 litri; o</p> <p>c) Si ottiene un risultato positivo in una prova effettuata su un campione cubico di 100 mm a una temperatura di 140°C e si ottiene un risultato negativo in una prova effettuata su un campione cubico di 25 mm a una temperatura di 140°C e si ottiene un risultato positivo in una prova effettuata su un campione cubico di 100 mm a una temperatura di 100°C.</p>

Nota:

La prova è eseguita sulla sostanza o miscela nella forma fisica in cui si presenta. Se, ad esempio, ai fini della fornitura o del trasporto, la stessa sostanza chimica deve essere presentata in una forma fisica diversa da quella sulla quale è stata eseguita la prova e tale forma è suscettibile di alterare materialmente la sua performance in una prova di classificazione, la sostanza sarà sottoposta a una prova anche nella nuova forma.

2.11.2.3. Le sostanze e le miscele la cui temperatura di combustione spontanea è superiore a 50°C per un volume di 27 m³ non sono classificate come sostanze o miscele autoriscaldanti.

2.11.2.4. Le sostanze e le miscele la cui temperatura di accensione spontanea è superiore a 50°C per un volume di 450 litri non sono classificate nella categoria 1 di questa classe.

2.11.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.11.2.

Tabella 2.11.2

Sostanze e miscele autoriscaldanti – Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1	Categoria 2
Pittogrammi GHS		
Avvertenza	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H251: Sostanza autoriscaldante: può infiammarsi	H252: Sostanza autoriscaldante in grandi quantità: può infiammarsi
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P235 + P410 P280	P235 + P410 P280
Consiglio di prudenza - Reazione		
Consiglio di prudenza - Conservazione	P407 P413 P420	P407 P413 P420
Consiglio di prudenza - Smaltimento		

2.11.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

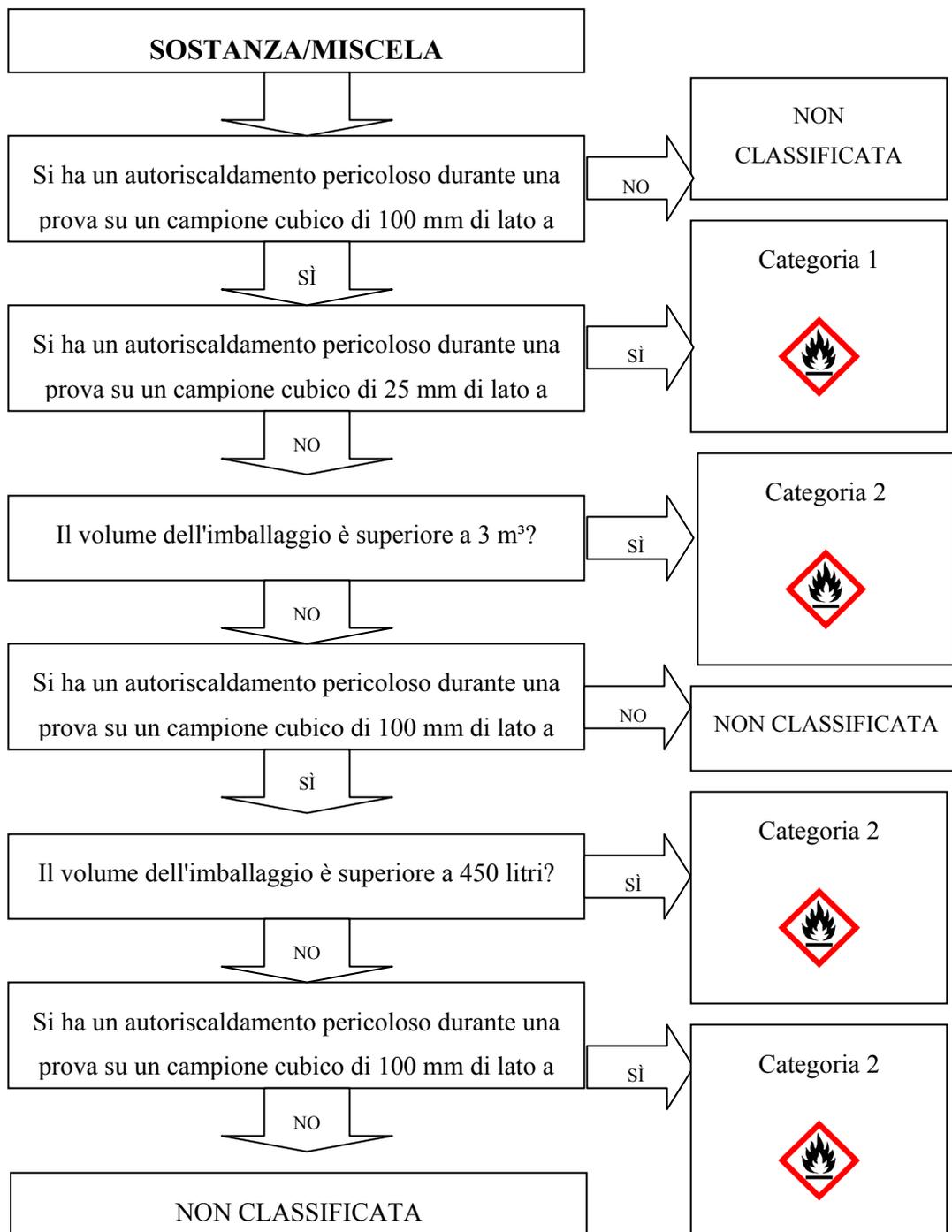
2.11.4.1. La procedura di decisione per la classificazione e per le prove da eseguire per determinare le diverse categorie è schematizzata nella figura 2.11.1.

2.11.4.2. Non è necessario applicare la procedura di classificazione per le sostanze o miscele autoriscaldanti se i risultati di un test di screening possono essere adeguatamente correlati alla prova di classificazione e se è applicato un margine di sicurezza appropriato. Esempi di test di screening sono :

- (a) test del forno Grewer (VDI guideline 2263, part 1, 1990, Test methods for the Determination of the Safety Characteristics of Dusts) con temperatura iniziale di 80 K sopra la temperatura di riferimento per un volume di 1 l;
- (b) test di screening per polveri alla rinfusa (Gibson, N., Harper, D.J., Rogers, R., Evaluation of the fire and explosion risks in drying powders, Plant Operations Progress, 4 (3), 181-189, 1985) con temperatura iniziale di 60 K sopra la temperatura di riferimento per un volume di 1 l.

Figura 2.11.1.

SOSTANZE E MISCELE AUTORISCALDANTI



2.12. SOSTANZE E MISCELE CHE, A CONTATTO CON L'ACQUA, SVILUPPANO GAS INFIAMMABILI

2.12.1. Definizione

Per sostanze o miscele che, a contatto con l'acqua, sviluppano gas infiammabili s'intendono le sostanze o miscele solide o liquide che, per interazione con l'acqua, possono diventare spontaneamente infiammabili o sviluppare gas infiammabili in quantità pericolose.

2.12.2. Criteri di classificazione

2.12.2.1. Una sostanza o miscela che, a contatto con l'acqua, sviluppa gas infiammabili è classificata in una delle tre categorie di questa classe secondo i risultati della prova N.5 descritta nella parte III, sottosezione 33.4.1.4, delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, conformemente alla seguente tabella 2.12.1:

Tabella 2.12.1

Criteria di classificazione delle sostanze o miscele che, a contatto con l'acqua, sviluppano gas infiammabili

Categoria	Criteri
1	Ogni sostanza o miscela che reagisce energicamente con l'acqua a temperatura ambiente sviluppando un gas che in generale tende ad accendersi spontaneamente o che reagisce facilmente con l'acqua a temperatura ambiente sviluppando un gas infiammabile in quantità pari o superiore a 10 litri al minuto per chilogrammo di sostanza.
2	Ogni sostanza o miscela che reagisce facilmente con l'acqua a temperatura ambiente sviluppando un gas infiammabile in quantità pari o superiore a 20 litri all'ora per chilogrammo di sostanza, e che non corrisponde ai criteri di classificazione nella categoria 1.
3	Ogni sostanza o miscela che reagisce lentamente con l'acqua a temperatura ambiente sviluppando un gas infiammabile in quantità pari o superiore a 1 litro all'ora per chilogrammo di sostanza, e che non corrisponde ai criteri di classificazione nelle categorie 1 e 2.

Nota:

La prova è eseguita sulla sostanza o miscela nella forma fisica in cui si presenta. Se, ad esempio, a fini di fornitura o di trasporto, lo stesso prodotto chimico deve essere presentato in una forma fisica diversa da quella che ha formato oggetto della prova e che si ritiene possa verosimilmente modificarne in modo sostanziale la prestazione in una prova di classificazione, la sostanza deve essere sottoposta a prova anche nella nuova forma.

2.12.2.2. Una sostanza o miscela è classificata come una sostanza o miscela che, a contatto con l'acqua, sviluppa gas infiammabili se si verifica un'accensione spontanea in una fase qualsiasi della procedura di prova.

2.12.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.12.2.

Tabella 2.12.2

Sostanze o miscele che, a contatto con l'acqua, sviluppano gas infiammabili – Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3
Pittogrammi GHS			
Avvertenza	Pericolo	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H260: A contatto con l'acqua libera gas infiammabili che possono infiammarsi spontaneamente	H261: A contatto con l'acqua libera gas infiammabili	H261: A contatto con l'acqua libera gas infiammabili
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P223 P231 + P232 P280	P223 P231 + P232 P280	P231 + P232 P280
Consiglio di prudenza - Reazione	P335 + P334 P370 + P378	P335 + P334 P370 + P378	P370 + P378
Consiglio di prudenza - Conservazione	P402 + P404	P402 + P404	P402 + P404
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501	P501

2.12.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

2.12.4.1. Non è necessario applicare la procedura di classificazione per questa classe se:

- a) la struttura chimica della sostanza o della miscela non contiene metalli o metalloidi;
- b) l'esperienza di fabbricazione o manipolazione dimostra che la sostanza o miscela non reagisce con l'acqua, per esempio se la sostanza è fabbricata con aggiunta di acqua o è lavata con acqua; o
- c) la sostanza o miscela è notoriamente solubile in acqua, con la quale forma una miscela stabile.

2.13. LIQUIDI COMBURENTI

2.13.1. Definizione

Per liquido comburente s'intende una sostanza o miscela liquida che, pur non essendo di per sé necessariamente combustibile, può – generalmente cedendo ossigeno - causare o favorire la combustione di altre materie.

2.13.2. Criteri di classificazione

2.13.2.1. Un liquido comburente è classificato in una delle tre categorie di questa classe secondo i risultati della prova O.2 descritta nella parte III, sottosezione 34.4.2 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, conformemente alla tabella 2.13.1:

Tabella 2.13.1

Criteri di classificazione dei liquidi comburenti

Categoria	Criteri
1	Ogni sostanza o miscela che, in una prova in miscela 1:1 (in massa) con la cellulosa, si accende spontaneamente o ha un tempo medio di aumento di pressione inferiore a quello di un miscela 1:1 (in massa) di acido perclorico al 50% e cellulosa.
2	Ogni sostanza o miscela che, in una prova in miscela 1:1 (in massa) con la cellulosa, ha un tempo medio di aumento di pressione inferiore o uguale a quello di una miscela 1:1 (in massa) di clorato di sodio in soluzione acquosa al 40% e cellulosa e non corrisponde ai criteri di classificazione nella categoria 1.
3	Ogni sostanza o miscela che, in una prova in miscela 1:1 (in massa) con la cellulosa, ha un tempo medio d'aumento di pressione inferiore o uguale a quello di una miscela 1:1 (in massa) di acido nitrico in soluzione acquosa al 65% e cellulosa e non corrisponde ai criteri di classificazione nelle categorie 1 e 2.

2.13.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.13.2.

Tabella 2.13.2

Liquidi comburenti – Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3
Pittogrammi GHS			
Avvertenza	Pericolo	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H271:Può provocare un incendio o un'esplosione; molto comburente	H272: Può aggravare un incendio: comburente	H272: Può aggravare un incendio: comburente
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P210 P220 P221 P280 P283	P210 P220 P221 P280	P210 P220 P221 P280
Consiglio di prudenza - Reazione	P306 + P360 P371 + P380 + P375 P370 + P378	P370 + P378	P370 + P378
Consiglio di prudenza - Conservazione			
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501	P501

2.13.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

2.13.4.1. Per le sostanze o miscele organiche la procedura di classificazione per questa classe non si applica se:

- a) la sostanza o miscela non contiene ossigeno, fluoro o cloro, o
- b) la sostanza o miscela contiene ossigeno, fluoro o cloro e questi elementi sono chimicamente legati soltanto al carbonio o all'idrogeno.

2.13.4.2. La procedura di classificazione per questa classe non si applica per le sostanze o miscele inorganiche che non contengono atomi di ossigeno o di alogeni.

2.13.4.3. In caso di divergenza tra i risultati delle prove e l'esperienza acquisita nella manipolazione e nell'uso delle sostanze o miscele che ne dimostri le proprietà comburenti, i giudizi fondati sull'esperienza nota prevalgono sui risultati delle prove.

2.13.4.4. Qualora le sostanze o miscele producano un aumento di pressione (troppo forte o troppo debole) a causa di reazioni chimiche che non sono in rapporto con le proprietà comburenti della sostanza o miscela, la prova descritta nella parte III, sottosezione 34.4.2 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri è ripetuta utilizzando una sostanza inerte, per esempio la diatomite (Kieselguhr), in luogo della cellulosa, in modo da chiarire la natura della reazione e individuare un risultato positivo falso.

2.14. SOLIDI COMBURENTI

2.14.1. Definizione

Per solido comburente s'intende una sostanza o miscela solida che, pur non essendo di per sé necessariamente combustibile, può – generalmente cedendo ossigeno - causare o favorire la combustione di altre materie.

2.14.2. Criteri di classificazione

2.14.2.1. Un solido comburente è classificato in una delle tre categorie di questa classe secondo i risultati della prova O.1 descritta nella Parte III, sottosezione 34.4.1 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, conformemente alla tabella 2.14.1:

Tabella 2.14.1

Criteri di classificazione dei solidi comburenti

Categoria	Criteri
1	Ogni sostanza o miscela che, in una prova in miscela 4:1 o 1:1 (in massa) con la cellulosa, ha una durata media di combustione inferiore a quella di una miscela 3:2 (in massa) di bromato di potassio e cellulosa.
2	Ogni sostanza o miscela che, in una prova in miscela 4:1 o 1:1 (in massa) con la cellulosa, ha una durata media di combustione uguale o inferiore a quella di una miscela 2:3 (in massa) di bromato di potassio e cellulosa, e non corrisponde ai criteri di classificazione nella categoria 1.
3	Ogni sostanza o miscela che, in una prova in miscela 4:1 o 1:1 (in massa) con la cellulosa, ha una durata media di combustione uguale o inferiore a quella di una miscela 3:7 (in massa) di bromato di potassio e cellulosa, e non corrisponde ai criteri di classificazione nelle categorie 1 e 2.

Nota 1:

Alcuni solidi comburenti presentano anche un pericolo di esplosione in certe condizioni (quando sono immagazzinati in grandi quantità). Determinati tipi di nitrato d'ammonio possono comportare un pericolo di esplosione in condizioni estreme; per valutare questo pericolo può essere utilizzata la "prova di resistenza alla detonazione" (BC Code, Annex 3, Test 5). Nell'SDS sono riportate le opportune informazioni.

Nota 2:

La prova è eseguita sulla sostanza o miscela nella forma fisica in cui si presenta. Se, ad esempio, ai fini della fornitura o del trasporto, la stessa sostanza chimica deve essere presentata in una forma fisica diversa da quella sulla quale è stata eseguita la prova e tale forma è suscettibile di alterare materialmente la sua performance in una prova di classificazione, la sostanza sarà sottoposta a una prova anche nella nuova forma.

2.14.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.14.2.

Tabella 2.14.2

Solidi comburenti – Elementi dell'etichetta

	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3
Pittogrammi GHS			
Avvertenza	Pericolo	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H271: Può provocare un incendio o un'esplosione: molto comburente	H272: Può aggravare un incendio: comburente	H272: Può aggravare un incendio: comburente
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P210 P220 P221 P280 P283	P210 P220 P221 P280	P210 P220 P221 P280
Consiglio di prudenza - Reazione	P306 + P360 P371 + P380 + P375 P370 + P378	P370 + P378	P370 + P378
Consiglio di prudenza - Conservazione			
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501	P501

2.14.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

2.14.4.1. Per le sostanze o miscele organiche la procedura di classificazione per questa classe non si applica se:

- a) la sostanza o miscela non contiene ossigeno, fluoro o cloro, o
- b) la sostanza o miscela contiene ossigeno, fluoro o cloro e questi elementi sono chimicamente legati soltanto al carbonio o all'idrogeno.

2.14.4.2. La procedura di classificazione per questa classe non si applica per le sostanze o miscele inorganiche che non contengono atomi di ossigeno o di alogeni.

2.14.4.3. In caso di divergenza tra i risultati delle prove e l'esperienza acquisita nella manipolazione e nell'uso delle sostanze o miscele che ne dimostri le proprietà comburenti, i giudizi fondati sull'esperienza nota prevalgono sui risultati delle prove.

2.15. PEROSSIDI ORGANICI

2.15.1. Definizione

2.15.1.1. I perossidi organici sono sostanze organiche liquide o solide che contengono la struttura bivalente -O-O- e possono quindi essere considerate come derivati del perossido d'idrogeno, nei quali uno o due atomi di idrogeno sono sostituiti da radicali organici. Sotto questa denominazione sono comprese anche le miscele (formulazioni) di perossidi organici contenenti almeno un perossido organico. I perossidi organici sono sostanze o miscele termicamente instabili che possono subire una decomposizione esotermica autoaccelerata. Inoltre, possono avere una o più delle seguenti proprietà:

- i) sono soggetti a decomposizione esplosiva;
- ii) bruciano rapidamente;
- iii) sono sensibili agli urti e agli sfregamenti;
- iv) reagiscono pericolosamente al contatto con altre sostanze.

2.15.1.2. Si considera che un perossido organico possiede proprietà esplosive se, durante le prove di laboratorio, la miscela (formulazione) si rivela in grado di detonare, deflagrare rapidamente o reagire violentemente al riscaldamento sotto confinamento.

2.15.2. Criteri di classificazione

2.15.2.1. Ogni perossido organico è sottoposto alla procedura di classificazione in questa classe, a meno che contenga:

- a) non più dell'1,0% di ossigeno disponibile dai perossidi organici se contiene al massimo l'1,0% di perossido d'idrogeno, o
- b) non più dello 0,5% di ossigeno disponibile dai perossidi organici se contiene più dell'1,0%, ma al massimo il 7,0% di perossido d'idrogeno.

NOTA:

Il tenore di ossigeno disponibile (%) di una miscela di perossido organico è dato dalla formula:

$$16 \times \sum_i^n \left(\frac{n_i \times c_i}{m_i} \right)$$

dove:

n_i = numero dei gruppi perossidici per molecola del perossido organico i-esimo;

c_i = concentrazione (% in massa) del perossido organico i-esimo;

m_i = massa molecolare del perossido organico i-esimo.

2.15.2.2.I perossidi organici sono classificati in una delle sette categorie (tipi da A a G) di questa classe secondo i seguenti principi:

- a) un perossido organico che, imballato, può detonare o deflagrare rapidamente è classificato come perossido organico di TIPO A;
- b) un perossido organico avente proprietà esplosive che, imballato, non detona né deflagra rapidamente, ma può esplodere sotto l'effetto del calore nell'imballaggio è classificato come perossido organico di TIPO B;
- c) un perossido organico avente proprietà esplosive che, imballato, non detona né deflagra rapidamente né può esplodere sotto l'effetto del calore è classificato come perossido organico di TIPO C;
- d) Un perossido organico che, durante le prove di laboratorio:
 - i) detona parzialmente, non deflagra rapidamente e non reagisce violentemente al riscaldamento sotto confinamento, o
 - ii) non detona, deflagra lentamente e non reagisce violentemente al riscaldamento sotto confinamento, o
 - iii) non detona né deflagra e reagisce moderatamente al riscaldamento sotto confinamento

è classificato come perossido organico di TIPO D;

- e) un perossido organico che, durante le prove di laboratorio, non detona né deflagra e reagisce debolmente o non reagisce al riscaldamento sotto confinamento è classificato come perossido organico di TIPO E;
- f) un perossido organico che, durante le prove di laboratorio, non detona in stato di cavitazione, non deflagra e reagisce debolmente o non reagisce al riscaldamento sotto confinamento e ha una potenza esplosiva debole o nulla, è classificato come perossido organico di TIPO F;
- g) un perossido organico che, durante le prove di laboratorio, non detona in stato di cavitazione, non deflagra e non reagisce al riscaldamento sotto confinamento e la cui potenza esplosiva è nulla, a condizione che sia termicamente stabile (TDAA compresa tra 60°C e 75°C per un collo di 50 kg)¹, e a condizione che, per le miscele liquide, sia utilizzato per la desensibilizzazione un diluente con punto di ebollizione inferiore a 150°C, è classificato come perossido organico di TIPO G. Se il perossido organico non è termicamente stabile o il diluente utilizzato per la desensibilizzazione ha un punto di ebollizione inferiore a 150°C, il perossido organico è classificato come perossido organico di TIPO F.

Se la prova è eseguita su colli, qualora l'imballaggio sia modificato una nuova prova è eseguita se si ritiene che tale modifica possa influire sul risultato della prova.

¹ Cfr. Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, sottosezioni 28.1, 28.2, 28.3 e tabella 28.3.

2.15.2.3. Criteri per il controllo della temperatura

I seguenti perossidi organici devono essere sottoposti a controllo della temperatura:

- a) i perossidi organici dei tipi B e C con una $T_{DAA} \leq 50^\circ \text{C}$;
- b) i perossidi organici del tipo D che reagiscono moderatamente al riscaldamento sotto confinamento¹ con una $T_{DAA} \leq 50^\circ \text{C}$ o reagiscono debolmente o non reagiscono al riscaldamento sotto confinamento con una $T_{DAA} \leq 45^\circ \text{C}$, e
- c) i perossidi organici dei tipi E e F con una $T_{DAA} \leq 45^\circ \text{C}$.

I metodi di prova che permettono di determinare la T_{DAA} e di dedurre la temperatura di controllo e la temperatura critica sono descritti nella parte II, sezione 28 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri. La prova scelta è eseguita in modo da essere rappresentativa del collo per quanto concerne le dimensioni e il materiale.

2.15.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.15.1.

¹ Come determinato dalla serie di prove E prevista dal Manuale delle prove e dei criteri, Parte II.

Tabella 2.15.1

Perossidi organici – Elementi dell’etichetta

Classificazione	Tipo A	Tipo B	Tipo C e D	Tipo E e F	Tipo G
Pittogrammi GHS		 			
Avvertenza	Pericolo	Pericolo	Pericolo	Attenzione	Non vi sono elementi specifici per questa categoria di pericolo
Indicazione di pericolo	H240: Rischio di esplosione per riscaldamento	H241: Rischio di incendio o di esplosione per riscaldamento	H242: Rischio di incendio per riscaldamento	H242: Rischio di incendio per riscaldamento	
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P210 P220 P234 P280	P210 P220 P234 P280	P210 P220 P234 P280	P210 P220 P234 P280	
Consiglio di prudenza - Reazione					
Consiglio di prudenza - Conservazione	P411 + P235 P410 P420	P411 + P235 P410 P420	P411 + P235 P410 P420	P411 + P235 P410 P420	
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501	P501	P501	

Al TIPO G non sono attribuiti elementi di comunicazione del pericolo, ma esso è considerato per le proprietà che appartengono ad altre classi di pericolo.

2.15.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

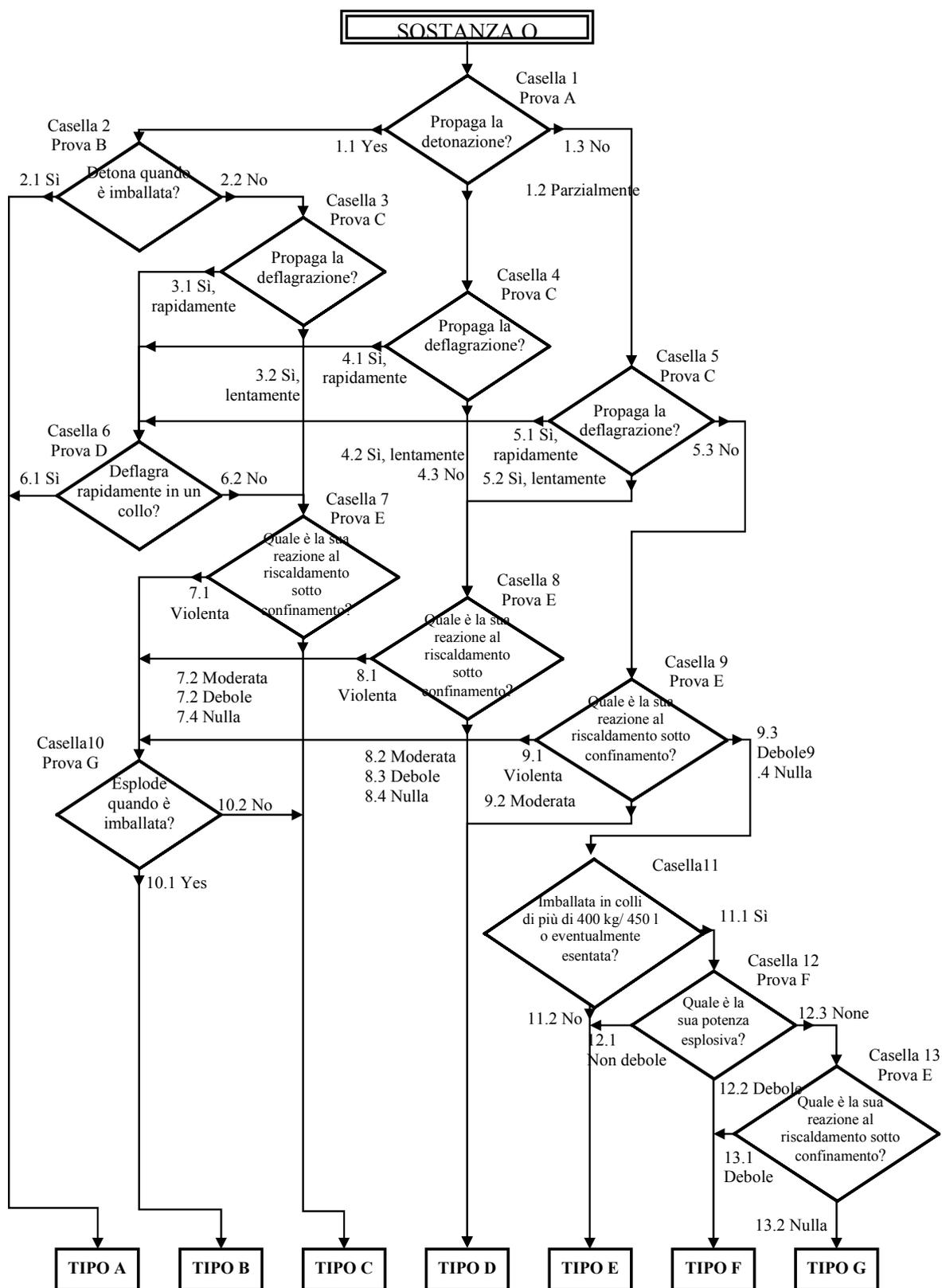
2.15.4.1. I perossidi organici sono classificati, per definizione, in base alla loro struttura chimica e al tenore di ossigeno disponibile e di perossido di idrogeno della miscela (cfr. punto 2.15.2.1). Le proprietà dei perossidi organici che sono decisive per la classificazione sono determinate mediante prove. La classificazione dei perossidi organici è effettuata conformemente alle serie di prove da A alla H descritte nella parte II delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri. La procedura di classificazione è descritta nella figura 2.15.1.

2.15.4.2. Le miscele di perossidi organici già classificati possono essere classificate come il tipo di perossido organico che è il componente più pericoloso. Tuttavia, poiché due componenti stabili possono formare una miscela termicamente meno stabile, deve essere determinata la TDAA.

Nota: La somma delle singole parti può essere più pericolosa dei singoli componenti.

Figura 2.15.1

Perossidi organici



2.16. SOSTANZE O MISCELE CORROSIVE PER I METALLI

2.16.1. Definizione

Una sostanza o miscela corrosiva per i metalli è una sostanza o miscela che, per azione chimica, può attaccare o distruggere i metalli.

2.16.2. Criteri di classificazione

2.16.2.1. Una sostanza o miscela corrosiva per i metalli è classificata nell'unica categoria di questa classe, sulla base della prova descritta nella parte III, sottosezione 37.4 delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri, conformemente alla tabella 2.16.1.

Tabella 2.16.1

Criteri di classificazione delle sostanze e miscele corrosive per i metalli

Categoria	Criteri
1	Velocità di corrosione su superfici in acciaio o in alluminio superiore a 6,25 mm all'anno a una temperatura di prova di 55°C e se la prova è eseguita su entrambi i materiali.

Nota:

Se una prima prova eseguita su acciaio o su alluminio indica che la sostanza o miscela è corrosiva, non è necessario eseguire un'ulteriore prova sull'altro metallo.

2.16.3. Comunicazione del pericolo

Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 2.16.2.

Tabella 2.16.2

Sostanze e miscele corrosive per i metalli – Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1
Pittogramma GHS	
Avvertenza	Attenzione
Indicazione di pericolo	H290: Può essere corrosivo per i metalli
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P234
Consiglio di prudenza - Reazione	P390
Consiglio di prudenza - Conservazione	P406
Consiglio di prudenza - Smaltimento	

2.16.4. Altre considerazioni relative alla classificazione

2.16.4.1. La velocità di corrosione può essere misurata con il metodo di prova descritto nella parte III, sottosezione 37.4, delle Raccomandazioni delle Nazioni Unite sul trasporto di merci pericolose, Manuale delle prove e dei criteri. Il campione da utilizzare per la prova è composto dei seguenti materiali:

- a) per le prove sull'acciaio, i tipi:
 - S235JR+CR (1.0037 risp. St 37-2),
 - S275J2G3+CR (1.0144 risp. St 44-3), ISO 3574 modificata, Unified Numbering System (UNS) G 10200, o SAE 1020;

 - b) per le prove sull'alluminio, i tipi non rivestiti 7075-T6 o AZ5GU-T6.
-

3. PARTE 3: PERICOLI PER LA SALUTE

3.1. TOSSICITÀ ACUTA

3.1.1. Definizioni

3.1.1.1. Per tossicità acuta s'intende la proprietà di una sostanza o miscela di produrre effetti nocivi che si manifestano in seguito alla somministrazione per via orale o cutanea di una dose unica o di più dosi ripartite nell'arco di 24 ore, o in seguito ad una esposizione per inalazione di 4 ore.

3.1.1.2. La classe di pericolo "Tossicità acuta" è differenziata in:

- – tossicità acuta per via orale;
- – tossicità acuta per via cutanea;
- – tossicità acuta per inalazione.

3.1.2. Criteri di classificazione delle sostanze

3.1.2.1. Le sostanze possono essere classificate in una delle quattro categorie di tossicità acuta per via orale, via cutanea o inalazione in base ai valori indicati nella tabella 3.1.1. I valori di tossicità acuta sono espressi in valori (approssimati) di DL_{50} (orale, cutanea) o CL_{50} (inalazione) o in stime della tossicità acuta (STA). La tabella 3.1.1. è seguita da alcune note esplicative

Tabella 3.1.1

**Categorie di pericolo di tossicità acuta e
corrispondenti stime della tossicità acuta (STA)**

Via di esposizione	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4
Orale (mg/kg di peso corporeo) Cfr. nota a)	$STA \leq 5$	$5 < STA \leq 50$	$50 < STA < 300$	$300 < STA < 2000$
Cutanea (mg/kg di peso corporeo) Cfr. nota a)	$STA \leq 50$	$5 < STA \leq 200$	$200 < STA \leq 1000$	$1000 < STA \leq 2000$
Gas (ppmV ¹) Cfr. nota a) nota b)	$STA \leq 100$	$100 < STA \leq 500$	$500 < STA \leq 2500$	$2500 < STA \leq 20000$
Vapori (mg/l) Cfr. nota a) nota b) nota c)	$STA \leq 0,5$	$0,5 < STA \leq 2,0$	$2,0 < STA \leq 10,0$	$10,0 < STA \leq 20,0$
Polveri e nebbie (mg/l) Cfr. nota a) nota b)	$STA \leq 0,05$	$0,05 < STA \leq 0,5$	$0,5 < STA \leq 1,0$	$1,0 < STA \leq 5,0$

Note alla tabella 3.1.1:

- a) La stima della tossicità acuta (STA) per la classificazione di una sostanza o di un componente di una miscela è basata:
- sulla DL₅₀/CL₅₀, se i dati sono disponibili,

¹ Le concentrazioni di gas sono espresse in parti per milione per volume (ppmV)

- sul valore di conversione appropriato, desunto dalla tabella 3.1.2, che fa riferimento ai risultati di una prova che fornisce un intervallo di valori, o
 - sul valore di conversione appropriato, desunto dalla tabella 3.1.2, che fa riferimento a una categoria di classificazione.
- b) I limiti di concentrazione generici per la tossicità per inalazione figuranti nella tabella si riferiscono a esposizioni della durata di 4 ore. I dati riferiti a un'esposizione della durata di un'ora possono essere convertiti dividendoli per 2 per i gas e i vapori e per 4 per le polveri e le nebbie.
- c) Per talune sostanze o miscele l'atmosfera di prova non è soltanto un vapore, ma è costituita da una miscela di fasi liquide e gassose. Per altre sostanze o miscele l'atmosfera di prova può essere costituita da vapore prossimo alla fase gassosa. In questi ultimi casi, la classificazione (in ppmV) è la seguente: categoria 1 (100 ppmV), categoria 2 (500 ppmV), categoria 3 (2500 ppmV), categoria 4 (20000 ppmV).

I termini “polvere”, “nebbia” e “vapore” sono così definiti:

- polvere: particelle solide di una sostanza o miscela in sospensione in un gas (generalmente l'aria);
- nebbia: goccioline liquide di una sostanza o miscela in sospensione in un gas (generalmente l'aria);
- vapore: forma gassosa di una sostanza o di una miscela liberata a partire dal suo stato liquido o solido.

La formazione di polvere risulta generalmente da un processo meccanico. La formazione di nebbia risulta generalmente da una condensazione di vapori soprasaturi o da una asportazione fisica di liquidi. La dimensione delle particelle di polvere o di nebbia varia da meno di 1 µm a circa 100 µm.

3.1.2.2. *Considerazioni particolari relative alla classificazione delle sostanze come sostanze che presentano un pericolo di tossicità acuta*

3.1.2.2.1 La specie animale raccomandata per la valutazione della tossicità acuta per via orale o per inalazione è il ratto; per la tossicità acuta per via cutanea, il ratto o il coniglio. Se esistono dati sperimentali sulla tossicità acuta riferiti a più specie animali, per la scelta del valore DL₅₀ più appropriato tra i risultati di prove valide e correttamente eseguite si ricorre al giudizio scientifico.

3.1.2.3. *Considerazioni particolari relative alla classificazione delle sostanze come sostanze che presentano un pericolo di tossicità acuta inalatoria*

3.1.2.3.1 Le unità di tossicità per inalazione dipendono dal tipo di materia inalata. Per le polveri e le nebbie sono espresse in mg/l e per i gas in ppm in volume. Tenendo conto delle difficoltà delle prove con i vapori, che sono talvolta miscele di fasi liquide e gassose, l'unità utilizzata nella tabella è il mg/l. Tuttavia, per i vapori prossimi allo stato gassoso, la classificazione è basata sui ppm in volume.

3.1.2.3.2 Per le polveri e le nebbie delle categorie di tossicità elevata è particolarmente importante utilizzare, ai fini della classificazione, valori bene espressi. Le particelle inalate che hanno un diametro aerodinamico medio (DAM) da 1 a 4 micron si depositano in tutti i compartimenti dell'apparato respiratorio del ratto. Questa gamma di dimensioni di particelle corrisponde ad una dose massima di circa 2 mg/l. Per poter applicare gli esperimenti sugli animali all'esposizione umana, sarebbe auspicabile sottoporre a prove polveri e nebbie in questa gamma sui ratti.

3.1.2.3.3 Oltre alla classificazione in relazione alla tossicità per inalazione, se si dispone di dati indicanti che il meccanismo di tossicità è la corrosività, la sostanza o miscela è anche etichettata come "corrosiva per le vie respiratorie" (cfr. la nota 1 al punto 3.1.4.1). La corrosione delle vie respiratorie è definita come la distruzione dei tessuti delle vie respiratorie dopo un solo periodo di esposizione limitato, analogamente alla corrosione cutanea; essa comprende la distruzione delle mucose. La valutazione della corrosività può fondarsi sul parere di esperti basato su dati relativi all'uomo e ad animali, dati (*in vitro*) esistenti, valori del pH, informazioni concernenti sostanze simili od ogni altro dato pertinente.

3.1.3. Criteri di classificazione delle miscele

3.1.3.1. I criteri di classificazione delle sostanze che presentano un pericolo di tossicità acuta descritti nella sezione 3.1.2 si basano su dati di letalità (sperimentali o derivati). Per la classificazione delle miscele, è necessario ottenere o derivare informazioni che consentano di applicare tali criteri. Per classificare una miscela in relazione al pericolo di tossicità acuta si procede per tappe successive, in funzione delle informazioni disponibili per la miscela stessa e per i suoi componenti. La procedura da seguire è descritta dal diagramma della figura 3.1.1.

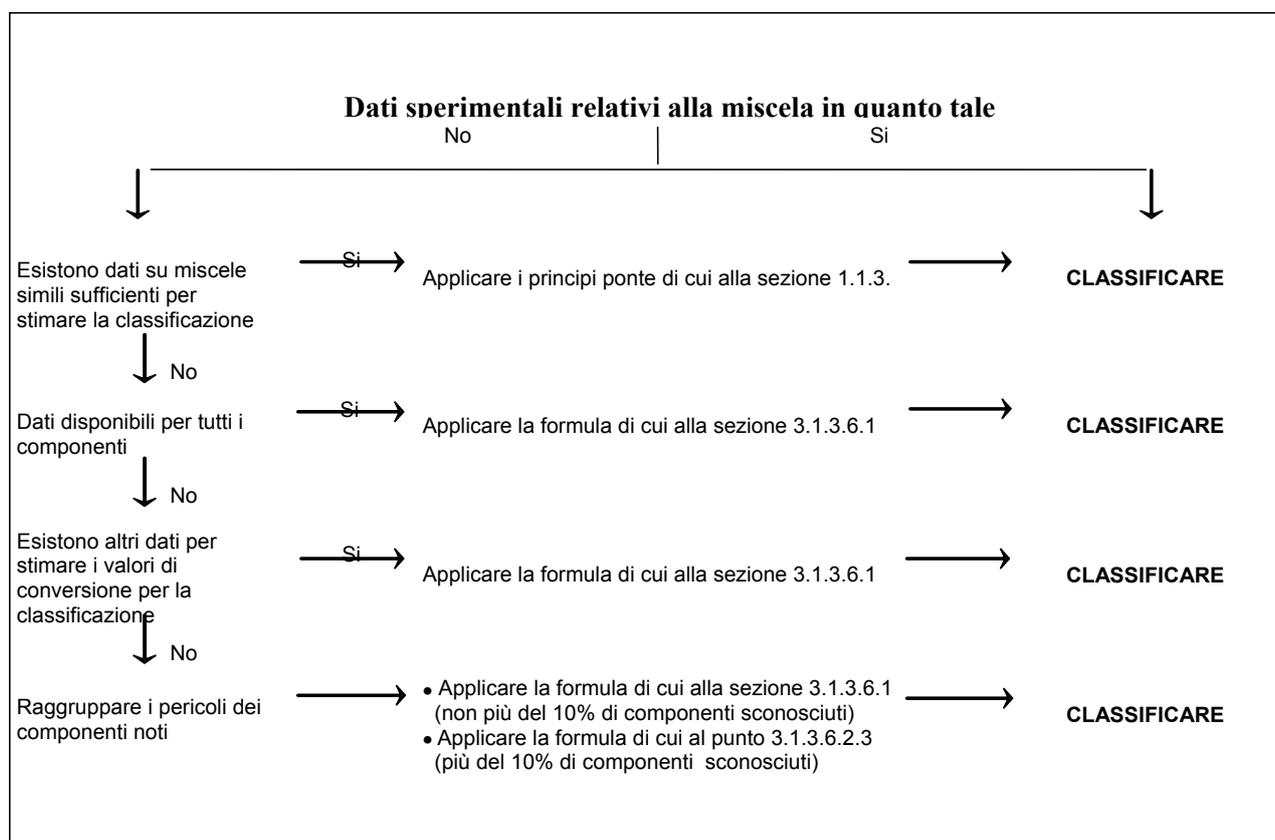
3.1.3.2. Per la classificazione delle miscele che presentano un pericolo di tossicità acuta è presa in considerazione ciascuna via di esposizione, ma soltanto una via di esposizione è necessaria quando tale via è seguita (in base a stime o a dati sperimentali) per tutti i componenti. Se la tossicità acuta è determinata per più di una via di esposizione, per la classificazione si utilizza la categoria di pericolo più grave. Tutte le informazioni disponibili sono prese in considerazione e tutte le vie di esposizione pertinenti sono individuate per la comunicazione del pericolo.

3.1.3.3. Per utilizzare tutti i dati disponibili ai fini della classificazione dei pericoli delle miscele sono state formulate ipotesi che sono applicate, se del caso, nella procedura per tappe successive:

- a) i "componenti rilevanti" di una miscela sono quelli che sono presenti in concentrazioni dell'1% o più (in p/p per solidi, liquidi, polveri, nebbie e vapori e in v/v per i gas), a meno che si possa supporre che una concentrazione inferiore all'1% sia ancora rilevante per classificare la c miscela per la tossicità acuta (cfr. tabella 1.1).
- b) quando una miscela classificata è utilizzata come componente di un'altra miscela, la stima della sua tossicità acuta (ATE) effettiva o derivata può essere utilizzata per determinare la classificazione della nuova miscela per mezzo delle formule indicate alla sezione 3.1.3.6.1 e al punto 3.1.3.6.2.3.

Figura 3.1.1

Fasi della procedura di classificazione delle miscele classificate per la tossicità acuta



3.1.3.4. Classificazione quando esistono dati sulla miscela in quanto tale

3.1.3.4.1 Se la miscela in quanto tale è stata sottoposta a prove per determinarne la tossicità acuta, è classificata in base agli stessi criteri applicati per le sostanze (cfr. la tabella 3.1.1). Se non esistono dati sperimentali per la miscela, è seguita la procedura descritta alle sezioni 3.1.3.5 e 3.1.3.6.

3.1.3.5. *Classificazione quando non esistono dati sulla miscela in quanto tale: principi ponte*

3.1.3.5.1 Se la miscela in quanto tale non è stata sottoposta a prove per determinarne la tossicità acuta, ma esistono dati sui singoli componenti e su miscele simili sufficienti a caratterizzare i pericoli della miscela, tali dati sono utilizzati applicando i principi ponte di cui alla sezione 1.1.3.

3.1.3.5.2 Se la miscela è diluita con acqua o con altro materiale non tossico, la sua tossicità può essere calcolata a partire dai dati sperimentali relativi alla miscela non diluita.

3.1.3.6. *Classificazione delle miscele in base ai componenti (formula di additività)*

3.1.3.6.1 *Dati disponibili per tutti i componenti*

Per garantire una corretta classificazione della miscela e per effettuare il calcolo una sola volta per tutti i sistemi, i settori e le categorie, la stima della tossicità acuta (STA) dei componenti è effettuata nel seguente modo:

- a) sono presi in considerazione i componenti con una tossicità acuta nota classificati in una delle categorie di tossicità acuta elencate nella tabella 3.1.1;
- b) i componenti che si suppone non presentino un pericolo di tossicità acuta (per esempio, acqua, zucchero) sono ignorati;
- c) i componenti per i quali non è stata dimostrata sperimentalmente una tossicità acuta per via orale a 2000 mg/kg di peso corporeo sono ignorati.

I componenti che presentano queste caratteristiche sono considerati come aventi una stima della tossicità acuta (STA) nota.

La STA per via orale, per via cutanea o per inalazione della miscela è calcolata partendo dai valori della STA di tutti i componenti rilevanti, applicando la formula:

$$\frac{100}{ATE_{\text{mix}}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

dove

C_i = concentrazione del componente i (% w/w o % v/v)

i = singolo componente da 1 a n

n = numero dei componenti

ATE_i = stima della tossicità acuta del componente i

3.1.3.6.2 Dati non disponibili per tutti i componenti

3.1.3.6.2.1. Quando per uno dei componenti della miscela non si dispone di una STA, ma si hanno informazioni come quelle di seguito elencate da cui è possibile dedurre un valore di conversione derivato come quelli indicati nella tabella 3.1.2, è applicata la formula di cui alla sezione 3.1.3.6.1.

Le informazioni comprendono:

- a) l'extrapolazione delle stime di tossicità acuta per via orale, per via cutanea o per inalazione¹. Per questa valutazione possono essere necessari dati farmacodinamici e farmacocinetici appropriati;

¹ Se sono disponibili stime di tossicità acuta per vie di esposizione diverse da quella più appropriata, si può, a partire dai dati disponibili, ottenere per extrapolazione un valore stimato applicabile alla via o alle vie più appropriate. I dati sulla tossicità per via cutanea o per inalazione non sono sempre necessari per i componenti. Tuttavia, se i dati richiesti per componenti specifici comprendono stime per la via cutanea e per inalazione, i valori da inserire nella formula sono quelli delle vie di esposizione richieste.

- b) dati basati su casi di esposizione umana indicanti effetti tossici, ma non la dose letale;
- c) dati ottenuti mediante altre prove tossicologiche indicanti effetti tossici acuti, ma non necessariamente la dose letale;
- d) dati su sostanze strettamente analoghe ottenuti applicando relazioni del tipo struttura-attività.

Questa procedura richiede in genere informazioni tecniche supplementari sostanziali e uno specialista altamente qualificato ed esperto (giudizio di esperti, cfr. 1.1.1) per ottenere una stima attendibile della tossicità acuta. Se non si dispone di tali informazioni, si veda quanto indicato al punto 3.1.3.6.2.3.

3.1.3.6.2.2. Se in una miscela un componente per il quale non esistono informazioni valide è presente in una concentrazione pari o superiore all'1%, non è possibile attribuire a tale miscela una stima della tossicità acuta definitiva. In tal caso la miscela è classificata in base ai soli componenti noti, specificando che x % della miscela è costituito di componenti di tossicità ignota.

3.1.3.6.2.3 Se la concentrazione complessiva dei componenti di tossicità acuta ignota è ≤ 10%, si applica la formula di cui alla sezione 3.1.3.6.1. Se la concentrazione complessiva dei componenti di tossicità ignota è > 10%, tale formula è modificata come segue, per tener conto della percentuale totale dei componenti di tossicità ignota:

$$\frac{100 - \left(\sum C_{\text{unknown if } > 10\%} \right)}{ATE_{\text{mix}}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

Tabella 3.1.2

**Conversione da intervalli di valori sperimentali di tossicità acuta
(o da categorie di pericolo per la tossicità acuta) a stime puntuali della tossicità
acuta ai fini della classificazione per le diverse vie di esposizione**

Via di esposizione	Categoria di pericolo o intervallo di valori sperimentali di tossicità acuta	Conversione in stima puntuale della tossicità acuta (<i>cfr. nota 1</i>)
Orale (mg/kg di peso corporeo)	0 < categoria 1 ≤ 5 5 < categoria 2 ≤ 50 50 < categoria 3 ≤ 300 300 < categoria 4 ≤ 2000	0,5 5 100 500
Cutanea (mg/kg di peso corporeo)	0 < categoria 1 ≤ 50 50 < categoria 2 ≤ 200 200 < categoria 3 ≤ 1000 1000 < categoria 4 ≤ 2000	5 50 300 1100
Gas (ppmV)	0 < categoria 1 ≤ 100 100 < categoria 2 ≤ 500 500 < categoria 3 ≤ 2500 2500 < categoria 4 ≤ 20000	10 100 700 45000
Vapori (mg/l)	0 < Categoria 1 ≤ 0,5 0,5 < Categoria 2 ≤ 2,0 2,0 < Categoria 3 ≤ 10,0 10,0 < Categoria 4 ≤ 20,0	0,05 0,5 3 11
Polveri/nebbie (mg/l)	0 < Categoria 1 ≤ 0,05 0,05 < Categoria 2 ≤ 0,5 0,5 < Categoria 3 ≤ 1,0 1,0 < Categoria 4 ≤ 5,0	0,005 0,05 0,5 1,5

Nota 1:

Questi valori sono destinati a essere utilizzati nel calcolo della STA per la classificazione di una miscela a partire dai suoi componenti e non costituiscono risultati di prove.

3.1.4. Comunicazione del pericolo

3.1.4.1. Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 3.1.3.

Tabella 3.1.3

Tossicità acuta - Elementi dell' etichetta

Classificazione	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4
Pittogrammi GHS				
Avvertenza	Pericolo	Pericolo	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo: – via orale	H300: Letale se ingerito	H300: Letale se ingerito	H301: Tossico se ingerito	H302: Nocivo se ingerito
– per via cutanea	H310: Letale a contatto con la pelle	H310: Letale a contatto con la pelle	H311: Tossico a contatto con la pelle	H312: Nocivo a contatto con la pelle
– per inalazione (cfr. la nota 1)	H330: Letale se inalato	H330: Letale se inalato	H331: Tossico se inalato	H332: Nocivo se inalato
Consigli di prudenza – Prevenzione (tossicità per via orale)	P264 P270	P264 P270	P264 P270	P264 P270

Consigli di prudenza – Reazione (tossicità per via orale)	P301 + P310 P321 P330	P301 + P310 P321 P330	P301 + P310 P321 P330	P301 + P312 P330
Consigli di prudenza – Conservazione (tossicità per via orale)	P405	P405	P405	
Consigli di prudenza – Smaltimento (tossicità per via orale)	P501	P501	P501	P501
Consigli di prudenza – Prevenzione (tossicità per via cutanea)	P262 P264 P270 P280	P262 P264 P270 P280	P280	P280
Consigli di prudenza – Reazione (tossicità per via cutanea)	P302 + P350 P310 P322 P361 P363	P302 + P350 P310 P322 P361 P363	P302 + P352 P312 P322 P361 P363	P302 + P352 P312 P322 P363
Consigli di prudenza – Conservazione (tossicità per via cutanea)	P405	P405	P405	
Consigli di prudenza – Smaltimento (tossicità per via cutanea)	P501	P501	P501	P501
Consigli di prudenza – Prevenzione (tossicità per inalazione)	P260 P271 P284	P260 P271 P284	P261 P271	P261 P271

Consigli di prudenza – Reazione (tossicità per inalazione)	P304 + P340 P310 P320	P304 + P340 P310 P320	P304 + P340 P311 P321	P304 + P340 P312
Consigli di prudenza – Conservazione (tossicità per inalazione)	P403 + P233 P405	P403 + P233 P405	P403 + P233 P405	
Consigli di prudenza – Smaltimento (tossicità per inalazione)	P501	P501	P501	

Nota 1:

Oltre alla classificazione in relazione alla tossicità per inalazione, se si dispone di dati indicanti che il meccanismo di tossicità è la corrosività, la sostanza o miscela è anche etichettata come EUH071: "corrosiva per le vie respiratorie" (cfr. punto 3.1.2.3.3.). Al pittogramma appropriato per la tossicità acuta possono essere aggiunti un pittogramma di corrosività (utilizzato per la corrosività cutanea e oculare) e un'indicazione "corrosivo per le vie respiratorie".

Nota 2:

Se in una miscela un componente per il quale non esistono informazioni valide è presente in una concentrazione pari o superiore all'1%, sull'etichetta di tale miscela figura la menzione supplementare: "x % della miscela è costituito di componenti di tossicità ignota" – cfr. punto 3.1.3.6.2.2

3.2. CORROSIONE/IRRITAZIONE DELLA PELLE

3.2.1. Definizioni

3.2.1.1. Per corrosione della pelle s'intende la produzione di lesioni irreversibili della pelle, quali una necrosi visibile attraverso l'epidermide e nel derma, a seguito dell'applicazione di una sostanza di prova per una durata massima di quattro ore. Gli effetti tipici della corrosione sono ulcere, sanguinamento, croste sanguinolente e, al termine di un periodo di osservazione di 14 giorni, depigmentazione cutanea dovuta all'effetto sbiancante, chiazze di alopecia e cicatrici. Per valutare le lesioni dubbie può essere necessario ricorrere a un esame istopatologico.

Per irritazione della pelle s'intende la produzione di lesioni reversibili della pelle a seguito dell'applicazione di una sostanza prova per una durata massima di 4 ore.

3.2.2. Criteri di classificazione delle sostanze

- 3.2.2.1. Per determinare il potenziale di corrosione e irritazione delle sostanze occorre, prima di procedere alla prova, prendere in considerazione una serie di fattori. Sostanze solide (polveri) possono diventare corrosive o irritanti se umidificate o se poste in contatto con la pelle umida o le membrane mucose. L'analisi si basa su dati sperimentali relativi all'uomo e agli animali, in relazione a esposizioni singole o ripetute, che forniscono informazioni direttamente rilevanti per gli effetti sulla pelle. Può inoltre essere utile, ai fini della classificazione, il ricorso a metodi alternativi *in vitro* convalidati e accettati (cfr. articolo 5). In alcuni casi, possono essere disponibili informazioni sufficienti su sostanze strutturalmente analoghe per procedere alla classificazione.
- 3.2.2.2. Similmente, pH estremi come ≤ 2 e $\geq 11,5$ possono indicare la causa potenziale di effetti cutanei, soprattutto se è nota una capacità tampone, sebbene la correlazione non sia perfetta. In genere si ritiene che queste sostanze producano effetti cutanei significativi. Se tale riserva indica che la sostanza in questione potrebbe non essere corrosiva, nonostante il pH basso o elevato, sono effettuate ulteriori prove per ottenere dati di conferma, di preferenza ricorrendo a un adeguato saggio *in vitro* convalidato.
- 3.2.2.3. Se una sostanza è molto tossica per via cutanea non possono essere effettuate prove per determinarne il pericolo di corrosione/irritazione della pelle, poiché la quantità di sostanza da applicare è nettamente superiore alla dose tossica e di conseguenza provoca la morte delle cavie. Se durante gli studi sulla tossicità acuta si osservano effetti di corrosione/irritazione della pelle fino alla dose limite, non è necessario eseguire altri test, sempre che le diluizioni e le specie utilizzate per le prove siano equivalenti.

3.2.2.4. Tutte le informazioni di cui sopra disponibili per una sostanza sono prese in considerazione per stabilire se sia necessario ricorrere a test di irritazione cutanea *in vivo*.

Benché sia possibile ottenere informazioni dalla valutazione di un solo parametro (cfr. punto 3.2.2.5; per esempio, gli alcali caustici con un pH estremo sono considerati corrosivi per la pelle), è opportuno valutare tutte le informazioni esistenti e determinarne la forza probante complessiva, in particolare quando si hanno informazioni solo su alcuni parametri. In generale, in primo luogo sono da prendere in considerazione i dati empirici e altre informazioni concernenti l'uomo, quindi i dati empirici e sperimentali relativi agli animali e infine le altre fonti di informazione, ma sempre procedendo caso per caso.

3.2.2.5. Può essere effettuata, se del caso, una valutazione per tappe successive delle informazioni iniziali, tenendo presente che in taluni casi non tutti gli elementi sono necessariamente pertinenti.

3.2.2.6. Corrosione

3.2.2.6.1 Una sostanza è classificata come corrosiva in base ai risultati delle prove eseguite su animali, come mostrato nella tabella 3.2.1. Una sostanza corrosiva causa la distruzione del tessuto cutaneo, ossia una necrosi visibile dell'epidermide e di parte del derma, in almeno un animale dopo un'esposizione della durata massima di quattro ore. Gli effetti tipici della corrosione sono ulcere, sanguinamento, croste sanguinolente e, al termine di un periodo di osservazione di 14 giorni, depigmentazione cutanea dovuta all'effetto sbiancante, chiazze di alopecia e cicatrici. Per valutare le lesioni dubbie può essere necessario ricorrere a un esame istopatologico.

3.2.2.6.2 La categoria "corrosione della pelle" è suddivisa in tre sottocategorie: la sottocategoria 1A (reazioni dopo al massimo tre minuti di esposizione e al massimo un'ora di osservazione), la sottocategoria 1B (reazioni dopo un'esposizione compresa tra tre minuti e un'ora e osservazioni fino a 14 giorni) e la sottocategoria 1C (reazioni dopo esposizioni comprese tra una e quattro ore e osservazioni fino a 14 giorni).

3.2.2.6.3 L'uso di dati sull'uomo è discusso ai punti 3.2.2.1 e 3.2.2.4 e ai punti 1.1.1.3, 1.1.1.4 e 1.1.5.

Tabella 3.2.1

Categoria e sottocategorie "Corrosione della pelle"

		Corrosivo per almeno 1 animale su 3	
Sottocategorie di corrosione		Esposizione	Osservazione
Categoria 1: corrosivo	1A	< 3 minuti	< 1 ora
	1B	> 3 minuti - < 1 ora	< 14 giorni
	1C	> 1 ora - < 4 ore	< 14 giorni

3.2.2.7. Irritazione

3.2.2.7.1 Nella tabella 3.2.2 è riportata un'unica categoria "irritazione della pelle" (categoria 2), determinata in funzione dei risultati ottenuti da prove eseguite su animali. L'uso di dati ottenuti mediante studi sull'uomo è discusso ai punti 3.2.2.1 e 3.2.2.4 e ai punti 1.1.1.3, 1.1.1.4 e 1.1.1.5. Il principale criterio per la categoria "irritazione" è che almeno due animali su tre sottoposti al test presentino una reazione media compresa tra 2,3 e 4,0.

Tabella 3.2.2**Categoria "Irritazione della pelle"**

Categoria	Criteri
Categoria 2: Irritante	(1) Valore medio compreso tra 2,3 e 4,0 per eritema/escara o edema in almeno due animali su tre a 24, 48 e 72 ore dalla rimozione del cerotto o, in caso di reazioni ritardate, nel corso di un periodo di osservazione di tre giorni consecutivi dopo la comparsa delle reazioni cutanee, o
	(2) infiammazione persistente fino alla fine del periodo di osservazione (di norma 14 giorni) in almeno due animali (in particolare alopecia locale, ipercheratosi, iperplasia e desquamazione), o
	(3) quando le reazioni variano fortemente da un animale all'altro, effetti positivi molto netti in relazione a un'esposizione chimica in un solo animale, ma di minore entità rispetto ai criteri di cui sopra.

3.2.2.8. Osservazioni sulle reazioni ottenute nei test di irritazione cutanea eseguiti su animali

3.2.2.8.1 Le reazioni irritative osservate negli animali durante un test possono variare notevolmente, come nel caso della corrosione. Il principale criterio per la classificazione di una sostanza come irritante per la pelle, come indicato al punto 3.2.2.7.1, è il valore medio rilevato per gli eritemi e le escare o gli edemi in almeno due animali su tre sottoposti al test. Un criterio distinto permette di considerare i casi in cui si osserva una reazione irritativa significativa, ma inferiore al valore medio di un test positivo. Ad esempio, una sostanza in esame può essere definita irritante se almeno in un animale su tre sottoposti al test si rileva un valore medio molto elevato durante tutto lo studio, comprese lesioni persistenti alla fine di un periodo di osservazione pari, di norma, a 14 giorni. Anche altre reazioni potrebbero soddisfare questo criterio. Occorre tuttavia accertare che le reazioni siano il risultato di un'esposizione chimica.

3.2.2.8.2 La reversibilità delle lesioni cutanee è un altro aspetto preso in considerazione nella valutazione delle reazioni irritative. Se l'inflammazione (in particolare alopecia locale, ipercheratosi, iperplasia e desquamazione) persiste fino al termine del periodo di osservazione in 2 o più animali, la sostanza è da considerarsi irritante.

3.2.3. Criteri di classificazione delle miscele

3.2.3.1. *Classificazione quando esistono dati sulla miscela in quanto tale*

3.2.3.1.1 La miscela è classificata in base ai criteri utilizzati per le sostanze, tenendo conto delle strategie di prova e di valutazione applicate per ottenere dati relativi a queste classi di pericolo.

3.2.3.1.2 Diversamente da quanto avviene per altre classi di pericolo, per certi tipi di sostanze e miscele esistono test di corrosività cutanea, semplici e relativamente poco costosi, che permettono una classificazione precisa. Per i test da effettuare sulle miscele, è da preferire una strategia per tappe successive basata sulla forza probante dei dati, come quella che fa parte dei criteri di classificazione delle sostanze come corrosive e irritanti per la pelle (punto 3.2.2.5), in modo da ottenere una classificazione esatta ed evitare inutili test su animali. Una miscela è considerata corrosiva per la pelle (corrosiva per la pelle categoria 1) se il suo pH è pari o inferiore a 2 o pari o superiore a 11,5. Se la riserva acida-alcalina lascia supporre che la sostanza o miscela in questione non sia corrosiva, nonostante un pH basso o elevato, sono effettuate ulteriori prove per ottenere dati di conferma, di preferenza ricorrendo a un saggio in vitro appropriato e convalidato.

3.2.3.2. *Classificazione quando non esistono dati sulla miscela in quanto tale: principi ponte*

3.2.3.2.1 Se non sono state effettuate prove per determinare il pericolo di corrosione/irritazione cutanea della miscela, ma esistono dati sui singoli componenti della miscela e su miscele analoghe sufficienti per individuare adeguatamente i pericoli della miscela, tali dati sono utilizzati conformemente ai principi ponte di cui alla sezione 1.1.3.

3.2.3.3. *Classificazione quando esistono dati per tutti i componenti della miscela o per alcuni di essi*

3.2.3.3.1 Per utilizzare tutti i dati disponibili ai fini della classificazione dei pericoli di irritazione/corrosione della pelle delle miscele, è stata formulata la seguente ipotesi, che è applicata, se del caso, nella procedura per tappe successive:

i "componenti rilevanti" di una miscela sono quelli che sono presenti in concentrazioni dell'1% o più (in p/p per solidi, liquidi, polveri, nebbie e vapori e in v/v per i gas), a meno che si possa supporre che una concentrazione inferiore all'1% sia ancora rilevante per la classificazione della miscela come corrosiva/irritante per la pelle.

3.2.3.3.2. In generale, la classificazione delle miscele come irritanti o corrosive per la pelle nel caso in cui siano disponibili dati sui componenti, ma non sulla miscela in quanto tale, si fonda sulla teoria dell'additività, secondo la quale ciascun componente corrosivo o irritante contribuisce alle proprietà corrosive o irritanti complessive della miscela proporzionalmente alla sua potenza e alla sua concentrazione. Un fattore di ponderazione di 10 è applicato per i componenti corrosivi presenti in concentrazioni inferiori al limite di concentrazione generico per la classificazione nella categoria 1, ma tali da contribuire alla classificazione della miscela come irritante. La miscela è classificata come corrosiva o irritante se la somma delle concentrazioni di tali componenti eccede un limite di concentrazione.

3.2.3.3.3. Nella tabella 3.2.3 sono riportati i limiti di concentrazione generici che determinano la classificazione della miscela come corrosiva o irritante per la pelle.

3.2.3.3.4.1. Occorre particolare cautela nella classificazione di taluni tipi di miscele contenenti sostanze come acidi, basi, sali inorganici, aldeidi, fenoli e surfattanti. L'approccio descritto ai punti 3.2.3.3.1 e 3.2.3.3.2 può non essere applicabile, in quanto molte di queste sostanze sono corrosive o irritanti in concentrazioni inferiori all'1%.

3.2.3.3.4.2. Per le miscele contenenti acidi o basi forti si usa come criterio di classificazione il pH (cfr. punto 3.2.3.1.2), che è un indicatore della corrosione migliore rispetto ai limiti di concentrazione indicati nella tabella 3.2.3.

- 3.2.3.3.4.3. Una miscela contenente componenti corrosivi o irritanti per la pelle e che non può essere classificata in base al metodo dell'additività (tabella 3.2.3) a motivo delle sue caratteristiche chimiche è classificata come corrosiva per la pelle nelle categorie 1A, 1B o 1C se la concentrazione di un componente classificato nella categoria 1A, 1B o 1C è pari o superiore all'1%, o nella categoria 2 se la concentrazione di un componente irritante è pari o superiore al 3%. La classificazione delle miscele ai cui componenti non si applica l'approccio della tabella 3.2.3 è sintetizzata nella tabella 3.2.4.
- 3.2.3.3.5. In alcuni casi, dati attendibili possono indicare che il pericolo di corrosione/irritazione della pelle di un componente non è evidente se quest'ultimo è presente a un livello superiore ai limiti di concentrazione generici indicati nelle tabelle 3.2.3 e 3.2.4. In questi casi la miscela può essere classificata in base a questi dati (cfr. anche articoli 10 e 11). In altri casi, quando si prevede che il pericolo di corrosione/irritazione della pelle di un componente non sarà evidente se quest'ultimo è presente a un livello superiore ai limiti di concentrazione generici indicati nelle tabelle 3.2.3 e 3.2.4, è presa in considerazione l'effettuazione di test sulla miscela. In questi casi si applica la strategia per tappe successive in base alla forza probante dei dati descritta al punto 3.2.2.5 .
- 3.2.3.3.6. Se dati indicano che uno o più componenti possono essere corrosivi o irritanti a una concentrazione inferiore all'1% (corrosivi) o al 3% (irritanti), la miscela è classificata di conseguenza.

Tabella 3.2.3

**Limiti di concentrazione generici di componenti classificati come
corrosivi o irritanti per la pelle (categoria 1 o 2) che determinano
la classificazione come corrosivo o irritante per la pelle**

Somma dei componenti classificati come:	Concentrazione che determina la classificazione di una miscela come:	
	Corrosivo per la pelle	Irritante per la pelle
	Categoria 1 (cfr. la nota seguente)	Categoria 2
Corrosivi per la pelle, categorie 1A, 1B, 1C	$\geq 5\%$	$\geq 1\%$ ma $< 5\%$
Irritanti per la pelle, categoria 2		$\geq 10\%$
(10 x corrosivi per la pelle di categoria 1A, 1B, 1C) + irritanti per la pelle di categoria 2		$\geq 10\%$

Nota:

La somma di tutti i componenti di una miscela classificati come corrosivi per la pelle nelle categorie 1A, 1B o 1C deve essere pari o superiore al 5% per ciascuna categoria perché la miscela sia classificata come corrosiva per la pelle di categoria 1A, 1B o 1C. Se la somma dei componenti classificati come corrosivi per la pelle di categoria 1A è inferiore al 5%, ma la somma dei componenti delle categorie 1A e 1B è pari o superiore al 5%, la miscela è classificata come corrosiva per la pelle di categoria 1B. Analogamente, se la somma dei componenti classificati come corrosivi per la pelle delle categorie 1A e 1B è inferiore al 5%, ma la somma dei componenti delle categorie 1A, 1B e 1C è pari o superiore al 5%, la miscela è classificata come corrosiva per la pelle di categoria 1C.

Tabella 3.2.4

Limiti di concentrazione generici dei componenti di una miscela ai quali non si applica la regola dell'additività che determinano la classificazione della miscela come corrosiva o irritante per la pelle

Componente:	Concentrazione:	Miscela classificata come corrosiva o irritante per la pelle
Acido con $\text{pH} \leq 2$	$\geq 1\%$	Categoria 1
Base con $\text{pH} \geq 11,5$	$\geq 1\%$	Categoria 1
Altri componenti corrosivi (categorie 1A, 1B, 1C) ai quali non si applica la regola dell'additività	$\geq 1\%$	Categoria 1
Altri componenti irritanti (categoria 2) ai quali non si applica la regola dell'additività, compresi acidi e basi	$\geq 3\%$	Categoria 2

3.2.4. Comunicazione del pericolo

3.2.4.1. Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 3.2.5.

Tabella 3.2.5

Corrosione/irritazione della pelle - Elementi dell' etichetta

Classificazione	Categoria 1A / 1B / 1C	Categoria 2
Pittogrammi GHS		
Avvertenza	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H314: Provoca gravi ustioni cutanee e gravi lesioni oculari	H315: Provoca irritazione cutanea
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P260 P264 P280	P264 P280
Consiglio di prudenza - Reazione	P301 + P330 + P331 P303 + P361 + P353 P363 P304 + P340 P310 P321 P305 + P351 + P338	P302 + P352 P321 P332 + P313 P362
Consiglio di prudenza - Conservazione	P405	
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	

3.3. GRAVI LESIONI OCULARI/ IRRITAZIONE OCULARE

3.3.1. Definizioni

3.3.1.1. Per gravi lesioni oculari s'intendono lesioni dei tessuti oculari o un grave deterioramento della vista conseguenti all'applicazione di una sostanza di prova sulla superficie anteriore dell'occhio, non totalmente reversibili entro 21 giorni dall'applicazione.

Per irritazione oculare s'intende un'alterazione dell'occhio conseguente all'applicazione di sostanze di prova sulla superficie anteriore dell'occhio, totalmente reversibile entro 21 giorni dall'applicazione.

3.3.2. Criteri di classificazione delle sostanze

3.3.2.1. La classificazione delle sostanze si basa su un sistema di prove e valutazioni per tappe successive che combina informazioni preesistenti relative a lesioni oculari gravi e all'irritazione oculare (compresi dati empirici sull'uomo e su animali), considerazioni sulle (Q)RSA e i risultati di test in vitro convalidati, in modo da evitare inutili sperimentazioni sugli animali.

3.3.2.2. Prima di realizzare test in vivo per saggiare la capacità di produrre gravi lesioni oculari o irritazione oculare, è opportuno esaminare tutte le informazioni esistenti sulla sostanza in questione. Sulla base dei dati esistenti è spesso possibile determinare se una sostanza provocherà o no lesioni oculari gravi (ossia irreversibili). Se la sostanza può essere classificata in base a questi dati, non è necessario effettuare prove.

- 3.3.2.3. Per determinare la capacità di una sostanza di causare gravi lesioni oculari o irritazione oculare, è necessario, prima di effettuare prove, prendere in considerazione una serie di fattori. L'analisi si basa sui dati sperimentali relativi all'uomo e agli animali che forniscono informazioni direttamente rilevanti per gli effetti subiti dagli occhi. In alcuni casi le informazioni disponibili su sostanze strutturalmente analoghe possono essere sufficienti per procedere alla classificazione. Similmente, pH estremi come ≤ 2 e $\geq 11,5$ possono produrre gravi lesioni oculari, soprattutto se sono associati a una capacità tampone rilevante. Tali sostanze possono avere effetti gravi sugli occhi. L'eventualità che la sostanza possa causare una corrosione cutanea deve essere valutata prima di considerare il pericolo di gravi lesioni oculari o di irritazione oculare, per evitare test destinati a determinare gli effetti locali sugli occhi di sostanze corrosive per la pelle. Le sostanze corrosive per la pelle sono considerate come in grado di provocare anche gravi lesioni oculari (categoria 1), mentre le sostanze irritanti per la pelle possono essere considerate come in grado di provocare irritazioni oculari (categoria 2). Può essere utile ai fini della classificazione il ricorso a metodi alternativi *in vitro* convalidati e accettati (cfr. articolo 5).
- 3.3.2.4. Tutte le informazioni di cui sopra disponibili per una sostanza o miscela sono prese in considerazione per stabilire se sia necessario ricorrere a test *in vivo* di irritazione oculare. Benché sia possibile ottenere informazioni dalla valutazione di un solo parametro (per esempio, gli alcali caustici con un pH estremo sono considerati corrosivi locali), è opportuno valutare tutte le informazioni esistenti e determinarne la forza probante complessiva, in particolare quando si hanno informazioni solo su alcuni parametri. In generale, in primo luogo si prenderà in considerazione il giudizio di esperti, tenendo conto degli effetti noti sull'uomo della sostanza in questione, quindi i risultati dei test di irritazione cutanea e di altri metodi convalidati. I test sugli animali con sostanze o miscele corrosive sono per quanto possibile evitati.

3.3.2.5. È presa in considerazione, se del caso, una valutazione per tappe successive delle informazioni iniziali, tenendo presente che in taluni casi non tutti gli elementi sono necessariamente pertinenti.

3.3.2.6. *Effetti irreversibili sugli occhi / gravi lesioni oculari (categoria 1).*

3.3.2.6. Le sostanze che possono causare gravi lesioni oculari sono classificate nella categoria 1 (effetti irreversibili sugli occhi). Le sostanze sono classificate in questa categoria di pericolo in base ai risultati di test effettuati su animali, secondo i criteri elencati nella tabella 3.3.1. Le osservazioni riguardano animali che presentano lesioni di grado 4 della cornea e altre reazioni gravi (per esempio, distruzione della cornea) rilevate in qualsiasi momento durante la prova, opacità persistente della cornea, colorazione della cornea dovuta a una sostanza colorante, aderenze, panno corneale, interferenze con la funzione iridea o altri effetti che compromettono la vista. In questo contesto, si considerano lesioni persistenti quelle non totalmente reversibili entro il periodo di osservazione normale di 21 giorni. Sono inoltre classificate nella categoria 1 le sostanze che causano un'opacità della cornea ≥ 3 o un'inflammatione dell'iride (irite) $> 1,5$ osservate in un test di Draize eseguito sull'occhio del coniglio, posto che tali gravi lesioni generalmente non sono reversibili entro un periodo di osservazione di 21 giorni.

Tabella 3.3.1

Categoria di effetti irreversibili sugli occhi

Categoria	Criteri
Effetti irreversibili sugli occhi (categoria 1)	Una sostanza, applicata sull'occhio di un animale, produce: <ul style="list-style-type: none">- in almeno un animale effetti sulla cornea, l'iride o la congiuntiva che si prevedono irreversibili o che sono risultati non totalmente reversibili entro un periodo di osservazione normalmente di 21 giorni, e/o- in almeno due dei tre animali saggiati una reazione positiva di:<ul style="list-style-type: none">- opacità della cornea ≥ 3 e/o- irite $> 1,5$ calcolata come media dei risultati registrati 24, 48 e 72 ore dopo l'instillazione della sostanza in esame.

3.3.2.6.2. L'uso di dati relativi all'uomo è trattato ai punti 3.3.2.1, 3.3.2.4 e ai punti 1.1.1.3, 1.1.1.4 e 1.1.1.5.

3.3.2.7. Effetti reversibili sugli occhi (categoria 2)

3.3.2.7.1. Le sostanze che possono provocare un'irritazione oculare reversibile sono classificate nella categoria 2 (irritanti per gli occhi).

Tabella 3.3.2

Categoria di effetti reversibili sugli occhi

Categoria	Criteri
Irritante per gli occhi (categoria 2)	Una sostanza, applicata sull'occhio di un animale, produce: <ul style="list-style-type: none">– in almeno due dei tre animali saggiati una reazione positiva di:– opacità della cornea ≥ 1, e/o– irite ≥ 1, e/o– arrossamento congiuntivale > 2– edema congiuntivale (chemosi) > 2– calcolata come media dei risultati registrati 24, 48 e 72 dopo l'instillazione della sostanza in esame, e totalmente reversibile entro un periodo di osservazione di 21 giorni

3.3.2.7.2. Quando le reazioni provocate dalla sostanza negli animali presentano una marcata variabilità, si tiene conto di tali informazioni nella classificazione.

3.3.3. Criteri di classificazione delle miscele

3.3.3.1. *Classificazione quando esistono dati sulla miscela in quanto tale*

3.3.3.1.1. La miscela è classificata in base ai criteri utilizzati per le sostanze, tenendo conto delle strategie di prova e di valutazione impiegate per produrre dati per queste classi di pericolo.

3.3.3.1.2. Diversamente che per altre classi di pericolo, esistono per certi tipi di miscele test alternativi di corrosività per la pelle che permettono una classificazione precisa, pur essendo semplici da eseguire e relativamente poco costosi. Quando si intende effettuare test su miscele, è consigliabile ricorrere a una strategia per tappe successive basata sulla forza probante dei dati, come indicato nei criteri di classificazione delle sostanze per la corrosione della pelle, le gravi lesioni oculari e l'irritazione oculare, in modo da ottenere una classificazione precisa ed evitare inutili test su animali. Una miscela è considerata causa di gravi lesioni oculari (categoria 1) se il suo pH è $\leq 2,0$ o $\geq 11,5$. Se la riserva acida/alcalina lascia supporre che la miscela non rischia di causare gravi lesioni oculari, nonostante un pH basso o elevato, occorre procedere a ulteriori prove per ottenere una conferma, di preferenza ricorrendo a un appropriato test *in vitro* convalidato.

3.3.3.2. *Classificazione quando non esistono dati sulla miscela in quanto tale: principi ponte*

3.3.3.2.1. Se la miscela in quanto tale non è stata oggetto di prove per determinare se è corrosiva per la pelle o rischia di causare gravi danni oculari o un'irritazione oculare, ma esistono dati sui singoli componenti e su miscele simili sufficiente per caratterizzare i pericoli della miscela, tali dati sono utilizzati secondo i principi ponte di cui alla sezione 1.1.3.

3.3.3.3. *Classificazione quando esistono dati per tutti i componenti della miscela o per alcuni di essi*

3.3.3.3.1. Per utilizzare tutti i dati disponibili ai fini della classificazione dei pericoli di irritazione oculare/gravi lesioni oculari delle miscele, è stata formulata la seguente ipotesi, che è applicata, se del caso, nella procedura per tappe successive:

Ipotesi: i "componenti rilevanti" di una miscela sono quelli che sono presenti in concentrazioni dell'1% o più (in p/p per solidi, liquidi, polveri, nebbie e vapori e in v/v per i gas), a meno che si possa supporre (ad esempio nel caso di componenti corrosivi) che una concentrazione inferiore all'1% sia ancora rilevante per la classificazione della miscela come causante irritazione oculare/gravi lesioni oculari.

3.3.3.3.2. In generale, la classificazione delle miscele come in grado di provocare irritazione oculare/gravi lesioni oculari nel caso in cui siano disponibili dati sui componenti, ma non sulla miscela in quanto tale, si fonda sulla teoria dell'additività, secondo la quale ciascun componente corrosivo o irritante contribuisce alle proprietà corrosive o irritanti complessive della miscela proporzionalmente alla sua potenza e alla sua concentrazione. Un fattore di ponderazione di 10 è applicato per i componenti corrosivi presenti in concentrazioni inferiori al limite di concentrazione generico per la classificazione nella categoria 1, ma tali da contribuire alla classificazione della miscela come irritante. La miscela è classificata come causante irritazione oculare/gravi lesioni oculari se la somma delle concentrazioni di tali componenti eccede un limite di concentrazione.

3.3.3.3.3. Nella tabella 3.3.3 sono riportati i limiti di concentrazione generici che determinano la classificazione della miscela come causante irritazione oculare/gravi lesioni oculari.

- 3.3.3.3.4.1. Occorre particolare cautela nella classificazione di taluni tipi di miscele contenenti sostanze come acidi, basi, sali inorganici, aldeidi, fenoli e tensioattivi. L'approccio descritto ai punti 3.3.3.3.1 e 3.3.3.3.2 può non essere applicabile, in quanto molte di queste sostanze sono corrosive o irritanti in concentrazioni inferiori all'1%.
- 3.3.3.3.4.2. Per le miscele contenenti acidi o basi forti si usa come criterio di classificazione il pH (cfr. punto 3.3.2.3), che è un indicatore di gravi danni oculari migliore rispetto ai limiti di concentrazione generici indicati nella tabella 3.3.3.
- 3.3.3.3.4.3. Una miscela contenente componenti corrosivi o irritanti e che non può essere classificata in base al metodo dell'additività (tabella 3.3.3) a causa delle sue caratteristiche chimiche è classificata nella categoria 1 (effetti sugli occhi) se la concentrazione di un componente corrosivo è pari o superiore all'1%, e nella categoria 2 se la concentrazione di un componente irritante è pari o superiore al 3%. La classificazione delle miscele ai cui componenti non si applica l'approccio della tabella 3.3.3 è sintetizzata nella tabella 3.3.4.
- 3.3.3.3.5. In alcuni casi, dati attendibili possono indicare che gli effetti reversibili/irreversibili sugli occhi di un componente non sono evidenti se quest'ultimo è presente a un livello superiore ai limiti di concentrazione generici indicati nelle tabelle 3.3.3 e 3.3.4. In questi casi la miscela è classificata in base a questi dati. In altri casi, quando si prevede che il pericolo di corrosione/irritazione della pelle o gli effetti reversibili/irreversibili sugli occhi di un componente non saranno evidenti se quest'ultimo è presente a un livello superiore ai limiti di concentrazione generici indicati nelle tabelle 3.3.3 e 3.3.4, è presa in considerazione l'effettuazione di saggi sulla miscela. In questi casi si applica la strategia per tappe successive in base alla forza probante dei dati .

3.3.3.3.6. Se vi sono dati che dimostrano che uno o più componenti possono essere corrosivi o irritanti a una concentrazione < 1% (corrosivo) o < 3% (irritante), la miscela è classificata di conseguenza.

Tabella 3.3.3

Limiti di concentrazione generici dei componenti di una miscela classificati come corrosivi per la pelle di categoria 1 e/o come aventi effetti sugli occhi di categoria 1 o 2 che determinano la classificazione della miscela come avente effetti sugli occhi (categoria 1 o 2)

Somma dei componenti classificati come:	Concentrazione che determina la classificazione della miscela	
	Effetti sugli occhi irreversibili	Effetti sugli occhi reversibili
	Categoria 1	Categoria 2
Effetti sugli occhi, categoria 1 o corrosione della pelle, categorie 1A, 1B, 1C	≥ 3 %	≥ 1 % ma < 3 %
Effetti sugli occhi, categoria 2		≥ 10 %
(10 x effetti sugli occhi, categoria 1) + effetti sugli occhi, categoria 2		≥ 10 %
Corrosione della pelle, categorie 1A, 1B, 1C + effetti sugli occhi, categoria 1	≥ 3 %	≥ 1 % ma < 3 %
10 x (corrosione della pelle, categorie 1A, 1B, 1C + effetti sugli occhi, categoria 1) + effetti sugli occhi, categoria 2		≥ 10 %

Tabella 3.3.4

Limiti di concentrazione generici dei componenti di una miscela per i quali non si applica la regola dell'additività che determinano la classificazione della miscela come pericolosa per gli occhi

Componente	Concentrazione	Miscela classificata come: Effetti sugli occhi
Acido con $\text{pH} \leq 2$	$\geq 1 \%$	categoria 1
Base con $\text{pH} \geq 11,5$	$\geq 1 \%$	categoria 1
Altri componenti corrosivi (categoria 1) ai quali non si applica l'additività	$\geq 1 \%$	categoria 1
Altri componenti irritanti (categoria 2) ai quali non si applica l'additività, compresi acidi e basi	$\geq 3 \%$	catégorie 2

3.3.4. Comunicazione del pericolo

3.3.4.1. Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 3.3.5.

Tabella 3.3.5

Gravi lesioni oculari/irritazione oculare - Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1	Categoria 2
Pittogrammi GHS		
Avvertenza	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H318: Provoca gravi lesioni oculari	H319: Provoca grave irritazione oculare
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P280	P264 P280
Consiglio di prudenza - Reazione	P305 + P351 + P338 P310	P305 + P351 + P338 P337 + P313
Consiglio di prudenza - Conservazione		
Consiglio di prudenza - Smaltimento		

3.4. SENSIBILIZZAZIONE DELLE VIE RESPIRATORIE O DELLA PELLE

3.4.1. Definizioni e considerazioni generali

3.4.1.1. Per sostanza sensibilizzante delle vie respiratorie s'intende una sostanza che, se inalata, provoca un'ipersensibilità delle vie respiratorie.

3.4.1.2. Per sostanza sensibilizzante della pelle s'intende una sostanza che, a contatto con la pelle, provoca una reazione allergica.

3.4.1.3. Ai fini della sezione 3.4, la sensibilizzazione è suddivisa in due fasi: la prima consiste nell'induzione di una memoria immunologica specializzata in una persona esposta a un allergene, la seconda nella produzione di una reazione allergica mediata da cellule o da anticorpi quando una persona sensibilizzata è esposta a un allergene.

3.4.1.4. Le due fasi si presentano sia nella sensibilizzazione delle vie respiratorie, sia nella sensibilizzazione della pelle. Nel caso della sensibilizzazione della pelle è necessaria una fase di induzione in cui il sistema immunitario impara a reagire all'allergene; sintomi clinici possono poi apparire quando l'esposizione successiva è sufficiente per scatenare una reazione cutanea visibile (fase di scatenamento). Di conseguenza, i test predittivi seguono solitamente questo schema, in cui vi è una fase di induzione, la reazione alla quale è misurata da una fase di scatenamento standardizzata, in cui si ricorre in generale a un test epicutaneo. Il test sui linfonodi locali, che misura direttamente la reazione di induzione, rappresenta un'eccezione. La sensibilizzazione cutanea nell'uomo è accertata solitamente mediante un test epicutaneo diagnostico.

3.4.1.5. In genere, sia per la sensibilizzazione della pelle sia per quella delle vie respiratorie, per lo scatenamento sono sufficienti livelli inferiori a quelli richiesti dall'induzione. Le indicazioni di cui alla sezione 3.4.4. sono destinate ad avvertire le persone sensibilizzate della presenza in una miscela di un particolare sensibilizzante.

3.4.1.6. La classe di pericolo "Sensibilizzazione delle vie respiratorie o della pelle" è suddivisa in:

- sensibilizzazione delle vie respiratorie
- sensibilizzazione della pelle.

3.4.2. Criteri di classificazione delle sostanze

3.4.2.1. *Sensibilizzanti delle vie respiratorie*

Le sostanze sono classificate come sensibilizzanti delle vie respiratorie (categoria 1) in base ai criteri di cui alla tabella 3.4.1:

Tabella 3.4.1
Categoria di rischio dei sensibilizzanti delle vie respiratorie

Categoria	Criteri
Categoria 1	Le sostanze sono classificate come sensibilizzanti delle vie respiratorie (categoria 1) in base ai seguenti criteri: a) esistono dati dimostranti che la sostanza può provocare un'ipersensibilità respiratoria specifica nell'uomo e/o b) esperimenti appropriati condotti su animali hanno dato risultati positivi.

3.4.2.1.1. *Dati relativi all'uomo*

3.4.2.1.1.1. La dimostrazione che una sostanza può provocare un'ipersensibilità respiratoria specifica è di norma basata su esperienze umane. In questo contesto l'ipersensibilità si manifesta in genere sotto forma di asma, ma sono prese in considerazione anche altre reazioni come la rinite/congiuntivite e l'alveolite. Il sintomo deve avere il carattere clinico di una reazione allergica; non è tuttavia necessario dimostrare la presenza di meccanismi immunologici.

3.4.2.1.1.2. Quando si esaminano i dati relativi all'uomo, per stabilire la classificazione occorre anche tener conto:

- a) della dimensione della popolazione esposta;
- b) dell'ampiezza dell'esposizione.

L'uso di dati relativi all'uomo è trattato ai punti 1.1.1.3, 1.1.1.4 e 1.1.1.5.

3.4.2.1.1.3 I dati di cui sopra possono essere:

- a) la storia clinica e dati provenienti da prove appropriate di funzionamento dei polmoni in relazione a un'esposizione alla sostanza, confermati da altri dati, quali:
 - i) test immunologico in vivo (per esempio, skin prick test);
 - ii) test immunologico *in vitro* (per esempio, analisi serologica);

- iii) studi che evidenzino altre reazioni di ipersensibilità specifica quando l'esistenza di meccanismi d'azione immunologica non sono stati dimostrati, ad esempio una leggera irritazione ricorrente o effetti causati da farmaci;
 - iv) una struttura chimica analoga a quella di sostanze di cui è accertato che causano un'ipersensibilità respiratoria;
- b) risultati positivi di uno o più test di provocazione bronchiale effettuati secondo linee guida accettate per la determinazione di una reazione di ipersensibilità specifica.

3.4.2.1.1.4 La storia clinica comprende gli antecedenti medici e professionali, di modo che sia possibile determinare la relazione tra l'esposizione a una data sostanza e l'insorgenza di un'ipersensibilità respiratoria. Le informazioni di cui tenere conto riguardano i fattori aggravanti nell'abitazione e nel luogo di lavoro, la comparsa e l'evoluzione dei sintomi e gli antecedenti familiari e medici del paziente. Tra gli antecedenti medici devono essere presi in considerazione anche gli altri disturbi allergici o respiratori osservati sin dall'infanzia e gli antecedenti legati al tabagismo.

3.4.2.1.1.5 I risultati positivi di test di provocazione bronchiale sono considerati sufficienti per la classificazione. S'intende però che, in pratica, molti degli esami sopraelencati saranno già stati effettuati.

3.4.2.1.2 *Studi su animali*

3.4.2.1.2.1 I dati ottenuti per mezzo di studi appropriati su animali¹ che possono indicare la capacità di una sostanza di provocare una sensibilizzazione per inalazione nell'uomo² possono comprendere:

- i) la misura dell'immunoglobulina E (IgE) e di altri parametri immunologici specifici nei topi;
- ii) reazioni specifiche del sistema polmonare nelle cavie.

3.4.2.2. *Sensibilizzanti della pelle*

3.4.2.2.1. Le sostanze sono classificate come sensibilizzanti della pelle (categoria 1) in base ai criteri di cui alla tabella 3.4.2:

¹ Per il momento non sono disponibili modelli riconosciuti di studi sugli animali per l'accertamento dell'ipersensibilità respiratoria.

² I meccanismi per cui le sostanze inducono sintomi di asma non sono del tutto noti. Per motivi di prevenzione, tali sostanze sono considerate sensibilizzanti respiratori. Tuttavia, se può essere dimostrato che tali sostanze inducono sintomi d'asma per irritazione soltanto nei soggetti con iperreattività bronchiale, tali sostanze non devono essere considerate sensibilizzanti delle vie respiratorie

Tabella 3.4.1

Categoria di rischio dei sensibilizzanti della pelle

Categoria	Criteri
Categoria 1	<p>Le sostanze sono classificate come sensibilizzanti della pelle (categoria 1) in base ai seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="552 533 1326 640">(i) esistono dati che dimostrano che la sostanza può provocare una sensibilizzazione per contatto con la pelle in un numero elevato di persone, o<li data-bbox="552 674 1326 781">(ii) esperimenti appropriati condotti su animali hanno dato risultati positivi (cfr. i criteri specifici al punto 3.4.2.2.4.1).

3.4.2.2.2. *Considerazioni particolari*

3.4.2.2.2.1. La classificazione di una sostanza come sensibilizzante della pelle si basa su uno o più dei seguenti dati:

- a) risultati positivi di test epicutanei, di norma ottenuti in più cliniche dermatologiche;
- b) studi epidemiologici indicanti che la sostanza causa dermatiti allergiche da contatto; le situazioni in cui una proporzione elevata di persone esposte presentano sintomi caratteristici devono essere considerate con particolare attenzione, anche se il numero dei casi è ridotto;
- c) risultati positivi di studi appropriati su animali;
- d) dati positivi ottenuti nel corso di studi sperimentali nell'uomo (cfr. articolo 7.3).
- e) episodi ben documentati di dermatite allergica da contatto, di norma osservati in più cliniche dermatologiche.

L'uso di dati relativi all'uomo è trattato ai punti 1.1.1.3, 1.1.1.4 e 1.1.1.5.

3.4.2.2.2 Effetti positivi osservati nell'uomo o in animali giustificano di norma la classificazione.

I dati provenienti da studi su animali (cfr. punto 3.4.2.2.4) sono solitamente molto più attendibili di quelli relativi all'esposizione umana. Tuttavia, in presenza di dati umani e animali contraddittori, occorre valutare la qualità e l'attendibilità dei dati provenienti da entrambe le fonti per stabilire la classificazione caso per caso. In genere, i dati sull'uomo non provengono da esperimenti controllati con volontari ai fini della classificazione dei pericoli, ma dalla valutazione dei rischi effettuata per confermare l'assenza di effetti constatata nelle prove su animali. Di conseguenza, i dati positivi riferiti all'uomo sulla sensibilizzazione della pelle provengono in genere da studi caso-controllo o da altri studi, non altrimenti specificati. I dati umani devono quindi essere valutati con cautela, poiché la frequenza dei casi riflette, oltre alle proprietà intrinseche delle sostanze, anche fattori quali la situazione d'esposizione, la biodisponibilità, la predisposizione individuale e le misure di prevenzione adottate. Di norma i risultati negativi ottenuti sull'uomo non possono essere utilizzati per invalidare i risultati positivi di studi su animali.

3.4.2.2.3 Se nessuna delle precedenti condizioni è soddisfatta, la sostanza non è classificata come sensibilizzante della pelle. Tuttavia, la combinazione di due o più dei seguenti indicatori di sensibilizzazione della pelle può incidere sulla decisione, che deve essere presa caso per caso:

- a) episodi isolati di dermatite allergica da contatto;
- b) studi epidemiologici di attendibilità limitata, per esempio in cui non sia stato possibile escludere con ragionevole certezza casualità, distorsioni o fattori confondenti;

- c) dati ottenuti da studi su animali eseguiti in conformità a linee guida che, anche se non soddisfano i criteri per un risultato positivo di cui al punto 3.4.2.2.4.1, sono sufficientemente vicini ai valori limite per essere considerati significativi;
- d) dati positivi ottenuti con metodi non normalizzati;
- e) risultati positivi relativi ad analoghi strutturali stretti.

3.4.2.2.3. *Orticaria immunologica da contatto*

3.4.2.2.3.1. Alcune sostanze che rispondono ai criteri di classificazione come sensibilizzanti delle vie respiratorie possono provocare anche un'orticaria immunologica da contatto. Occorre quindi valutare l'opportunità di classificare anche queste sostanze come sensibilizzanti della pelle e includere informazioni sull'orticaria da contatto nell'etichetta o nell'SDS utilizzando le avvertenze appropriate.

3.4.2.2.3.2. Per le sostanze che provocano segni di orticaria immunologica da contatto ma non corrispondono ai criteri per la classificazione come sensibilizzanti delle vie respiratorie è opportuno considerare una classificazione come sensibilizzante della pelle. Non esistono modelli animali riconosciuti per individuare le sostanze che causano un'orticaria immunologica da contatto. Pertanto, la classificazione si baserà di norma su dati umani analoghi a quelli relativi alla sensibilizzazione cutanea.

3.4.2.2.4. *Studi su animali*

3.4.2.2.4.1. Quando è utilizzato un metodo di prova su cavie con adiuvante per la sensibilizzazione della pelle, è considerata positiva una reazione di almeno il 30% degli animali. Per un metodo di prova su cavie senza adiuvante, è considerata positiva una reazione di almeno il 15% degli animali. Sono utilizzati i metodi di prova di sensibilizzazione cutanea descritti nel regolamento (CE) n. 440/2008 adottato ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 1907/2006 ("regolamento sui metodi di prova) o altri metodi, purché si tratti di metodi convalidati e sia fornita una giustificazione scientifica.

3.4.3. Criteri di classificazione delle miscele

3.4.3.1. *Classificazione quando esistono dati per la miscela in quanto tale*

3.4.3.1.1. Quando esistono sulla miscela dati attendibili e di buona qualità provenienti da esperienze umane o da studi appropriati su animali secondo i criteri applicabili alle sostanze, la miscela può essere classificata in base alla forza probante di tali dati. Nel valutare i dati sulle miscele occorre accertarsi che la dose utilizzata non renda i risultati inconcludenti.

3.4.3.2. *Classificazione quando non esistono dati sulla miscela in quanto tale: principi ponte*

3.4.3.2.1. Se la miscela non è stata oggetto di prove per determinarne le proprietà sensibilizzanti, ma esistono dati sui singoli componenti e su miscele simili sufficienti per caratterizzare i pericoli della miscela, tali dati sono utilizzati secondo i principi ponte di cui alla sezione 1.1.3.

3.4.3.3. *Classificazione quando esistono dati per tutti i componenti della miscela o per alcuni di essi.*

3.4.3.3.1. La miscela è classificata come sensibilizzante delle vie respiratorie o della pelle se contiene almeno un componente classificato come sensibilizzante delle vie respiratorie o della pelle in concentrazione pari o superiore al limite di concentrazione generico appropriato indicato nella tabella 3.4.3 rispettivamente per i solidi/liquidi e i gas.

3.4.3.3.2. Anche quando sono presenti in una miscela in quantità inferiori alle concentrazioni indicate nella tabella 3.4.1, alcune sostanze classificate come sensibilizzanti possono provocare una reazione in persone già sensibilizzate alla sostanza o miscela (cfr. la nota 1 della tabella 3.4.3).

Tabella 3.4.3

Limiti di concentrazione generici dei componenti di una miscela classificati come sensibilizzanti delle vie respiratorie o della pelle che determinano la classificazione della miscela

Componente classificato come:	Concentrazione che determina la classificazione della miscela come:		
	Sensibilizzante della pelle	Sensibilizzante delle vie respiratorie	
	Tutti gli stati fisici	Solido/liquido	Gas
Sensibilizzante della pelle	≥ 0,1% (Nota 1)	-	-
	≥ 1,0% (Nota 2)	-	-
Sensibilizzante delle vie respiratorie	-	≥ 0,1% (Nota 1)	≥ 0,1% (Nota 1)
	-	≥ 1,0% (Nota 3)	≥ 0,2% (Nota 3)

Nota 1:

Questo limite di concentrazione è utilizzato in genere per l'applicazione delle prescrizioni particolari per l'etichettatura di cui all'allegato II, sezione 2.8, per proteggere persone già sensibilizzate. Per le miscele contenenti un componente in concentrazione superiore a questo limite è necessario predisporre una scheda di dati di sicurezza.

Nota 2:

Questo limite di concentrazione dà luogo alla classificazione di una miscela come sensibilizzante della pelle.

Nota 3:

Questo limite di concentrazione dà luogo alla classificazione di una miscela come sensibilizzante delle vie respiratorie.

3.4.4. Comunicazione di rischio

3.4.4.1. Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 3.4.4.

Tabella 3.4.4

Sensibilizzazione delle vie respiratorie o della pelle - Elementi dell'etichetta.

Classificazione	Sensibilizzazione delle vie respiratorie Categoria 1	Sensibilizzazione della pelle Categoria 1
Pittogrammi GHS		
Avvertenza	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H334: Può provocare sintomi allergici o asmatici o difficoltà respiratorie se inalato.	H317: Può provocare una reazione allergica della pelle
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P261 P285	P261 P272 P280
Consiglio di prudenza - Reazione	P304 + P341 P342+ P311	P302 + P352 P333 + P313 P321 P363
Consiglio di prudenza - Conservazione		
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501

3.5. MUTAGENICITÀ SULLE CELLULE GERMINALI

3.5.1. Definizioni e considerazioni generali

3.5.1.1. Per mutazione s'intende una variazione permanente della quantità o della struttura del materiale genetico di una cellula. Il termine "mutazione" designa sia i mutamenti genetici ereditari che possono manifestarsi a livello fenotipico, sia le modificazioni sottostanti del DNA, se note (comprese le modificazioni di specifiche coppie di basi e le traslocazioni cromosomiche). Il termine "mutageno" designa gli agenti che aumentano la frequenza delle mutazioni in popolazioni di cellule e/o di organismi.

3.5.1.2. I termini più generali "genotossico" e "genotossicità" si riferiscono ad agenti o processi che modificano la struttura, il contenuto di informazioni o la segregazione del DNA, compresi quelli che danneggiano il DNA interferendo con i normali processi di replicazione o che alterano la replicazione del DNA in maniera non fisiologica (temporanea). I risultati dei test di genotossicità servono in generale come indicatori per gli effetti mutageni.

3.5.2. Criteri di classificazione delle sostanze

3.5.2.1. Questa classe di pericolo riguarda principalmente le sostanze che possono causare mutazioni nelle cellule germinali umane trasmissibili alla progenie. Tuttavia, per la classificazione delle sostanze e delle miscele in questa classe di pericolo sono presi in considerazione anche i risultati dei test di mutagenicità o genotossicità *in vitro* e su cellule somatiche di mammiferi in vivo.

3.5.2.2. Ai fini della classificazione in funzione della mutagenicità sulle cellule germinali, le sostanze sono suddivise nelle due categorie indicate nella tabella 3.5.1.

Tabella 3.5.1

Categoria di rischio Categorie di pericolo per le sostanze mutagene delle cellule germinali

Categorie	Criteri
<p><u>CATEGORIA 1:</u></p> <p>Categoria 1A:</p> <p>Categoria 1B:</p>	<p>Sostanze di cui è accertata la capacità di causare mutazioni ereditarie o da considerare come capaci di causare mutazioni ereditarie nelle cellule germinali umane.</p> <p>Sostanze di cui è accertata la capacità di causare mutazioni ereditarie nelle cellule germinali umane.</p> <p>La classificazione nella categoria 1A si basa su risultati positivi di studi epidemiologici sull'uomo.</p> <p>Sostanze da considerare come capaci di causare mutazioni ereditarie nelle cellule germinali umane.</p> <p>La classificazione nella categoria 1B si basa su:</p> <ul style="list-style-type: none"> – – risultati positivi di test in vivo di mutagenicità su cellule germinali di mammiferi, o – – risultati positivi di test in vivo di mutagenicità su cellule somatiche di mammiferi, associati a dati che dimostrano che la sostanza può causare mutazioni nelle cellule germinali. Questi dati supplementari possono provenire da test in vivo di mutagenicità/genotossicità su cellule germinali o dimostrare la capacità della sostanza o dei suoi metaboliti di interagire con il materiale genetico delle cellule germinali, o – – risultati positivi di test che dimostrano effetti mutageni in cellule germinali umane, ma non la trasmissione delle mutazioni alla progenie; per esempio, un aumento della frequenza dell'aneuploidia negli spermatozoi dei soggetti esposti.

<p><u>CATEGORIA 2:</u></p>	<p>Sostanze che destano preoccupazione per il fatto che potrebbero causare mutazioni ereditarie nelle cellule germinali umane</p> <p>La classificazione nella categoria 2 si basa su:</p> <ul style="list-style-type: none"> – – risultati positivi di esperimenti su mammiferi e/o in taluni casi di esperimenti <i>in vitro</i>, ottenuti per mezzo di: – – test in vivo di mutagenicità su cellule somatiche di mammiferi, o – – altri test in vivo di genotossicità su cellule somatiche confermati da risultati positivi di test <i>in vitro</i> di mutagenicità. <p>Nota: Le sostanze che danno risultati positivi in test <i>in vitro</i> di mutagenicità su mammiferi e che presentano un'analogia nella relazione struttura chimica-attività con sostanze di cui è accertata la mutagenicità sulle cellule germinali sono prese in considerazione per la classificazione come sostanze mutagene di categoria 2.</p>
----------------------------	---

3.5.2.3. Considerazioni particolari relative alla classificazione delle sostanze come mutagene sulle cellule germinali

3.5.2.3.1. La classificazione si basa sui risultati di prove che dimostrano la presenza di effetti mutageni e/o genotossici nelle cellule germinali e/o somatiche di animali esposti. Sono inoltre presi in considerazione i risultati di test in vitro che dimostrano la presenza di effetti mutageni e/o genotossici.

3.5.2.3.2. Il sistema è basato sul concetto di pericolo e classifica le sostanze in base alla loro capacità intrinseca di causare mutazioni nelle cellule germinali. Non intende quindi dare una valutazione (quantitativa) del rischio delle sostanze.

3.5.2.3.3. La classificazione delle sostanze in funzione dei loro effetti ereditari sulle cellule germinali umane si basa su prove correttamente eseguite e debitamente convalidate, di preferenza conformi al regolamento (CE) n. 440/2008 adottato ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 1907/2008 ("regolamento sui metodi di prova"), come quelle elencate nei paragrafi seguenti. La valutazione dei risultati delle prove si basa sul giudizio di esperti e la classificazione tiene conto del peso rispettivo di tutti i dati disponibili.

3.5.2.3.4. Prove in vivo di mutagenicità ereditabile delle cellule germinali come:

- saggio di mutazione letale dominante;
- saggio di traslocazione ereditabile.

3.5.2.3.5. Prove in vivo di mutagenicità delle cellule somatiche come:

- prova di aberrazione cromosomica in vivo nel midollo osseo dei mammiferi;
- spot test su cavie;
- test micronucleare di eritrocita di mammifero.

3.5.2.3.6. Prove di mutagenicità/genotossicità delle cellule germinali come:

- a) Prove di mutagenicità:
- test di aberrazione cromosomica sugli spermatogoni di mammifero;
 - test micronucleare di cellula sessuale;

b) Prove di genotossicità:

- test di scambio fra cromosomi fratelli SCE negli spermatogoni;
- test di riparazione di DNA (Unscheduled DNA synthesis) in cellule testicolari.

3.5.2.3.7. Prove di genotossicità nelle cellule germinali come:

- in vivo test di riparazione di DNA (Unscheduled DNA synthesis);
- prova di scambio fra cromosomi fratelli (SCE) nel midollo osseo di mammiferi.

3.5.2.3.8. Prove in vitro di mutagenicità come:

- prova di aberrazione cromosomica in vivo nel midollo osseo di mammiferi;
- prova in vitro di mutazione genetica cellulare di mammiferi;
- test di reversione della mutazione batterica.

3.5.2.3.9. La classificazione delle singole sostanze si basa sul peso complessivo dei dati disponibili e sul giudizio di esperti (cfr. 1.1.1). Se la classificazione si basa su una sola prova correttamente eseguita, questa deve fornire risultati positivi chiari e privi di ambiguità. Se nuovi test sono debitamente convalidati, possono essere utilizzati nel peso complessivo dei dati disponibili da considerare. È tenuto conto anche della pertinenza della via di esposizione utilizzata nello studio sulla sostanza rispetto alla via di esposizione per l'uomo.

3.5.3. Criteri di classificazione delle miscele

3.5.3.1. *Classificazione quando esistono dati per tutti i componenti della miscela o per alcuni di essi.*

3.5.3.1.1. La miscela è classificata come mutagena se contiene almeno un componente classificato come mutageno di categoria 1A, 1B o 2 in concentrazione pari o superiore al limite di concentrazione generico appropriato riportato nella tabella 3.5.2, rispettivamente per le categorie 1A, 1B e 2.

Tabella 3.5.2

Limiti di concentrazione generici dei componenti di una miscela classificati come mutageni sulle cellule germinali che determinano la classificazione della miscela

Componente classificato come:	Limiti di concentrazione che determinano la classificazione della miscela come:		
	Mutageno di categoria 1A	Mutageno di categoria 1B	Mutageno di categoria 2
Mutageno di categoria 1A	≥ 0.1%	-	-
Mutageno di categoria 1B	-	≥ 0.1%	-
Mutageno di categoria 2	-	-	≥ 1.0%

Nota:

I limiti di concentrazione riportati nella tabella si riferiscono sia ai solidi e ai liquidi (unità peso/peso) sia ai gas (unità volume/volume).

3.5.3.2. *Classificazione quando esistono dati per la miscela in quanto tale*

3.5.3.2.1. La classificazione delle miscele si basa sui dati dei test disponibili per i singoli componenti della miscela utilizzando i limiti di concentrazione per i componenti classificati come mutageni di cellule germinali. Possono essere utilizzati ai fini della classificazione, caso per caso, dati sperimentali relativi alle miscele se tali dati dimostrano effetti che la valutazione effettuata in base ai singoli componenti non ha permesso di accertare. In questi casi, il carattere probante dei risultati delle prove relative alla miscela deve essere dimostrato tenendo conto della dose e di fattori quali la durata, le osservazioni, la sensibilità e l'analisi statistica dei sistemi di prova della mutagenicità sulle cellule germinali. Una documentazione adeguata giustificante la classificazione è conservata e messa a disposizione di chiunque chiedi di esaminarla.

3.5.3.3. *Classificazione quando non esistono dati sulla miscela in quanto tale: principi ponte*

3.5.3.3.1. Fatto salvo il punto 3.5.3.2.1, se la miscela non è stata sottoposta a prove per determinarne la mutagenicità sulle cellule germinali, ma esistono dati sui singoli componenti e su miscele simili oggetto di prove sufficienti a caratterizzare i pericoli della miscela, tali dati sono utilizzati secondo i principi ponte di cui al punto 1.1.3.

3.5.4. *Comunicazione di rischio*

3.5.4.1. Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 3.5.3.

Tabella 3.5.3

Mutagenicità sulle cellule germinali - Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1A o categoria 1B	Categoria 2
Pittogrammi GHS		
Avvertenza	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H340: Può provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)	H341: Sospettato di provocare alterazioni genetiche (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)
Consiglio di prudenza – Prevenzione	P201 P202 P281	P201 P202 P281
Consiglio di prudenza – Reazione	P308 + P313	P308 + P313
Consiglio di prudenza – Conservazione	P405	P405
Consiglio di prudenza – Smaltimento	P501	P501

3.5.5. Ulteriori considerazioni relative alla classificazione

Viene sempre più accettato che il processo di oncogenesi indotto chimicamente negli esseri umani e negli animali coinvolge cambiamenti genetici, per esempio geni soppressori protooncogeni e/o tumorali delle cellule somatiche. Pertanto la dimostrazione delle proprietà mutagene di sostanze in cellule somatiche e/o germinali di mammiferi in vivo può avere implicazioni sulla classificazione potenziale di dette sostanze in quanto cancerogene (cfr. anche Cancerogenicità, sezione 3.6, paragrafo 3.6.2.2.6).

3.6. CANCEROGENICITÀ

3.6.1. Definizione

3.6.1.1. È cancerogena una sostanza o una miscela di sostanze che causa il cancro o ne aumenta l'incidenza. Le sostanze che hanno causato l'insorgenza di tumori benigni o maligni nel corso di studi sperimentali correttamente eseguiti su animali sono anche considerate cancerogene presunte o sospette per l'uomo, a meno che non sia chiaramente dimostrato che il meccanismo della formazione del tumore non è rilevante per l'uomo.

3.6.2. Criteri di classificazione delle sostanze

3.6.2.1. Ai fini della classificazione come cancerogene, le sostanze sono suddivise in due categorie secondo la forza probante dei dati e in base ad altre considerazioni. In alcuni casi è prevista una classificazione specifica in funzione della via di esposizione, qualora sia possibile comprovare in modo conclusivo che altre vie di esposizione non presentano il rischio.

Tabella 3.6.1**Categorie di pericolo per le sostanze cancerogene**

Categorie	Criteri
<u>CATEGORIA 1:</u>	Sostanze cancerogene per l'uomo accertate o presunte
Categoria 1A:	La classificazione di una sostanza come cancerogena di categoria 1 avviene sulla base di dati epidemiologici e/o di dati ottenuti con sperimentazioni su animali. La classificazione di una sostanza come cancerogena di: categoria 1 A può avvenire ove ne siano noti effetti cancerogeni per l'uomo sulla base di studi sull'uomo, oppure di
Categoria 1B:	Categoria 1B per le sostanze di cui si presumono effetti cancerogeni per l'uomo, prevalentemente sulla base di studi su animali. La classificazione di una sostanza nelle categorie 1A e 1B si basa sulla forza probante dei dati e su altre considerazioni (cfr. punto 3.6.2.2). I dati possono provenire da: - studi condotti sull'uomo da cui risulta un rapporto di causalità tra l'esposizione umana a una sostanza e l'insorgenza di un cancro (sostanze di cui sono accertati effetti cancerogeni per l'uomo); o - sperimentazioni animali i cui risultati ¹ permettono di dimostrare effetti cancerogeni per gli animali (sostanze di cui si presumono effetti cancerogeni per l'uomo).

¹ Nota: Cfr 3.6.2.2.4.

	Inoltre, caso per caso, in base a una valutazione scientifica può essere deciso di considerare una sostanza come presunta sostanza cancerogena se esistono studi che dimostrano la presenza di effetti cancerogeni limitati per l'uomo e per gli animali.
<u>CATEGORIA 2:</u>	<p>Sostanze di cui si sospettano effetti cancerogeni per l'uomo</p> <p>La classificazione di una sostanza nella categoria 2 si basa sui risultati di studi sull'uomo e/o su animali non sufficientemente convincenti per giustificare la classificazione della sostanza nelle categorie 1A o 1B, tenendo conto della forza probante dei dati e di altre considerazioni (cfr. punto 3.6.2.2). Tali dati possono essere tratti da studi che dimostrano la presenza di effetti cancerogeni limitati¹ per l'uomo o per gli animali.</p>

3.6.2.2. Considerazioni particolari relative alla classificazione delle sostanze come cancerogene

3.6.2.2.1. La classificazione di una sostanza come cancerogena si basa su studi ottenuti con metodi affidabili e accettabili e si applica alle sostanze dotate della proprietà intrinseca di provocare il cancro. Le valutazioni si basano su tutti i dati esistenti, su studi pubblicati sottoposti a peer review e su altri dati accettabili.

3.6.2.2.2. La classificazione di una sostanza come cancerogena avviene tramite un processo che implica due operazioni tra loro collegate: la valutazione della forza probante dei dati e l'esame di tutte le altre informazioni utili al fine di classificare in categorie di pericolo le sostanze aventi proprietà cancerogene per l'uomo.

¹ Nota: Cfr. 3.6.2.2.4.

3.6.2.2.3. La valutazione della forza probante dei dati implica il censimento dei tumori individuati negli studi condotti sull'uomo e su animali e la determinazione del loro grado di significatività statistica. I dati relativi all'uomo sono considerati sufficienti quando dimostrano l'esistenza di un rapporto di causalità tra l'esposizione dell'uomo a una sostanza e l'insorgenza di un cancro; i dati sufficienti relativi ad animali dimostrano l'esistenza di un rapporto di causalità tra l'esposizione alla sostanza e un'accresciuta incidenza dei tumori. Dati di valore limitato relativi all'uomo si hanno quando è dimostrata una correlazione positiva tra esposizione e cancro, ma non un rapporto di causalità. I dati di valore limitato relativi ad animali sono quelli che lasciano supporre un effetto cancerogeno, ma sono meno che sufficienti. I termini "sufficiente" e "limitato" sono stati utilizzati in quanto sono stati definiti dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (IARC) e vanno intesi come segue:

a) Cancerogenicità nell'uomo

Le prove pertinenti di cancerogenicità sulla base di studi sull'uomo sono classificate nelle categorie seguenti:

- prove sufficienti di cancerogenicità: è stato accertato un nesso causale tra esposizione alla sostanza e carcinoma umano. Ovvero è stato osservato un nesso positivo tra l'esposizione alla sostanza e il carcinoma in studi in cui il caso, le distorsioni o i sintomi equivoci sono stati esclusi con ragionevole certezza;
- prove di valore limitato di cancerogenicità: è stato osservato un legame positivo tra l'esposizione alla sostanza e il carcinoma in studi in cui l'interpretazione causale è considerata attendibile, però il caso, le distorsioni o i sintomi equivoci non sono stati esclusi con ragionevole certezza.

b) Cancerogenicità su animali da laboratorio

La cancerogenicità in animali da laboratorio può essere valutata utilizzando test biologici convenzionali, test biologici con l'impiego di animali geneticamente modificati e altri test biologici in vivo mirati a una o più fasi critiche della carcinogenesi. In mancanza di dati risultanti da test biologici convenzionali a lungo termine o da test con neoplasia in fase terminale, i risultati sostanzialmente positivi in differenti modelli riguardanti fasi diverse di un processo plurifase di carcinogenesi vanno esaminati valutando il grado di prova della cancerogenicità negli animali da laboratorio. Le prove pertinenti di cancerogenicità sulla base di studi sugli animali da laboratorio sono classificate nelle categorie seguenti:

- prove sufficienti di cancerogenicità: è stato stabilito un nesso di causalità tra l'agente e una maggiore incidenza del neoplasma maligno o di un'appropriata combinazione tra neoplasma benigno e maligno in (a) due o più specie animali o (b) due o più studi indipendenti su una specie effettuati in tempi diversi o in laboratori diversi o con protocolli diversi. Anche una maggiore incidenza di tumori nei due sessi di un'unica specie in uno studio eseguito correttamente, gestito in conformità delle prassi corrette di laboratorio, può produrre prove sufficienti. Un singolo studio su una specie e un sesso può essere considerato abbastanza probante per la cancerogenicità se neoplasmi maligni si verificano con frequenza insolita rispetto all'incidenza, la localizzazione, il tipo di tumore o l'età di inizio oppure se vi sono tracce radicate di tumore in varie localizzazioni;

- prove di valore limitato di cancerogenicità: i dati fanno ritenere un effetto cancerogenico, però sono limitati ai fini di una valutazione definitiva, per esempio perché (a) la prova è limitata a un singolo esperimento; (b) sussistono questioni irrisolte per quanto riguarda l'adeguatezza della concezione, realizzazione e interpretazione degli studi; (c) l'agente aumenta l'incidenza soltanto dei neoplasmi o benigni o delle lesioni con potenziale neoplastico non accertato; o (d) la prova della cancerogenicità è limitata a studi che dimostrano soltanto un effetto di stimolo delle attività in una gamma limitata di tessuti o organi.

3.6.2.2.4. Altre considerazioni (relative al metodo della forza probante dei dati, cfr. 1.1.1) peso dei dati). Oltre alla determinazione della forza probante dei dati relativi alla cancerogenicità, devono essere presi in considerazione altri fattori che possono incidere sulla probabilità generale che una sostanza comporti un pericolo di cancerogenicità per l'uomo. I fattori che influiscono su questa probabilità sono numerosi; se ne indicano qui solo alcuni tra i più importanti.

3.6.2.2.5. Questi fattori possono accrescere o ridurre le ragioni di temere un pericolo di cancerogenicità per l'uomo. L'importanza relativa attribuita a ciascun fattore dipende dalla quantità e dalla coerenza dei dati relativi ad esso. In generale, per ridurre i timori sono necessarie più informazioni di quelle necessarie per accrescerli. Considerazioni supplementari dovrebbero essere utilizzate quando si valutano caso per caso i risultati relativi ai tumori e gli altri fattori.

3.6.2.2.6. Alcuni importanti fattori che possono essere presi in considerazione nel valutare il livello generale di pericolo sono i seguenti:

- a) tipo di tumore e incidenza di base;
- b) risposte in più siti;
- c) evoluzione delle lesioni verso la malignità;
- d) riduzione della latenza tumorale.
- e) il fatto che le risposte si manifestino in uno o in entrambi i sessi;
- f) il fatto che si abbiano risposte in una sola o in più specie;
- g) l'esistenza di un'analogia strutturale con più sostanze di cui è accertata la cancerogenicità;
- h) le vie d'esposizione;
- i) il confronto dell'assorbimento, della distribuzione, del metabolismo e dell'escrezione tra gli animali saggiati e l'uomo;
- j) la possibilità che un'eccessiva tossicità delle dosi di prova porti a un'interpretazione erronea dei risultati;
- k) il modo d'azione e la sua pertinenza per l'uomo, per esempio la citotossicità con stimolazione della crescita, la mitogenesi, l'immunosoppressione e la mutagenicità.

Mutagenicità: è noto che i fenomeni genetici sono fondamentali nel processo generale di sviluppo del cancro. Pertanto, l'accertamento di un'attività mutagena in vivo può essere indicativa della potenziale cancerogenicità di una sostanza.

3.6.2.2.7. Una sostanza non sottoposta a studi di cancerogenicità può, in certi casi, essere classificata come cancerogena di categoria 1A, 1B o 2 sulla base di dati relativi a tumori causati da un analogo strutturale e tenendo conto di altri fattori importanti quali la formazione di metaboliti comuni significativi (per esempio, coloranti a base di congeneri di benzidina).

3.6.2.2.8. Ai fini della classificazione occorre considerare se la sostanza è assorbita attraverso una o più vie determinate, se esistono solo tumori locali nel sito di somministrazione per la via o le vie di esposizione studiate, e se l'assenza di cancerogenicità per altre vie importanti è dimostrata da prove appropriate.

3.6.2.2.9. È importante che tutte le conoscenze disponibili circa le proprietà fisico-chimiche, tossicocinetiche e tossicodinamiche delle sostanze e tutte le informazioni pertinenti sugli analoghi chimici (ossia sulla relazione struttura-attività) siano prese in considerazione ai fini della classificazione.

3.6.3. Criteri di classificazione delle miscele

3.6.3.1. *Classificazione quando esistono dati per tutti i componenti della miscela o per alcuni di essi.*

3.6.3.1.1. La miscela è classificata come cancerogena se contiene almeno un componente classificato come cancerogeno di categoria 1A, 1B o 2 in concentrazione pari o superiore al limite di concentrazione generico appropriato riportato nella tabella 3.6.2, rispettivamente per le categorie 1A, 1B e 2.

Tabella 3.6.2

Limiti di concentrazione generici dei componenti di una miscela classificati come cancerogeni che determinano la classificazione della miscela

Componente classificato come:	Limiti generici di concentrazione che determinano la classificazione della miscela come:		
	Cancerogeno di categoria 1A	Cancerogeno di categoria 1B	Cancerogeno di categoria 2
Cancerogeno di categoria 1A	≥ 0.1%	-	-
Cancerogeno di categoria 1B	-	≥ 0.1%	-
Cancerogeno di categoria 2	-	-	≥1,0% [Nota 1]

Nota:

I limiti di concentrazione riportati nella tabella si riferiscono sia ai solidi e ai liquidi (unità peso/peso) sia ai gas (unità volume/volume).

Nota 1:

Se un a sostanza cancerogeno di categoria 2 è presente come componente nella miscela in concentrazione $\geq 0,1\%$, per tale miscela deve essere disponibile su richiesta una scheda dati di sicurezza.

3.6.3.2. *Classificazione quando esistono dati per la miscela in quanto tale*

3.6.3.2.1. La classificazione delle miscele si basa sui dati dei test disponibili per i singoli componenti della miscela utilizzando i limiti di concentrazione per i componenti classificati come cancerogeni. Possono essere utilizzati ai fini della classificazione, caso per caso, dati sperimentali relativi alle miscele se tali dati dimostrano effetti che la valutazione effettuata in base ai singoli componenti non ha permesso di accertare. In questi casi, il carattere probante dei risultati delle prove relative alla miscela deve essere dimostrato tenendo conto della dose e di fattori quali la durata, le osservazioni la sensibilità e l'analisi statistica dei sistemi di prova della cancerogenicità. Una documentazione adeguata giustificante la classificazione è conservata e messa a disposizione di chiunque chieda di esaminarla

3.6.3.3. *Classificazione quando non esistono dati sulla miscela in quanto tale : principi ponte*

3.6.3.3.1. Fatto salvo il punto 3.6.3.2.1, se la miscela non è stata sottoposta a prove per determinarne la cancerogenicità, ma esistono dati sui singoli componenti e su miscele simili oggetto di prove sufficienti a caratterizzare i pericoli della miscela, tali dati sono utilizzati secondo i principi ponte di cui al punto 1.1.3.

3.6.4. *Comunicazione del pericolo*

3.6.4.1. Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 3.6.3.

Tabella 3.6.3

Cancerogenicità - elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1A o categoria 1B	Categoria 2
Pittogrammi GHS		
Avvertenza	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H340: Può provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)	H340: Sospettato di provocare il cancro (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P201 P202 P281	P201 P202 P281
Consiglio di prudenza - Reazione	P308 + P313	P308 + P313
Consiglio di prudenza - Conservazione	P405	P405
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501

3.7. TOSSICITÀ PER LA RIPRODUZIONE

3.7.1. Definizioni e considerazioni generali

3.7.1.1. Sono sostanze tossiche per la riproduzione le sostanze che hanno effetti nocivi sulla funzione sessuale e sulla fertilità degli uomini e delle donne adulti, nonché sullo sviluppo della progenie. Le definizioni riportate di seguito riprendono, con adattamenti, le definizioni figuranti nel documento IPCS/EHC n. 255, Principles for Evaluating Health Risks to Reproduction Associated with Exposure to Chemicals (Principi per la valutazione dei rischi sanitari per la riproduzione associati all'esposizione a sostanze chimiche). Ai fini della classificazione, gli effetti genetici ereditari osservati nella progenie sono trattati nella sezione 3.5 (Mutagenicità sulle cellule germinali), poiché nell'attuale sistema di classificazione si ritiene più appropriato inserire questi effetti nella classe di pericolo della mutagenicità sulle cellule germinali.

In questo sistema di classificazione, la tossicità per la riproduzione è suddivisa in due grandi categorie di effetti:

- a) effetti nocivi sulla funzione sessuale e la fertilità o sullo sviluppo;
- b) effetti nocivi sullo sviluppo della progenie

Non sempre gli effetti tossici per la riproduzione possono essere chiaramente classificati nell'una o nell'altra di queste categorie. Le sostanze che producono questi effetti o le miscele che le contengono sono comunque classificate come sostanze tossiche per la riproduzione.

3.7.1.2. Ai fini della classificazione, la classe di pericolo "Tossicità per la riproduzione" è così suddivisa:

- Effetti nocivi
 - sulla funzione sessuale e la fertilità o
 - sullo sviluppo;
- Effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento.

3.7.1.3. *Effetti nocivi sulla funzione sessuale e la fertilità*

Gli effetti potenzialmente nocivi sulla funzione sessuale e sulla fertilità comprendono tutti gli effetti che possono interferire con la capacità di riproduzione, tra cui le alterazioni del sistema riproduttivo maschile e femminile, gli effetti nocivi per l'inizio della pubertà, la produzione e il trasporto dei gameti, il normale ciclo riproduttivo, il comportamento sessuale, la fertilità, il parto, l'esito della gravidanza, la senescenza riproduttiva prematura e le modificazioni di altre funzioni dipendenti dall'integrità del sistema riproduttivo.

3.7.1.4 Effetti nocivi sullo sviluppo della progenie

La tossicità per lo sviluppo comprende, in senso lato, tutti gli effetti che interferiscono con lo sviluppo normale dell'organismo concepito prima e dopo la nascita e che sono causati dall'esposizione, prima del concepimento, di uno dei genitori o dall'esposizione della progenie nel corso dello sviluppo prenatale e postnatale fino alla maturità sessuale. La classificazione di una sostanza per la tossicità per lo sviluppo è però destinata principalmente a porre in guardia da tale pericolo le donne in gravidanza e gli uomini e le donne in età di procreare. Pertanto, ai fini pratici della classificazione la tossicità per lo sviluppo designa essenzialmente gli effetti nocivi che si producono durante la gravidanza o in conseguenza dell'esposizione di un genitore. Tali effetti possono manifestarsi in qualsiasi momento della vita di un organismo. Le principali manifestazioni della tossicità per lo sviluppo sono: 1) la morte dell'organismo in sviluppo; 2) anomalie strutturali; 3) alterazioni della crescita; 4) deficienze funzionali.

3.7.1.5. Sono compresi nella tossicità per la riproduzione anche gli effetti nocivi sull'allattamento o attraverso l'allattamento, che sono però trattati separatamente ai fini della classificazione (cfr. tabella 3.7.1 b)). È infatti opportuno poter classificare in modo specifico le sostanze in funzione del loro effetto nocivo sull'allattamento, in modo da mettere in guardia le madri che allattano dal pericolo costituito da questo effetto particolare.

3.7.2. Criteri di classificazione delle sostanze

3.7.2.1. *Classi di pericolo*

3.7.2.1.1. Le sostanze classificate per la tossicità per la riproduzione sono suddivise in due categorie. In ciascuna categoria gli effetti sulla funzione sessuale e sulla fertilità e gli effetti sullo sviluppo sono considerati distintamente. Inoltre, gli effetti sull'allattamento costituiscono una categoria di pericolo distinta.

Tabella 3.7.1 (a)

Categorie di pericolo per le sostanze tossiche per la riproduzione

Categorie	Criteri
CATEGORIA 1	<p>Sostanze di cui è accertata o presunta la tossicità per la riproduzione umana</p> <p>Una sostanza è classificata nella categoria 1 di tossicità per la riproduzione se è accertato che ha un effetto nocivo sulla funzione sessuale e la fertilità o sullo sviluppo umano, o se sulla base di dati provenienti da studi su animali, eventualmente confermati da altre informazioni, esiste una forte presunzione che la sostanza possa interferire con la riproduzione umana. La categoria è ulteriormente distinta a seconda che la classificazione sia basata principalmente su dati relativi all'uomo (categoria 1A) o ad animali (categoria 1B).</p> <p>Sostanze di cui è accertata la tossicità per la riproduzione umana</p> <p>La classificazione di una sostanza nella categoria 1A si basa prevalentemente su dati relativi all'uomo.</p>
Categoria 1A	<p>Sostanze di cui è presunta la tossicità per la riproduzione umana</p>
Categoria 1B	<p>La classificazione di una sostanza nella categoria 1B si basa prevalentemente su dati relativi ad animali, che dimostrano chiaramente un effetto tossico sulla funzione sessuale e sulla fertilità o sullo sviluppo in assenza di altri effetti tossici; se l'effetto nocivo per la riproduzione si produce unitamente ad altri effetti tossici, non deve essere considerato una loro conseguenza secondaria non specifica. Tuttavia, se informazioni relative alla meccanica degli effetti fanno dubitare della rilevanza per l'uomo di tali effetti tossici, può essere più appropriata una classificazione della sostanza nella categoria 2.</p>

CATEGORIA 2

Sostanze di cui si sospetta la tossicità per la riproduzione umana

Una sostanza è classificata nella categoria 2 di tossicità per la riproduzione quando esistono dati provenienti da studi sull'uomo o su animali, eventualmente confermati da altre informazioni, che lasciano sospettare un suo effetto nocivo sulla funzione sessuale e la fertilità o sullo sviluppo, ma non sono sufficientemente probanti per giustificare la classificazione nella categoria 1. Se lo studio presenta carenze che ne rendono meno probanti i risultati, la classificazione nella categoria 2 può essere più appropriata.

Questi effetti devono essere stati osservati in assenza di altri effetti tossici; se l'effetto nocivo per la riproduzione si produce unitamente ad altri effetti tossici, non deve essere considerato una loro conseguenza secondaria non specifica.

Tabella 3.7.1 (b)

Categorie di pericolo relativa agli effetti sull'allattamento o attraverso la lattazione

EFFETTI SULL'ALLATTAMENTO O ATTRAVERSO L'ALLATTAMENTO

Gli effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento costituiscono una categoria distinta. Per numerose sostanze non si hanno informazioni circa gli effetti nocivi che potrebbero prodursi attraverso l'allattamento. Tuttavia, le sostanze assorbite dalla donna e di cui è stato dimostrato che interferiscono con l'allattamento o che possono essere presenti (compresi i metaboliti) nel latte materno in quantità tali da far sorgere timori per la salute del lattante sono classificati e recano sull'etichetta un'indicazione del pericolo che rappresentano per i bambini allattati al seno. La classificazione può basarsi su:

- a) dati relativi all'uomo indicanti l'esistenza di un pericolo per i lattanti durante il periodo di lattazione; e/o
- b) risultati di studi condotti su una o due generazioni di animali, dimostranti chiaramente l'esistenza di un effetto nocivo sulla progenie trasmessi dal latte o di un effetto nocivo sulla qualità del latte; e/o
- c) studi sull'assorbimento, il metabolismo, la distribuzione e l'escrezione, indicanti che è probabile che la sostanza sia presente nel latte materno in tenori potenzialmente tossici.

3.7.2.2. Base della classificazione

3.7.2.2.1 La classificazione si basa sui criteri appropriati di cui sopra e su una valutazione della forza probante dell'insieme dei dati (cfr. punto 1.1.1). Sono classificate come tossiche per la riproduzione le sostanze che hanno la proprietà intrinseca e specifica di produrre un effetto nocivo per la riproduzione; non sono classificate come tali le sostanze che producono questo effetto solo come conseguenza secondaria non specifica di altri effetti tossici.

La classificazione di una sostanza è derivata dalle categorie di pericolo nel seguente ordine di precedenza: categoria 1A, categoria 1B, categoria 2 e categoria supplementare per gli effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento. Se una sostanza corrisponde ai criteri di classificazione nelle due categorie principali (per esempio categoria 1B per gli effetti sulla funzione sessuale e la riproduzione e anche la categoria 2 per lo sviluppo) nelle corrispondenti indicazioni di pericolo vanno comunicati i due rischi distinti. La classificazione nella categoria addizionale per gli effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento è considerata a prescindere della classificazione nella categoria 1A, 1B o 2.

3.7.2.2.2 Nel valutare gli effetti tossici sullo sviluppo della progenie è importante considerare il possibile influsso della tossicità materna (cfr. punto 3.7.2.4).

3.7.2.2.3 Una sostanza è classificata nella categoria 1A principalmente sulla base di studi sull'uomo quando esistono dati attendibili dimostranti un effetto nocivo sulla riproduzione umana. I dati utilizzati per la classificazione provengono di preferenza da studi epidemiologici correttamente realizzati, che siano stati sottoposti a controlli appropriati e a una valutazione equilibrata e in cui sia stato tenuto adeguatamente conto dei fattori di distorsione o confondenti. I risultati di studi sull'uomo ottenuti in condizioni meno rigorose sono integrati con dati idonei provenienti da sperimentazioni su animali e possono dar luogo a una classificazione nella categoria 1B.

3.7.2.3. Forza probante dei dati

3.7.2.3.1. La classificazione di una sostanza come tossica per la riproduzione si basa su una valutazione della forza probante dell'insieme dei dati (cfr. punto 1.1.6). Sono congiuntamente prese in considerazione tutte le informazioni disponibili che permettono di determinare la tossicità per la riproduzione: studi epidemiologici e studi di casi sull'uomo e studi specifici sulla riproduzione, nonché studi subcronici, cronici e specifici su animali che forniscano informazioni pertinenti sulla tossicità per gli organi riproduttivi e i connessi organi endocrini. La valutazione può anche comprendere le sostanze chimicamente affini alla sostanza oggetto di studio, soprattutto se le informazioni su quest'ultima sono scarse. La forza probante attribuita ai dati disponibili è influenzata da fattori come la qualità degli studi, la coerenza dei risultati, la natura e la gravità degli effetti, la presenza di tossicità materna negli studi su animali da esperimento, il grado di rilevanza statistica delle differenze tra gruppi, il numero di punti finali interessati, la pertinenza della via di somministrazione per l'uomo e l'assenza di distorsioni. La determinazione della forza probante dei dati si basa sull'esame di tutti i risultati, positivi e negativi. Risultati positivi, statisticamente e biologicamente significativi, ottenuti da un solo studio positivo realizzato secondo validi principi scientifici possono giustificare la classificazione (cfr. anche punto 3.7.2.2.3).

3.7.2.3.2. I risultati di studi tossicocinetici su animali e sull'uomo e di studi sul sito d'azione e sui meccanismi o i modi d'azione possono fornire informazioni utili, che riducono o accrescono i timori sui pericoli per la salute umana. Se è dimostrato in modo inconfutabile che il meccanismo o il modo d'azione chiaramente individuato non ha rilevanza per l'uomo o se le differenze tossicocinetiche sono così marcate che si può essere certi che la proprietà pericolosa non si manifesterà nell'uomo, una sostanza che produce un effetto nocivo per la riproduzione su animali da laboratorio non deve essere classificata.

3.7.2.3.3. Studi sulla tossicità per la riproduzione condotti su animali che rivelano soltanto effetti considerati di rilevanza tossicologica scarsa o minima non determinano necessariamente una classificazione. Si tratta di effetti quali lievi mutamenti nei parametri seminali, nell'incidenza delle anomalie spontanee del feto, nelle proporzioni delle variazioni fetali comuni osservate negli esami scheletrici o nel peso del feto, o leggere differenze nelle valutazioni dello sviluppo post-natale.

3.7.2.3.4. I dati provenienti da studi su animali devono dimostrare chiaramente una tossicità specifica per la riproduzione in assenza di altri effetti tossici sistemici. Tuttavia, se la tossicità per lo sviluppo si manifesta unitamente ad altri effetti tossici nella madre, è valutata nella misura del possibile l'influenza potenziale degli effetti nocivi generalizzati. È preferibile, per determinare la forza probante dei dati, considerare in primo luogo gli effetti nocivi sull'embrione e sul feto, quindi valutare la tossicità materna, unitamente a tutti gli altri fattori che possono aver influenzato tali effetti. In generale, gli effetti sullo sviluppo osservati a dosi tossiche per la madre non devono essere automaticamente trascurati; possono esserlo solo caso per caso, quando è stabilita o esclusa una relazione di causalità.

3.7.2.3.5. Se si hanno informazioni appropriate, è importante cercare di determinare se la tossicità per lo sviluppo è dovuta a un meccanismo specifico trasmesso dalla madre o a un meccanismo secondario non specifico, come lo stress materno e la rottura dell'omeostasi. In generale, la presenza di una tossicità materna non autorizza a trascurare gli effetti osservati sull'embrione o sul feto, a meno che si possa chiaramente dimostrare che si tratta di effetti secondari non specifici. Questo è il caso, in particolare, quando gli effetti sulla progenie sono significativi, per esempio quando sono effetti irreversibili quali malformazioni strutturali. In talune situazioni si può supporre che la tossicità per la riproduzione sia una conseguenza secondaria della tossicità materna e ignorare questi effetti, se la sostanza è tanto tossica da causare uno stato di deperimento e di grave inanizione nella madre, che non è più in grado di nutrire i cuccioli, è prostrata o moribonda.

3.7.2.4. Tossicità materna

3.7.2.4. Lo sviluppo della progenie durante la gestazione e nelle prime fasi postnatali può essere influenzata da effetti tossici nella madre, sia attraverso meccanismi non specifici legati allo stress e alla rottura dell'omeostasi della madre, sia attraverso meccanismi specifici trasmessi dalla madre. Nell'interpretare il risultato dello sviluppo ai fini di una classificazione di una sostanza in funzione dei suoi effetti sullo sviluppo è importante considerare la possibile influenza della tossicità materna. La questione è complessa, date le incertezze che esistono sulla relazione tra la tossicità materna e le sue conseguenze per lo sviluppo. Per determinare il grado di influenza attribuibile alla tossicità materna, nell'interpretare i criteri per la classificazione di una sostanza in funzione dei suoi effetti sullo sviluppo ci si baserà sul giudizio di esperti e sulla forza probante di tutti gli studi disponibili. Nello stabilire la forza probante dei dati ai fini della classificazione, sono in primo luogo considerati gli effetti nocivi sull'embrione e sul feto, quindi la tossicità materna e ogni altro fattore che può aver influito su tali effetti.

3.7.2.4.2. Secondo l'osservazione pragmatica, la tossicità materna può, in funzione della gravità, influenzare lo sviluppo attraverso meccanismi secondari non specifici, producendo effetti come una diminuzione del peso fetale, un ritardo dell'ossificazione e probabilmente, in certi ceppi di alcune specie, riassorbimenti e malformazioni. Tuttavia, i pochi studi realizzati sulla relazione tra effetti sullo sviluppo e tossicità materna generale non hanno potuto dimostrare l'esistenza di un rapporto costante e riproducibile tra le specie. Gli effetti sullo sviluppo, anche in presenza di tossicità materna, sono considerati indicativi di tossicità per lo sviluppo, a meno che possa essere dimostrato in modo inequivocabile, caso per caso, che tali effetti sono una conseguenza secondaria della tossicità materna. Inoltre, la classificazione è presa in considerazione se si osservano effetti tossici significativi nella progenie, ad esempio danni irreversibili come malformazioni strutturali, mortalità embrionale o fetale, significative deficienze funzionali postnatali.

3.7.2.4.3. La classificazione delle sostanze che producono effetti tossici sullo sviluppo solo in associazione a una tossicità materna non è automaticamente esclusa, anche se è stato dimostrato un meccanismo specifico trasmesso dalla madre. In tal caso può essere più appropriato classificare la sostanza nella categoria 2 che nella categoria 1. Tuttavia, se una sostanza è tanto tossica da provocare la morte della madre o uno stato di inanizione grave, o se la madre è prostrata e non in grado di nutrire i propri cuccioli, è ragionevole supporre che la tossicità per lo sviluppo è solo una conseguenza della tossicità materna e quindi non tener conto degli effetti sullo sviluppo. Variazioni dello sviluppo di minore rilevanza, quando si ha soltanto una lieve riduzione del peso del feto o del cucciolo o un ritardo dell'ossificazione, osservate in associazione con la tossicità materna, non conducono necessariamente alla classificazione della sostanza.

3.7.2.4.4. Sono riportati qui di seguito alcuni dei punti finali utilizzati per valutare gli effetti materni. I dati relativi a questi punti finali, se disponibili, devono essere valutati alla luce della loro rilevanza statistica o biologica e della relazione dose-risposta.

Mortalità materna: un aumento dell'incidenza della mortalità tra le femmine trattate rispetto al gruppo di controllo è considerato indicativo di tossicità materna se l'aumento è proporzionale alla dose e può essere attribuito alla tossicità sistemica della sostanza saggiata. Una mortalità materna superiore al 10% è considerata eccessiva e i dati relativi a questo livello di dose non sono di norma oggetto di un'ulteriore valutazione.

Indice di accoppiamento (numero di animali con tappo vaginale o sperma/n. di animali accoppiati x 100)¹

Indice di fertilità (n. di animali con impianti/n. di accoppiamenti x 100)

Durata della gestazione (se le femmine hanno avuto la possibilità di partorire)

Peso corporeo e variazione del peso corporeo: nella valutazione della tossicità materna occorre tener conto della variazione e/o dell'aggiustamento (correzione) del peso corporeo della madre, se questi dati sono disponibili. Il calcolo della variazione del peso corporeo medio della madre aggiustato (corretto), che corrisponde alla differenza tra il peso corporeo iniziale e quello finale, meno il peso dell'utero gravido (o la somma dei pesi dei feti), può permettere di stabilire se l'effetto è materno o intrauterino. Nei conigli, un aumento di peso corporeo può non essere un indicatore valido della tossicità materna in ragione delle normali fluttuazioni del peso corporeo in gravidanza.

¹ È noto che l'indice di accoppiamento e l'indice di fertilità possono essere influenzati anche dal maschio.

Consumo di cibo e acqua (se pertinente): l'osservazione di un calo significativo del consumo medio di cibo e acqua nelle femmine trattate rispetto al gruppo di controllo è utile per valutare la tossicità materna, in particolare se la sostanza saggiata è somministrata col cibo o con l'acqua. Le variazioni del consumo di cibo o acqua devono essere valutate tenendo conto del peso corporeo della madre per determinare se gli effetti osservati sono indicativi di una tossicità materna o, più semplicemente, sono dovuti alla scarsa palatabilità della sostanza saggiata presente nel cibo o nell'acqua.

Valutazioni cliniche (segni clinici, marcatori, ematologia e studi di chimica clinica):

L'osservazione di un aumento dell'incidenza di segni clinici significativi di tossicità nelle femmine trattate rispetto al gruppo di controllo è utile per valutare la tossicità materna. Se tale osservazione è destinata a servire da base per la valutazione della tossicità materna, nello studio sono indicati i tipi, l'incidenza, il grado e la durata dei segni clinici. Segni clinici di intossicazione materna sono: coma, prostrazione, iperattività, perdita del riflesso di raddrizzamento, atassia o respirazione difficoltosa.

Dati post-mortem: un aumento dell'incidenza e/o della gravità delle osservazioni post-mortem può essere indicativa di tossicità materna. Può trattarsi di osservazioni patologiche macroscopiche o microscopiche o di dati relativi al peso degli organi, quali il peso assoluto degli organi, il peso degli organi in rapporto al peso corporeo e in rapporto al peso del cervello. Se è accompagnata da effetti nocivi istopatologici nell'organo o negli organi interessati, una variazione significativa del peso medio dell'organo o degli organi bersaglio sospetti nelle femmine trattate rispetto a quelli del gruppo di controllo può essere considerata indicativa di tossicità materna.

3.7.2.5. *Dati animali e sperimentali*

3.7.2.5.1 Esistono vari metodi di prova accettati a livello internazionale; essi comprendono metodi per la prova della tossicità per lo sviluppo (per esempio linea guida delle prove OCSE 414) e metodi per prove sulla tossicità per una o due generazioni (per esempio linee guida delle prove OCSE 415, 416).

3.7.2.5.2 I risultati dei test di screening (per esempio linee guida delle prove OCSE 421 - test di screening sulla tossicità riproduzione/sviluppo e 422 - studio di tossicità con dose ripetuta combinato con test di screening sulla tossicità riproduzione/sviluppo) possono essere utilizzati per giustificare la classificazione, quantunque sia riconosciuto che questi dati sono meno attendibili di quelli ottenuti con studi completi.

3.7.2.5.3 Gli effetti nocivi o i mutamenti osservati in studi di tossicità con dosi ripetute a breve o a lungo termine che si presume possano compromettere la funzione riproduttiva e che si verificano in assenza di una tossicità generalizzata significativa (per esempio alterazioni istopatologiche nelle gonadi), possono servire come base per la classificazione.

3.7.2.5.4 Possono inoltre essere utilizzati ai fini della classificazione i risultati di saggi in vitro o di sperimentazioni su animali diversi dai mammiferi e dati relativi a sostanze analoghe basati sulla relazione struttura-attività. In tutti questi casi la pertinenza dei dati deve essere valutata ricorrendo al giudizio di esperti. Dati inappropriati non possono costituire la base principale per la classificazione.

3.7.2.5.5 È preferibile che le vie di somministrazione prescelte per gli studi su animali siano in relazione con la potenziale via di esposizione umana. Abitualmente gli studi sulla tossicità per la riproduzione sono però realizzati, nella pratica, facendo uso della via orale e si prestano in genere alla valutazione delle proprietà pericolose della sostanza per quanto riguarda la tossicità per la riproduzione. Se è dimostrato in modo inconfutabile che il meccanismo o il modo d'azione chiaramente individuato non hanno rilevanza per l'uomo o se le differenze tossicocinetiche sono così marcate che si può essere certi che la proprietà pericolosa non si manifesterà nell'uomo, una sostanza che produce un effetto nocivo per la riproduzione su animali da laboratorio non è classificata.

3.7.2.5.6 Gli studi implicanti vie di somministrazione come l'iniezione endovenosa o intraperitoneale, che comportano un'esposizione degli organi riproduttivi a livelli irrealisticamente elevati della sostanza saggiata o causano danni locali agli organi riproduttivi, in particolare per irritazione, devono essere interpretati con estrema cautela e di norma non sono utilizzati, da soli, come base della classificazione.

3.7.2.5.7 Esiste un consenso generale sul concetto di dose limite, al di sopra della quale la comparsa di un effetto nocivo è considerata al di fuori dei criteri su cui si basa la classificazione, ma non quanto all'inclusione nei criteri di una precisa dose limite. Alcune linee guida sui metodi di prova specificano una dose limite, altre indicano che dosi più elevate possono essere necessarie se l'esposizione umana prevista è sufficientemente elevata da impedire il raggiungimento di un margine di esposizione adeguato. Inoltre, date le differenze di tossicocinetica tra le specie, la fissazione di una dose limite specifica può non essere adatta a situazioni in cui gli uomini sono più sensibili del modello animale.

3.7.2.5.8 In linea di principio, gli effetti nocivi sulla riproduzione osservati soltanto a dosi molto elevate (per esempio le dosi che causano prostrazione, grave inappetenza, eccessiva mortalità) negli studi su animali non giustificherebbero normalmente una classificazione, a meno che altre informazioni, per esempio tossicocinetiche, indicanti che l'uomo può essere più sensibile degli animali suggeriscano l'opportunità di una classificazione. Per ulteriori riferimenti in materia fare riferimento alla sezione sulla tossicità materna (3.7.2.4).

3.7.2.5.9 Nondimeno, la specificazione della "dose limite" reale dipenderà dal metodo di prova utilizzato per ottenere i risultati, per esempio nelle linee guida delle prove OCSE per gli studi sulla tossicità di dose ripetuta per via orale, una dose massima di 1000 mg/kg è stata raccomandata come dose limite, a meno che la risposta umana prevista non segnali la necessità di dosi a un livello più elevato.

3.7.3. Criteri di classificazione delle miscele

3.7.3.1. *Classificazione quando esistono dati per tutti i componenti della miscela o per alcuni di essi.*

3.7.3.1.1 La miscela è classificata come tossica per la riproduzione se contiene almeno un componente classificato come tossico per la riproduzione di categoria 1A, 1B o 2 in concentrazione pari o superiore al limite di concentrazione generico appropriato indicato nella tabella 3.7.2 rispettivamente per le categorie 1A, 1B e 2.

3.7.3.1.2 La miscela è classificata come avente effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento se contiene almeno un componente classificato come tale in concentrazione pari o superiore al limite di concentrazione generico appropriato indicato nella tabella 3.7.2 per la categoria supplementare degli effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento.

Tabella 3.7.2

Limiti di concentrazione generici dei componenti di una miscela classificati come tossici per la riproduzione o come aventi effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento che determinano la classificazione della miscela	Limiti generici di concentrazione che determinano la classificazione della miscela come:			
	Tossico per la riproduzione (categoria 1A)	Tossico per la riproduzione (categoria 1B)	Tossico per la riproduzione (categoria 2)	Avente effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento (categoria supplementare)
Componente classificato come:				
Tossico per la riproduzione (categoria 1A)	≥6 bis. (Nota 1)			
Tossico per la riproduzione (categoria 1B)		≥ 0.3% (Nota 1)		
Tossico per la riproduzione (categoria 2)			≥ 3.0% (Nota 1)	
Avente effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento (categoria supplementare)				≥ 0.3% (Nota 1)

Nota

I limiti di concentrazione riportati nella tabella si riferiscono sia ai solidi e ai liquidi (unità peso/peso) sia ai gas (unità volume/volume).

Nota 1

Se una sostanza tossica per la riproduzione di categoria 1 o di categoria 2 o una sostanza classificata ai fini degli effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento è presente come componente nella miscela in concentrazione superiore allo 0,1%, per questa miscela deve essere disponibile su richiesta una scheda dati di sicurezza.

3.7.3.2. *Classificazione quando esistono dati per la miscela in quanto tale*

3.7.3.2.1. La classificazione delle miscele si basa sui dati dei test disponibili per i singoli componenti della miscela utilizzando i limiti di concentrazione per i componenti. Possono essere utilizzati ai fini della classificazione, caso per caso, dati sperimentali relativi alle miscele se tali dati dimostrano effetti che la valutazione effettuata in base ai singoli componenti non ha permesso di accertare. In questi casi, il carattere probante dei risultati delle prove relative alla miscela deve essere dimostrato tenendo conto della dose e di altri fattori quali la durata, le osservazioni, la sensibilità e l'analisi statistica dei sistemi di prova sulla riproduzione. Una documentazione adeguata giustificante la classificazione è conservata e messa a disposizione di chiunque chieda di esaminarla

3.7.3.3. *Classificazione quando non esistono dati sulla miscela in quanto tale : principi ponte*

3.7.3.3.1 Fatto salvo il punto 3.7.3.2.1, se la miscela non è stata sottoposta a prove per determinarne la tossicità per la riproduzione, ma esistono sui singoli componenti e su miscele simili oggetto di prove dati sufficienti per caratterizzare adeguatamente i pericoli della miscela, tali dati sono utilizzati secondo i principi ponte di cui al punto 1.1.3.

3.7.4. *Comunicazione del pericolo*

3.7.4.1. Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 3.7.3.

Tabella 3,7.3

Tossicità per la riproduzione - Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1A o categoria 1B	Categoria 2	Avente effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento (categoria supplementare)
Pittogrammi GHS			Nessun pittogramma
Avvertenza	Pericolo	Attenzione	Nessuna avvertenza
Indicazione di pericolo	H360: Può nuocere alla fertilità o al feto (indicare l'effetto specifico, se noto) (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)	H361: Sospettato di nuocere alla fertilità o al feto (indicare l'effetto specifico, se noto) (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)	H362: Può essere nocivo per i lattanti allattati al seno

Consiglio di prudenza - Prevenzione	P201 P202 P281	P201 P202 P281	P201 P260 P263 P264 P270
Consiglio di prudenza - Reazione	P308 + P313	P308 + P313	P308 + P313
Consiglio di prudenza - Conservazione	P405	P405	
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501	

3.8. TOSSICITÀ SPECIFICA PER ORGANI BERSAGLIO (ESPOSIZIONE SINGOLA)

3.8.1. Definizioni e considerazioni generali

- 3.8.1.1. Per tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione singola) s'intende una tossicità specifica e non letale per organi bersaglio, risultante da un'unica esposizione a una sostanza o miscela. Sono compresi tutti gli effetti significativi per la salute che possono alterare la funzione, reversibili o irreversibili, immediati e/o ritardati e non trattati in maniera specifica nelle sezioni da 3.1 a 3.7 e nella sezione 3.10 (cfr. anche il punto 3.8.1.6).
- 3.8.1.2. In questa classe sono comprese le sostanze e le miscele che presentano una tossicità specifica per organi bersaglio e che, di conseguenza, possono nuocere alla salute delle persone che vi sono esposte.
- 3.8.1.3. Gli effetti nocivi per la salute prodotti da una singola esposizione sono gli effetti tossici costanti e identificabili nell'uomo oppure, negli animali da laboratorio, alterazioni tossicologiche rilevanti che hanno compromesso la funzione o la morfologia di un tessuto di un organo o hanno fortemente modificato la biochimica o l'ematologia dell'organismo, alterazioni significative dal punto di vista della salute umana.
- 3.8.1.4. La valutazione tiene conto non soltanto dei cambiamenti significativi subiti da un organo o da un sistema biologico, ma anche delle alterazioni generalizzate di natura meno grave che interessano più organi.
- 3.8.1.5. La tossicità specifica per organi bersaglio può produrre effetti per tutte le vie rilevanti per l'uomo, ossia essenzialmente per via orale, per via cutanea o per inalazione.

3.8.1.6. La tossicità specifica per organi bersaglio risultante da un'esposizione ripetuta è oggetto della sezione 3.9 "Tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione ripetuta)" e non è quindi presa in considerazione nella sezione 3.8. Gli altri effetti tossici specifici elencati qui di seguito sono valutati separatamente e non sono quindi trattati in questo capitolo:

- a) tossicità acuta (sezione 3.1);
- b) corrosione/irritazione della pelle (sezione 3.2);
- c) gravi lesioni oculari/irritazione oculare (sezione 3.3);
- d) sensibilizzazione delle vie respiratorie o della pelle (sezione 3.4);
- e) mutagenicità sulle cellule germinali (sezione 3.5);
- f) cancerogenicità (sezione 3.6);
- g) tossicità per la riproduzione (sezione 3.7);
- h) tossicità in caso di aspirazione (sezione 3.10).

3.8.1.7. La classe di pericolo "Tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione singola)" è suddivisa in:

- Tossicità specifica per organi bersaglio – Esposizione singola, categorie 1 e 2;
- Tossicità specifica per organi bersaglio – Esposizione singola, categoria 3.

Si veda la tabella 3.8.1.

Tabella 3.8.1

Categorie di pericolo per la tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione singola)

Categorie	Criteri
Categoria 1	<p>Sostanze che hanno prodotto effetti tossici significativi nell'uomo o che si può presumere, in base a dati ottenuti con sperimentazioni su animali, possano produrre effetti tossici significativi nell'uomo in seguito a una singola esposizione</p> <p>Le sostanze sono classificate nella categoria 1 di tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione singola) in base a:</p> <ul style="list-style-type: none">a) dati attendibili e di buona qualità provenienti da studi di casi umani o da studi epidemiologici, ob) idonee sperimentazioni su animali in cui siano stati osservati effetti tossici significativi e/o gravi di rilievo per la salute umana, risultanti da un'esposizione a concentrazioni generalmente basse. Le dosi e le concentrazioni indicative riportate al punto 3.8.2.1.9 sono da utilizzare nella valutazione della forza probante dei dati.

<p>Categoria 2</p>	<p>Sostanze che si possono presumere, in base a dati sperimentali relativi ad animali, nocive per la salute umana in seguito a una singola esposizione</p> <p>Le sostanze sono classificate nella categoria 2 di tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione singola) sulla base di idonee sperimentazioni su animali in cui siano stati osservati effetti tossici significativi di rilievo per la salute umana, risultanti da un'esposizione a concentrazioni generalmente moderate. Le dosi e le concentrazioni indicative riportate al punto 3.8.2.1.9 hanno lo scopo di facilitare la classificazione.</p> <p>In casi eccezionali, la classificazione di una sostanza nella categoria 2 può basarsi su dati relativi all'uomo (cfr. punto 3.8.2.1.6).</p>
<p>Categoria 3</p>	<p>Effetti transitori su organi bersaglio</p> <p>Questa categoria comprende soltanto gli effetti narcotici e l'irritazione delle vie respiratorie. Tali effetti su organi bersaglio sono provocati da una sostanza che non corrisponde ai criteri di classificazione nelle categorie 1 o 2 di cui sopra. Sono effetti che alterano una funzione umana per un periodo di breve durata dopo l'esposizione e da cui l'organismo umano si rimette in un lasso di tempo ragionevole, senza conservare alterazioni strutturali o funzionali significative. Le sostanze sono classificate in modo specifico in relazione a questi effetti come indicato al punto 3.8.2.2.</p>
<p>Nota: È opportuno, nella misura del possibile, determinare il principale organo bersaglio della tossicità e classificare di conseguenza la sostanza come sostanza epatotossica, neurotossica, ecc. I dati sono attentamente valutati e, se possibile, sono esclusi gli effetti secondari (una sostanza epatotossica può produrre effetti secondari sul sistema nervoso o sull'apparato gastrointestinale).</p>	

3.8.2. Criteri di classificazione delle sostanze

3.8.2.1. Sostanze di categoria 1 e categoria 2

3.8.2.1.1. Le sostanze sono classificate separatamente a seconda che i loro effetti siano immediati o ritardati, in base al giudizio di esperti (cfr. punto 1.1.1.) e alla forza probante di tutti i dati disponibili, utilizzando anche i valori guida raccomandati (cfr. punto 3.8.2.1.9). Le sostanze sono poi classificate nella categoria 1 o nella categoria 2, secondo la natura e la gravità dell'effetto o degli effetti osservati (Tabella 3.8.1).

3.8.2.1.2. Sono identificate la via o le vie di esposizione per mezzo delle quali la sostanza classificata produce effetti nocivi (cfr. punto 3.8.1.5).

3.8.2.1.3. La classificazione è determinata dal giudizio di esperti (cfr. punto 1.1.1), in base alla forza probante di tutti i dati disponibili, e tiene conto delle indicazioni riportate oltre.

3.8.2.1.4. La valutazione degli effetti tossici specifici per un organo bersaglio che richiedono una classificazione si basa sulla forza probante di tutti i dati (cfr. punto 1.1.1), compresi quelli relativi a incidenti subiti da esseri umani, studi epidemiologici, sperimentazioni su animali.

3.8.2.1.5. Le informazioni necessarie per valutare la tossicità specifica per organi bersaglio provengono da casi di esposizione singola nell'uomo (per esempio, esposizione nell'ambiente domestico, sul luogo di lavoro o nell'ambiente naturale) o da sperimentazioni condotte su animali. Le sperimentazioni animali su ratti o su topi che forniscono di norma questo genere di informazioni sono studi di tossicità acuta che possono comprendere osservazioni cliniche ed esami macroscopici e microscopici dettagliati che permettono di identificare gli effetti tossici sui tessuti/sugli organi bersaglio. Informazioni utili possono provenire anche dai risultati di studi di tossicità acuta condotti su altre specie animali.

3.8.2.1.6. In casi eccezionali è opportuno, sulla base del giudizio di esperti, classificare nella categoria 2 talune sostanze per le quali esistono dati indicanti una tossicità specifica per organi bersaglio :

- a) se la forza probante dei dati umani non è sufficiente per giustificare la classificazione nella categoria 1; e/o
- b) secondo la natura e la gravità degli effetti.

La dose o la concentrazione a cui sono esposti gli esseri umani non sono prese in considerazione ai fini della classificazione e tutti i dati disponibili provenienti da studi su animali devono concorrere a giustificare una classificazione nella categoria 2. In altri termini, se esistono anche dati provenienti da studi su animali che giustificano una classificazione nella categoria 1, la sostanza è classificata nella categoria 1.

3.8.2.1.7 *Effetti presi in considerazione ai fini della classificazione nelle categorie 1 e 2*

3.8.2.1.7.1 La classificazione è giustificata da dati che dimostrano l'esistenza di un nesso tra una singola esposizione alla sostanza e un effetto tossico costante e identificabile.

3.8.2.1.7.2 I dati desunti dall'esperienza umana o da incidenti relativi all'uomo sono in genere limitati alle conseguenze nocive per la salute, spesso con incertezze sulle condizioni di esposizione, e non hanno sempre la precisione scientifica che possono offrire sperimentazioni su animali correttamente eseguite.

3.8.2.1.7.3 Idonee sperimentazioni su animali possono fornire dati più dettagliati, in forma di osservazioni cliniche ed esami patologici macroscopici e microscopici, che spesso permettono di rivelare pericoli che, pur non rappresentando una minaccia per la vita, possono provocare danni funzionali. Di conseguenza, la classificazione deve tener conto di tutti i dati disponibili che abbiano una rilevanza per la salute umana, compresi, ma non esclusivamente, i seguenti effetti sull'uomo e/o su animali:

- a) morbidità risultante da una singola esposizione;
- b) alterazioni funzionali significative, di carattere non transitorio, dell'apparato respiratorio, del sistema nervoso centrale o periferico, di altri organi o apparati, compresi segni di depressione del sistema nervoso centrale ed effetti sulle capacità sensoriali (vista, udito, olfatto);
- c) ogni mutamento in senso negativo significativo e costante nei parametri clinici biochimici ed ematologici o dell'analisi delle urine;
- d) danni gravi degli organi riscontrati all'autopsia e/o osservati e confermati successivamente all'esame microscopico;
- e) necrosi multifocale o diffusa, formazione di fibrosi o di granulomi in organi vitali con capacità rigenerativa;
- f) mutamenti morfologici potenzialmente reversibili, ma che rivelano chiaramente una marcata disfunzione di organi;

- g) segni di un'estesa morte cellulare (comprese una degenerazione cellulare e una diminuzione del numero di cellule) in organi vitali incapaci di rigenerarsi.

3.8.2.1.8. *Effetti non presi in considerazione ai fini della classificazione nelle categorie 1 e 2*

È riconosciuto che possono essere osservati effetti che non giustificano la classificazione. Tali effetti sull'uomo e/o su animali comprendono, tra l'altro:

- a) osservazioni cliniche o lievi variazioni del peso corporeo e dell'assunzione di cibo o acqua che possono avere una rilevanza tossicologica ma che, di per sé, non indicano una tossicità "significativa";
- b) lievi variazioni nei parametri clinici biochimici, ematologici e dell'analisi delle urine e/o effetti transitori, se la rilevanza tossicologica di tali variazioni o effetti è dubbia o minima;
- c) variazioni di peso degli organi senza segni di disfunzione degli stessi;
- d) risposte di adattamento considerate non rilevanti dal punto di vista tossicologico;
- e) meccanismi di tossicità propri di una specie indotti da una sostanza, di cui sia dimostrato con ragionevole certezza che non hanno rilevanza per la salute umana.

3.8.2.1.9 *Valori indicativi che possono facilitare la classificazione basati sui risultati di sperimentazioni effettuate su animali per le categorie 1 e 2*

3.8.2.1.9.1 Per facilitare la decisione di classificare o no una sostanza e la scelta della categoria in cui classificarla (categoria 1 o categoria 2) vengono forniti “valori indicativi” per la dose/concentrazione che produce effetti significativi per la salute. Tali valori indicativi sono proposti principalmente perché tutte le sostanze sono potenzialmente tossiche e occorre stabilire una dose/concentrazione ragionevole oltre la quale è riconosciuta l'esistenza di un certo effetto tossico.

3.8.2.1.9.2 Quando studi condotti su animali permettono di osservare effetti tossici significativi che giustificano una classificazione, dal confronto della dose/concentrazione alla quale tali effetti tossici sono stati osservati con i valori indicativi proposti si traggono informazioni utili per valutare la necessità di classificare la sostanza (poiché gli effetti tossici sono dovuti sia alla proprietà o alle proprietà pericolose della sostanza, sia alla dose/concentrazione).

3.8.2.1.9.3 I valori indicativi (C) per un'esposizione a una singola dose con un effetto tossico non letale significativo riportati nella tabella 3.8.2 sono quelli che si applicano ai test di tossicità acuta.

Tabella 3.8.2**Valori indicativi per le esposizioni a singole dosi^a**

			Valori indicativi per:	
Via di esposizione	Unità	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3
Orale (ratto)	mg/kg di peso corporeo	$C \leq 300$	$2000 \geq C > 300$	Non si applicano i valori indicativi ^b
Cutanea (ratto o coniglio)	mg/kg di peso corporeo	$C \leq 1000$	$2000 \geq C > 1000$	
Inalazione di gas (ratto)	ppmV/4h	$C \leq 2500$	$20000 \geq C > 2500$	
Inalazione di vapore (ratto)	mg/1/4h	$C \leq 10$	$20 \geq C > 10$	
Inalazione di polvere/aerosol/fumo (ratto)	mg/1/4h	$C \leq 1,0$	$5.0 \geq C > 1,0$	

Nota:

- a) I valori figuranti nella tabella 3.8.2 sono soltanto indicativi; sono da utilizzarsi per determinare la forza probante dei dati e per decidere la classificazione. Non vanno quindi considerati strettamente come valori di demarcazione.
- b) Per le sostanze della categoria 3 non sono forniti valori indicativi, dato che questa classificazione si basa essenzialmente su dati umani. I dati su animali, se disponibili, sono inclusi nella valutazione della forza probante dei dati.

3.8.2.1.10. *Altre considerazioni*

3.8.2.1.10.1 Se una sostanza è caratterizzata soltanto in base a dati su animali (come spesso avviene nel caso delle nuove sostanze, ma anche per molte sostanze esistenti), i valori indicativi di dose/concentrazione fanno parte degli elementi di cui tenere conto nella valutazione della forza probante dei dati ai fini della classificazione.

3.8.2.1.10.2 Se esistono dati sull'uomo ben fondati dimostranti che un effetto tossico specifico per un organo bersaglio può essere attribuito con certezza a una singola esposizione a una sostanza, tale sostanza è di norma classificata. I dati umani positivi, indipendentemente dalla dose probabile, prevalgono sui dati animali. Pertanto, se una sostanza non è classificata perché la tossicità specifica per organi bersaglio è stata considerata non rilevante o significativa per l'uomo, ma in un secondo tempo si rendono disponibili dati relativi a incidenti interessanti l'uomo che dimostrano un effetto tossico specifico per organi bersaglio, la sostanza è classificata.

3.8.2.1.10.3 Una sostanza per cui non sono stati effettuati test destinati a determinarne la tossicità specifica per organi bersaglio può essere classificata, ove opportuno, in base ai dati desunti da una relazione struttura-attività convalidata e ad un'estrapolazione fondata sul giudizio di esperti da un analogo strutturale già classificato e suffragata da altri importanti fattori, quali la formazione di metaboliti comuni significativi.

3.8.2.1.10.4 La concentrazione di vapore saturo è considerata, ove opportuno, come elemento aggiuntivo per fornire una protezione specifica per la salute e la sicurezza.

3.8.2.2. Sostanze della categoria 3: effetti transitori su organi bersaglio

3.8.2.2.1. Criteri relativi all'irritazione delle vie respiratorie

I criteri per la classificazione delle sostanze come irritanti per le vie respiratorie di categoria 3 sono i seguenti:

- a) effetti irritanti sulle vie respiratorie (caratterizzati da arrossamento localizzato, edema, prurito e/o dolore) che ne compromettono il funzionamento, con sintomi quali tosse, dolore, senso di soffocamento e difficoltà respiratorie. Tale valutazione si fonderà principalmente su dati umani;
- b) le osservazioni soggettive sull'uomo possono essere suffragate da misure oggettive che evidenzino un'irritazione delle vie respiratorie (quali reazioni elettrofisiologiche, biomarcatori di infiammazione in liquidi di lavaggio nasale o bronchioalveolare);
- c) i sintomi osservati nell'uomo sono anche rappresentativi di quelli che si produrrebbero nella popolazione esposta e non costituiscono una reazione idiosincratICA isolata che si produce soltanto in soggetti che presentano un'ipersensibilità delle vie respiratorie. Sono escluse le osservazioni ambigue che si limitano a far riferimento a un'"irritazione", poiché tale termine è solitamente impiegato per designare sensazioni molto varie, come odore, gusto sgradevole, prurito e secchezza, che non rientrano tra i criteri di classificazione per l'irritazione delle vie respiratorie;

- d) non esistono attualmente test convalidati su animali che riguardino in modo specifico l'irritazione delle vie respiratorie, ma informazioni utili possono essere tratte da studi sulla tossicità per inalazione con esposizione singola o ripetuta. Ad esempio, gli studi su animali possono fornire informazioni utili in termini di segni clinici di tossicità (dispnea, riniti ecc.) e istopatologia (ad esempio iperemia, edema, infiammazione minima, strato mucoso ispessito) che sono reversibili e possono essere indicativi dei sintomi clinici caratteristici sopradescritti. Tali studi su animali possono essere presi in considerazione nella valutazione della forza probante dei dati;
- e) questa classificazione speciale è da utilizzarsi soltanto se non sono osservati effetti più gravi sugli organi e sull'apparato respiratorio.

3.8.2.2.2. *Criteri relativi agli effetti narcotici*

I criteri seguenti permettono di classificare una sostanza come avente effetti narcotici (categoria 3):

- a) depressione del sistema nervoso centrale comprendente effetti narcotici quali sonnolenza, narcosi, diminuzione della vigilanza, perdita di riflessi, mancanza di coordinamento, vertigini. Questi effetti possono manifestarsi anche come forte mal di testa o nausea e provocare una diminuzione della capacità di giudizio, stordimento, irritabilità, affaticamento, disturbi della memoria, deficit di percezione e coordinamento, allungamento del tempo di reazione o sonnolenza;

- b) gli effetti narcotici osservati negli studi condotti su animali comprendono letargia, mancanza di coordinamento, perdita del riflesso di raddrizzamento, e atassia. Se questi effetti non sono transitori, vanno presi in considerazione a sostegno di una classificazione nelle categorie 1 o 2 di tossicità specifica per ogni bersaglio a seguito di un'esposizione singola.

3.8.3. Criteri di classificazione delle miscele

3.8.3.1. Le miscele sono classificate in base agli stessi criteri utilizzati per le sostanze o secondo le indicazioni riportate di seguito. Come le sostanze, le miscele sono classificate in funzione della loro tossicità specifica per organi bersaglio a seguito di un'esposizione singola.

3.8.3.2. *Classificazione quando esistono dati per la miscela in quanto tale*

3.8.3.2.1 Quando per la miscela sono disponibili dati attendibili e di buona qualità provenienti da esperienze umane e da idonee sperimentazioni su animali, secondo i criteri applicabili alle sostanze, la miscela è classificata in base alla forza probante di tali dati (cfr. 1.1.1.4). Nel valutare i dati sulle miscele occorre accertarsi che la dose utilizzata, la durata, l'osservazione o l'analisi non rendano i risultati inconcludenti.

3.8.3.3. *Classificazione quando non esistono dati sulla miscela in quanto tale: principi ponte*

3.8.3.3.1. Se la miscela non è stata sottoposta a prove per determinarne la tossicità specifica per organi bersaglio, ma esistono sui singoli componenti e su miscele simili sottoposte a prove dati sufficienti per caratterizzare adeguatamente i pericoli della miscela, tali dati sono utilizzati secondo i principi ponte di cui al punto 1.1.3.

3.8.3.4. *Classificazione quando esistono dati su tutti i componenti della miscela o su alcuni di essi*

3.8.3.4.1. Se non esistono dati o risultati sperimentali attendibili relativi alla miscela e non è possibile ricorrere ai fini della classificazione ai principi ponte, la classificazione della miscela si basa su quella delle sostanze che la compongono. In tal caso, la miscela è classificata come tossica per uno specifico organo bersaglio a seguito di un'esposizione singola, se almeno uno dei suoi componenti è classificato come tossico per un organo bersaglio di categoria 1 o di categoria 2 ed è presente in concentrazione pari o superiore al limite di concentrazione generico indicato nella tabella 3.8.3 per le categorie 1 e 2.

3.8.3.4.2. Questi limiti di concentrazione generici e le corrispondenti classificazioni si applicano alle sostanze tossiche specifiche per organi bersaglio nel caso di dosi singole.

3.8.3.4.3. Le miscele sono classificate separatamente secondo che la tossicità risulti da una dose singola, da dosi ripetute o da entrambe.

Tabella 3.8.3

Limiti di concentrazione generici dei componenti classificati come tossici specifici per organi bersaglio che determinano la classificazione nella categoria 1 o 2

Componente classificato come:	Limiti di concentrazione generici che determinano la classificazione della miscela come:	
	Categoria 1	Categoria 2
Categoria 1 Tossico specifica per organi bersaglio	Concentrazione $\geq 10\%$	$1,0\% \leq \text{concentrazione} < 10\%$
Categoria 2 Tossico specifica per organi bersaglio		Concentrazione $\geq 10\%$ [(Nota 1)]

Nota 1:

Se una sostanza tossica specifica per organi bersaglio di categoria 2 è presente come componente della miscela in concentrazione $\geq 1,0\%$, una scheda dei dati di sicurezza è disponibile per tale miscela, su richiesta.

3.8.3.4.4. In presenza di una combinazione di sostanze tossiche che interessano più di un sistema di organi, occorre tener conto attentamente delle interazioni di potenziamento o sinergiche, perché certe sostanze possono essere tossiche per organi bersaglio a una concentrazione inferiore all' 1% se altri componenti della miscela ne potenziano l'effetto tossico.

3.8.3.4.5. Nell'estrapolare la tossicità di una miscela contenente uno o più componenti di categoria 3 occorre procedere con cautela. Un limite di concentrazione generico del 20% è appropriato, ma occorre tenere presente che il limite di concentrazione può essere superiore o inferiore in funzione del componente o dei componenti di categoria 3 e che alcuni effetti, come l'irritazione delle vie respiratorie, possono non manifestarsi al di sotto di una data concentrazione, mentre altri, come gli effetti narcotici, possono manifestarsi anche al di sotto della soglia del 20%. Si farà ricorso al giudizio di esperti.

3.8.4. Comunicazione del pericolo

3.8.4.1. Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 3.8.4.

Tabella 3.8.4

Tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione singola) - Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3
Pittogrammi GHS			
Avvertenza	Pericolo	Attenzione	Attenzione
Indicazione di pericolo	H370: Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti)(indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)	H371: Può provocare danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti)(indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)	H335: Può irritare le vie respiratorie o H336: Può provocare sonnolenza o vertigini
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P260 P264 P270	P260 P264 P270	P261 P271
Consiglio di prudenza - Reazione	P307 + P311 P321	P309 + P311	P304 + P340 P312
Consiglio di prudenza - Conservazione	P405	P405	P403 + P233 P405
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501	P501

3.9. TOSSICITÀ SPECIFICA PER ORGANI BERSAGLIO (ESPOSIZIONE RIPETUTA)

3.9.1. Definizioni e considerazioni generali

3.9.1.1. Per tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione ripetuta) s'intende una tossicità specifica per organi bersaglio risultante da un'esposizione ripetuta a una sostanza o miscela. Sono compresi tutti gli effetti significativi per la salute che possono alterare la funzione, reversibili o irreversibili, immediati e/o ritardati. Sono tuttavia esclusi altri effetti tossici trattati nelle sezioni da 3.1 a 3.8 e nella sezione 3.10.

3.9.1.2. In questa classe sono comprese le sostanze considerate che presentano una tossicità specifica per organi bersaglio in seguito a un'esposizione ripetuta e che, di conseguenza, possono nuocere alla salute delle persone che vi sono esposte.

3.9.1.3. Gli effetti nocivi per la salute sono gli effetti tossici costanti e identificabili nell'uomo oppure, negli animali da laboratorio, alterazioni tossicologiche rilevanti che hanno compromesso la funzione o la morfologia di un tessuto di un organo o hanno fortemente modificato la biochimica o l'ematologia dell'organismo, alterazioni significative dal punto di vista della salute umana.

3.9.1.4. La valutazione tiene conto non soltanto dei cambiamenti significativi subiti da un organo o da un sistema biologico, ma anche delle alterazioni generalizzate di natura meno grave che interessano più organi.

3.9.1.5. La tossicità specifica per organi bersaglio può produrre effetti per tutte le vie rilevanti per l'uomo, ossia essenzialmente per via orale, per via cutanea o per inalazione.

3.9.1.6. Gli effetti tossici non letali osservati a seguito di un'esposizione singola sono classificati come indicato nella sezione 3.8 "Tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione singola)" e sono pertanto esclusi dalla sezione 3.9.

3.9.2. Criteri di classificazione delle sostanze

3.9.2.1. Le sostanze sono classificate come tossiche specifiche per organi bersaglio a seguito di un'esposizione ripetuta in base al giudizio di esperti (cfr. 1.1.1) e alla forza probante di tutti i dati disponibili, utilizzando anche i valori indicativi raccomandati, che tengono conto della durata dell'esposizione e della dose/concentrazione che ha prodotto l'effetto o gli effetti, cfr. punto 3.9.2.9). Le sostanze sono classificate in una delle due categorie secondo la natura e la gravità dell'effetto o degli effetti osservati (Tabella 3.9.1).

Tabella 3.9.1

Categorie di pericolo per la tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione ripetuta)

Categorie	Criteri
Categoria 1	<p>Sostanze che hanno prodotto effetti tossici significativi nell'uomo o che si può presumere, in base a dati ottenuti con sperimentazioni su animali, possano produrre effetti tossici significativi nell'uomo in seguito a un'esposizione ripetuta.</p> <p>Le sostanze sono classificate nella categoria 1 di tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione ripetuta) in base a:</p> <ul style="list-style-type: none">• dati attendibili e di buona qualità provenienti da studi di casi umani o da studi epidemiologici, o• idonee sperimentazioni su animali in cui siano stati osservati effetti tossici significativi e/o gravi di rilievo per la salute umana, risultanti da un'esposizione a concentrazioni generalmente basse. Le dosi e le concentrazioni indicative riportate al punto 3.9.2.9 sono da utilizzare nella valutazione della forza probante dei dati.
Categoria 2	<p>Sostanze che si possono presumere, in base a dati sperimentali relativi ad animali, nocive per la salute umana a seguito di un'esposizione ripetuta.</p> <p>Le sostanze sono classificate nella categoria 2 di tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione ripetuta) sulla base di idonee sperimentazioni su animali in cui siano stati osservati effetti tossici significativi di rilievo per la salute umana, risultanti da un'esposizione a concentrazioni generalmente moderate. Le dosi e le concentrazioni indicative riportate al punto 3.9.2.9 hanno lo scopo di facilitare la classificazione.</p> <p>In casi eccezionali, la classificazione di una sostanza nella categoria 2 può basarsi su dati relativi all'uomo (cfr. punto 3.9.2.6).</p>

Nota:

È opportuno, nella misura del possibile, determinare il principale organo bersaglio della tossicità e classificare di conseguenza la sostanza come sostanza epatotossica, neurotossica, ecc. I dati sono attentamente valutati e, se possibile, sono esclusi gli effetti secondari (una sostanza epatotossica può produrre effetti secondari sul sistema nervoso o sull'apparato gastrointestinale).

- 3.9.2.2. Sono identificate la via o le vie di esposizione per mezzo delle quali la sostanza classificata produce effetti nocivi.
- 3.9.2.3. La classificazione è determinata dal giudizio di esperti (cfr. punto 1.1.1), in base alla forza probante di tutti i dati disponibili, e tiene conto delle indicazioni riportate in appresso.
- 3.9.2.4. La valutazione degli effetti tossici specifici per un organo bersaglio che richiedono una classificazione si basa sulla forza probante di tutti i dati (cfr. punto 1.1.1), compresi quelli relativi a incidenti subiti da esseri umani, studi epidemiologici, sperimentazioni su animali. A tal fine può essere utilizzata la massa considerevole di dati di tossicologia industriale raccolti nel corso degli anni. La valutazione si basa su tutti i dati esistenti, compresi gli studi pubblicati sottoposti a peer review e altri dati accettabili.
- 3.9.2.5. Le informazioni necessarie per valutare la tossicità specifica per organi bersaglio provengono da casi di esposizione ripetuta nell'uomo (per esempio, esposizione nell'ambiente domestico, sul luogo di lavoro o nell'ambiente naturale) o da sperimentazioni condotte su animali. Le sperimentazioni animali su ratti o su topi che di norma forniscono questo genere di informazioni sono effettuate su periodi di 28 giorni, di 90 giorni o sull'intera durata di vita (fino a due anni), che comprendono analisi ematologiche e clinico-chimiche ed esami macroscopici e microscopici dettagliati che permettono di identificare gli effetti tossici sui tessuti/sugli organi bersaglio. Sono inoltre utilizzati, se disponibili, i risultati di studi con dosi ripetute effettuati su altre specie. Altri studi su esposizioni di lunga durata (per esempio, studi di cancerogenicità, neurotossicità o tossicità per la riproduzione) possono fornire dati sulla tossicità specifica per organi bersaglio utili a determinare la classificazione.

3.9.2.6. In casi eccezionali è opportuno, sulla base del giudizio di esperti, classificare nella categoria 2 talune sostanze per le quali esistono dati indicanti una tossicità specifica per organi bersaglio nell'uomo:

- a) se la forza probante dei dati umani non è sufficiente per giustificare la classificazione nella categoria 1; e/o
- b) secondo la natura e la gravità degli effetti.

La dose o la concentrazione a cui sono esposti gli esseri umani non sono prese in considerazione ai fini della classificazione e tutti i dati disponibili provenienti da studi su animali devono concorrere a giustificare una classificazione nella categoria 2. In altri termini, se esistono anche dati provenienti da studi su animali che giustificano una classificazione nella categoria 1, la sostanza è classificata nella categoria 1.

3.9.2.7. *Effetti presi in considerazione ai fini della classificazione di una sostanza per una tossicità specifica per organi bersaglio in seguito a un'esposizione ripetuta*

3.9.2.7.1 La classificazione è giustificata da dati che dimostrano l'esistenza di un nesso tra un'esposizione ripetuta alla sostanza e un effetto tossico costante e identificabile.

3.9.2.7.2 I dati desunti dall'esperienza umana o da incidenti relativi all'uomo sono in genere limitati alle conseguenze nocive per la salute, spesso con incertezze sulle condizioni di esposizione, e non hanno sempre la precisione scientifica che possono offrire sperimentazioni su animali correttamente eseguite.

3.9.2.7.3 Idonee sperimentazioni su animali possono fornire dati più dettagliati, in forma di osservazioni cliniche, dati ematologici, chimica clinica ed esami patologici macroscopici e microscopici, che spesso permettono di rivelare pericoli che, pur non rappresentando una minaccia per la vita, possono provocare danni funzionali. Di conseguenza, la classificazione deve tener conto di tutti i dati disponibili che abbiano una rilevanza per la salute umana, compresi, ma non esclusivamente, i seguenti effetti sull'uomo e/o su animali:

- a) morbidità o morte risultante da esposizione ripetuta o di lunga durata. Un'esposizione ripetuta, anche a dosi/concentrazioni relativamente basse, può determinare la morbidità o la morte per effetto della bioaccumulazione della sostanza o dei suoi metaboliti, e/o per il fatto che l'esposizione ripetuta a una sostanza o ai suoi metaboliti rende impossibile il processo di detossicazione.
- b) alterazioni funzionali significative del sistema nervoso centrale o periferico o di altri apparati, compresi segni di depressione del sistema nervoso centrale ed effetti sulle capacità sensoriali (per esempio, vista, udito, olfatto);
- c) ogni mutamento in senso negativo significativo e costante nei parametri clinici biochimici ed ematologici o dell'analisi delle urine;
- d) danni gravi degli organi riscontrati all'autopsia e/o osservati o confermati successivamente all'esame microscopico;

- e) necrosi multifocale o diffusa, formazione di fibrosi o di granulomi in organi vitali con capacità rigenerativa;
- f) mutamenti morfologici potenzialmente reversibili, ma che rivelano chiaramente una marcata disfunzione di organi (per esempio, una grave steatosi epatica);
- g) segni di un'estesa morte cellulare (comprese una degenerazione cellulare e una diminuzione del numero di cellule) in organi vitali incapaci di rigenerarsi.

3.9.2.8. Effetti non considerati tali da giustificare la classificazione di una sostanza per una tossicità specifica per organi bersaglio in seguito a un'esposizione ripetuta

3.9.2.8.1 È riconosciuto che possono essere osservati effetti che non giustificano la classificazione. Tali effetti sull'uomo e/o su animali comprendono tra l'altro:

- a) osservazioni cliniche o lievi variazioni del peso corporeo e dell'assunzione di cibo o acqua che possono avere una rilevanza tossicologica ma che, di per sé, non indicano una tossicità "significativa";
- b) lievi variazioni nei parametri clinici biochimici, ematologici e dell'analisi delle urine e/o effetti transitori, se la rilevanza tossicologica di tali variazioni o effetti è dubbia o minima;
- c) variazioni di peso degli organi senza segni di disfunzione degli stessi;

- d) risposte di adattamento considerate non rilevanti dal punto di vista tossicologico;
- e) meccanismi di tossicità propri di una specie indotti da una sostanza, di cui sia dimostrato con ragionevole certezza che non hanno rilevanza per la salute umana.

3.9.2.9. *Valori indicativi che possono facilitare la classificazione basati sui risultati di sperimentazioni effettuate su animali*

3.9.2.9.1 Negli studi condotti su animali l'osservazione dei soli effetti, senza tenere conto della durata dell'esposizione sperimentale né della dose/concentrazione, trascura un principio fondamentale della tossicologia, ossia che tutte le sostanze sono potenzialmente tossiche e che la tossicità è determinata dalla dose/concentrazione e dalla durata dell'esposizione. Nella maggior parte degli studi su animali le linee guida per le prove prevedono un limite di dose superiore.

3.9.2.9.2 Per facilitare la decisione di classificare o no una sostanza e la scelta della categoria in cui classificarla (categoria 1 o categoria 2) vengono forniti “valori indicativi” per la dose/concentrazione che produce effetti significativi per la salute. Tali valori indicativi sono proposti principalmente perché tutte le sostanze sono potenzialmente tossiche e occorre stabilire una dose/concentrazione ragionevole oltre la quale è riconosciuta l'esistenza di un certo effetto tossico. Inoltre, gli studi realizzati su animali con dosi ripetute sono concepiti in modo da produrre tossicità alla dose più elevata utilizzata, al fine di ottimizzare l'obiettivo della sperimentazione; la maggior parte degli studi rivela quindi effetti tossici almeno alla dose massima utilizzata. Occorre perciò stabilire non solo quali effetti sono stati prodotti, ma anche a quale dose/concentrazione sono stati prodotti e qual è la loro rilevanza per l'uomo.

3.9.2.9.3 Quando studi condotti su animali permettono di osservare effetti tossici significativi che giustificano una classificazione, dal confronto della durata dell'esposizione sperimentale e della dose/concentrazione alla quale tali effetti tossici sono stati osservati con i valori indicativi proposti si traggono informazioni utili per valutare la necessità di classificare la sostanza (poiché gli effetti tossici sono dovuti sia alla proprietà o alle proprietà pericolose della sostanza, sia alla dose/concentrazione).

3.9.2.9.4 La decisione di classificare o no una sostanza può essere influenzata dal riferimento ai valori indicativi di dose/concentrazione per i quali o al di sotto dei quali è stato osservato un effetto tossico significativo.

3.9.2.9.5I valori indicativi si riferiscono agli effetti osservati in uno studio di tossicità standardizzato su 90 giorni realizzato su ratti. Questi valori possono essere utilizzati come base per estrapolare valori indicativi equivalenti per studi di tossicità di durata maggiore o minore, ricorrendo a un'extrapolazione della dose e della durata di esposizione simile alla regola di Haber per l'inalazione, secondo cui, sostanzialmente, l'effetto della dose è direttamente proporzionale alla concentrazione e alla durata dell'esposizione. La valutazione è effettuata caso per caso; per uno studio su 28 giorni i valori indicativi riportati qui di seguito sono moltiplicati per tre.

3.9.2.9.6Pertanto, la classificazione nella categoria 1 interviene quando in uno studio su 90 giorni con dosi ripetute condotto su animali sono osservati effetti tossici significativi corrispondenti o inferiori ai valori indicativi (C) riportati nella tabella 3.9.2.

Tabella 3.9.2

Valori indicativi per la classificazione nella categoria 1

Via di esposizione	Unità	Valori indicativi (dose/concentrazione)
Orale (ratto)	mg/kg di peso corporeo/giorno	$C \leq 10$
Cutanea (ratto o coniglio)	mg/kg di peso corporeo/giorno	$C \leq 20$
Inalazione di gas (ratto)	ppmV/6h/giorno	$C \leq 50$
Inalazione di vapore (ratto)	mg/litro/6h/giorno	$C \leq 0,2$
Inalazione di polvere/aerosol/fumo (ratto)	mg/litro/6h/giorno	$C \leq 0,02$

3.9.2.9.7. La classificazione nella categoria 2 interviene quando in uno studio su 90 giorni con dosi ripetute condotto su animali sono osservati effetti tossici significativi che si situano negli intervalli di valori indicativi riportati nella tabella 3.9.3.

Tabella 3.9.3

Valori indicativi per la classificazione nella categoria 2

Via di esposizione	Unità	Valori indicativi (dose/concentrazione)
Orale (ratto)	mg/kg di peso corporeo/giorno	$10 < C \leq 100$
Cutanea (ratto o coniglio)	mg/kg di peso corporeo/giorno	$20 < C \leq 200$
Inalazione di gas (ratto)	ppmV/6h/giorno	$50 < C \leq 250$
Inalazione di vapore (ratto)	mg/litro/6h/giorno	$0,2 < C \leq 1,0$
Inalazione di polvere/aerosol/fumo (ratto)	mg/litro/6h/giorno	$0,02 < C \leq 0,2$

3.9.2.9.8I valori figuranti ai punti 3.9.2.9.6 e 3.9.2.9.7 sono soltanto indicativi: sono da utilizzarsi per determinare la forza probante dei dati e per decidere la classificazione. Non vanno quindi considerati strettamente come valori di demarcazione.

3.9.2.9.9. È quindi possibile che in studi su animali con dosi ripetute un profilo di tossicità specifico si manifesti a una dose/concentrazione inferiore al valore indicativo, per esempio < 100 mg/kg di peso corporeo/giorno per via orale, ma che si decida di non classificare la sostanza data la natura dell'effetto (per esempio una nefrotossicità osservata soltanto in ratti maschi di un ceppo particolare, di cui è accertata la sensibilità a tale effetto). Inversamente, è possibile che in studi su animali si osservi un profilo di tossicità specifico a una dose/concentrazione superiore al valore indicativo, per esempio ≥ 100 mg/kg di peso corporeo/giorno per via orale, e che altre fonti (per esempio, altri studi su somministrazioni di lunga durata o esperienze umane) forniscano informazioni supplementari che portino a ritenere che, tenuto conto della forza probante dei dati, sia prudente classificare la sostanza.

3.9.2.10. Altre considerazioni

3.9.2.10.1 Se una sostanza è caratterizzata soltanto in base a dati su animali (come spesso avviene nel caso delle nuove sostanze, ma anche per molte sostanze esistenti), i valori indicativi di dose/concentrazione fanno parte degli elementi di cui tenere conto nella valutazione della forza probante dei dati ai fini della classificazione.

3.9.2.10.2 Se esistono dati sull'uomo ben fondati dimostranti che un effetto tossico specifico per un organo bersaglio può essere attribuito con certezza a un'esposizione ripetuta a una sostanza, tale sostanza è di norma classificata. I dati umani positivi, indipendentemente dalla dose probabile, prevalgono sui dati animali. Pertanto, se una sostanza non è classificata perché non è stata osservata una tossicità specifica per organi bersaglio in corrispondenza o al di sotto del valore indicativo di dose/concentrazione per la sperimentazione su animali, ma in un secondo tempo si rendono disponibili dati relativi a incidenti interessanti l'uomo che dimostrano un effetto tossico specifico per organi bersaglio, la sostanza è classificata.

3.9.2.10.3 Una sostanza per cui non sono stati effettuati test destinati a determinarne la tossicità specifica per organi bersaglio può essere classificata, ove opportuno, in base ai dati desunti da una relazione struttura-attività convalidata e ad un'extrapolazione fondata sul giudizio di esperti da un analogo strutturale già classificato e suffragata da altri importanti fattori, quali la formazione di metaboliti comuni significativi.

3.9.2.10.4 La concentrazione di vapore saturo è considerata, ove opportuno, come elemento aggiuntivo per fornire una protezione specifica per la salute e la sicurezza.

3.9.3. Criteri di classificazione delle miscele

3.9.3.1. Le miscele sono classificate in base agli stessi criteri utilizzati per le sostanze o secondo le indicazioni riportate di seguito. Come le sostanze, le miscele sono classificate in funzione della loro tossicità specifica per organi bersaglio a seguito di un'esposizione ripetuta .

3.9.3.2. *Classificazione quando esistono dati per la miscela in quanto tale*

3.9.3.2.1 Quando esistono sulla miscela dati attendibili e di buona qualità provenienti da esperienze umane o da studi appropriati su animali secondo i criteri applicabili alle sostanze (cfr. punto 1.1.1.4), la miscela può essere classificata in base alla forza probante di tali dati. Nel valutare i dati sulle miscele occorre accertarsi che la dose utilizzata, la durata, l'osservazione o l'analisi non rendano i risultati inconcludenti.

3.9.3.3. *Classificazione quando non esistono dati sulla miscela in quanto tale: principi ponte*

3.9.3.3.1 Se la miscela non è stata sottoposta a prove per determinarne la tossicità specifica per organi bersaglio, ma esistono sui singoli componenti e su miscele simili sottoposte a prove dati sufficienti per caratterizzare adeguatamente i pericoli della miscela, tali dati sono utilizzati secondo i principi ponte di cui al punto 1.1.3.

3.9.3.4. *Classificazione quando esistono dati su tutti i componenti della miscela o su alcuni di essi*

3.9.3.4.1 Se non esistono dati o risultati sperimentali attendibili relativi alla miscela e non è possibile ricorrere ai fini della classificazione ai principi ponte, la classificazione della miscela si basa su quella delle sostanze che la compongono. In tal caso, la miscela è classificata come tossica per uno specifico organo bersaglio a seguito di un'esposizione singola, di un'esposizione ripetuta o di entrambe se almeno uno dei suoi componenti è classificato come tossico per un organo bersaglio di categoria 1 o di categoria 2 ed è presente in concentrazione pari o superiore al limite di concentrazione generico indicato nella tabella 3.9.4 per le categorie 1 e 2.

Tabella 3.9.4

Limiti di concentrazione generici dei componenti di una miscela classificati come tossici specifici per organi bersaglio che determinano la classificazione della miscela

Componente classificato come:	Limiti di concentrazione generici che determinano la classificazione della miscela come:	
	Categoria 1	Categoria 2
Categoria 1 Tossico specifica per organi bersaglio	Concentrazione $\geq 10\%$	$1,0\% \leq \text{concentrazione} < 10\%$
Categoria 2 Tossico specifica per organi bersaglio		Concentrazione $\geq 10\%$ [(Nota 1)]

Nota 1

Se una sostanza tossica specifica per organi bersaglio di categoria 2 è presente come componente della miscela in concentrazione $\geq 1,0\%$, una scheda di dati di sicurezza è disponibile per tale miscela, su richiesta.

3.9.3.4.2 Questi limiti di concentrazione generici e le corrispondenti classificazioni si applicano alle sostanze tossiche specifiche per organi bersaglio nel caso di dosi ripetute.

3.9.3.4.3 Le miscele sono classificate separatamente secondo che la tossicità risulti da una dose singola, da dosi ripetute o da entrambe.

3.9.3.4.4. In presenza di una combinazione di sostanze tossiche che interessano più di un sistema di organi, occorre tener conto attentamente delle interazioni di potenziamento o sinergiche, perché certe sostanze possono essere tossiche per organi bersaglio a una concentrazione inferiore all' 1% se altri componenti della miscela ne potenziano l'effetto tossico.

3.9.4. Comunicazione del pericolo

3.9.4.1. Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 3.9.5.

Tabella 3.9.5

Tossicità specifica per organi bersaglio (esposizione ripetuta) - Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1	Categoria 2
Pittogrammi GHS		
Avvertenza	Pericolo	Attenzione
Indicazione di pericolo	H372: Provoca danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo)	H373: Può provocare danni agli organi (o indicare tutti gli organi interessati, se noti) in caso di esposizione prolungata o ripetuta (indicare la via di esposizione se è accertato che nessun'altra via di esposizione comporta il medesimo pericolo a)
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P260 P264 P270	P260
Consiglio di prudenza - Reazione	P314	P314
Consiglio di prudenza - Conservazione		
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501

3.10. PERICOLO IN CASO DI ASPIRAZIONE

3.10.1. Definizioni e considerazioni generali

3.10.1.1. Questi criteri forniscono uno strumento per la classificazione delle sostanze o miscele che possono presentare un pericolo per l'uomo in caso di aspirazione.

3.10.1.2. Per aspirazione s'intende la penetrazione di una sostanza o di una miscela solida o liquida, direttamente attraverso la cavità orale o nasale, o indirettamente per rigurgitazione, nella trachea e nelle vie respiratorie inferiori.

3.10.1.3. La tossicità per aspirazione può avere effetti acuti gravi, quali polmonite chimica, lesioni polmonari di vario grado e il decesso.

3.10.1.4. La durata dell'aspirazione corrisponde a quella dell'inspirazione, durante la quale il prodotto tossico si colloca all'intersezione delle vie respiratorie e del tratto digestivo superiori, nella regione laringofaringea.

3.10.1.5. L'aspirazione di una sostanza o miscela può anche verificarsi quando la sostanza è rigurgitata dopo essere stata ingerita. Ciò può avere conseguenze per l'etichettatura, soprattutto quando, per una sostanza o miscela che presenta un pericolo di tossicità acuta, può essere opportuna la raccomandazione di provocare il vomito in caso d'ingestione. Se la sostanza o miscela presenta anche un pericolo di tossicità per aspirazione, può essere necessario modificare la raccomandazione di provocare il vomito.

3.10.1.6. Considerazioni particolari

3.10.1.6.1. Secondo la letteratura medica sull'aspirazione di sostanze chimiche, taluni idrocarburi (distillati di petrolio) e taluni idrocarburi clorurati presentano un pericolo per l'uomo in caso di aspirazione.

3.10.1.6.2 I criteri di classificazione fanno riferimento alla viscosità cinematica. La formula seguente consente di convertire la viscosità dinamica in viscosità cinematica:

$$\frac{\text{Dynamic viscosity (mPa}\cdot\text{s)}}{\text{Density (g/cm}^3\text{)}} = \text{Kinematic viscosity (mm}^2\text{/s)}$$

3.10.1.6.3 Classificazione dei prodotti in forma di aerosol e nebbie

Le sostanze o miscele (prodotti) in forma di aerosol o nebbie sono abitualmente commercializzate in contenitori pressurizzati, quali i nebulizzatori o gli spruzzatori a pompa o a pistola. Per classificare questi prodotti occorre stabilire se è possibile che nel cavo orale si formi una massa liquida di prodotto che possa essere successivamente aspirata. Se l'aerosol o la nebbia proveniente da un contenitore pressurizzato è molto fine, non può formarsi una massa liquida. Se invece il prodotto fuoriesce dal recipiente pressurizzato in forma di getto, può formarsi una massa liquida che può essere aspirata. In genere, la nebbia prodotta da spruzzatori a pistola o a pompa è composta da grosse gocce ed è perciò possibile che si formi una massa liquida e che questa sia poi aspirata. Se il meccanismo a pompa è amovibile e il prodotto può essere ingerito, la classificazione della sostanza o della miscela è presa in considerazione.

3.10.2. Criteri di classificazione delle sostanze

Tabella 3.10.1

Categoria di pericolo per la tossicità in caso di aspirazione

Categoria	Criteri
Categoria 1	<p>Sostanze di cui è accertato che presentano pericoli di tossicità per l'uomo in caso di aspirazione o che devono essere considerate tali.</p> <p>Una sostanza è classificata nella categoria 1:</p> <p>(a) se esistono dati attendibili e di qualità basati su sperimentazioni eseguite sull'uomo,</p> <p>o</p> <p>(b) se è un idrocarburo con una viscosità cinematica, misurata a 40°C, non superiore a 20,5 mm²/s.</p>

Nota:

Le sostanze classificate nella categoria 1 includono taluni idrocarburi, essenza di trementina e olio di pino ma non sono limitate ad essi.

3.10.3. Criteri di classificazione delle miscele

3.10.3.1. *Classificazione quando esistono dati sulla miscela in quanto tale*

Una miscela è classificata nella categoria 1 se esistono dati attendibili e di qualità basati su sperimentazioni eseguite sull'uomo.

3.10.3.2. *Classificazione quando non esistono dati sulla miscela in quanto tale: principi ponte*

3.10.3.2.1 Se la miscela non è stata sottoposta a prove per determinarne la tossicità in caso di aspirazione, ma esistono sui singoli componenti della miscela e su miscele simili dati sufficienti per caratterizzare adeguatamente i pericoli della miscela, tali dati sono utilizzati secondo i principi ponte di cui alla sezione 1.1.3. Tuttavia, in caso di applicazione del principio ponte della diluizione, la concentrazione della sostanza tossica o delle sostanze tossiche in caso di aspirazione deve essere pari o superiore al 10%.

3.10.3.3. *Classificazione quando esistono dati per tutti i componenti della miscela o per alcuni di essi*

3.10.3.3.1. *Categoria 1*

3.10.3.3.1.1. Una miscela che contiene complessivamente il 10% o più di una o più sostanze classificate nella categoria 1 e la cui viscosità cinematica, misurata a 40°C, non è superiore a 20,5 mm²/s è classificata nella categoria 1.

3.10.3.3.1.2. Se una miscela si separa in due o più strati distinti, di cui uno contenente il 10% o più di una o più sostanze classificate nella categoria 1 e la cui viscosità cinematica, misurata a 40° C, non è superiore a 20,5 mm²/s, la miscela è classificata nella categoria 1.

3.10.4. *Comunicazione del pericolo*

3.10.4.1. Sull'etichetta delle sostanze o miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 3.10.2.

Tabella 3.10.2

Tossicità in caso di aspirazione - Elementi dell'etichetta

Classificazione	Categoria 1
Pittogramma GHS	
Avvertenza	Pericolo
Indicazione di pericolo	H304: Può essere letale in caso di ingestione e di penetrazione nelle vie respiratorie
Consiglio di prudenza - Prevenzione	
Consiglio di prudenza - Reazione	P301 + P310 P331
Consiglio di prudenza - Conservazione	P405
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501

4. PARTE 4: PERICOLI PER L'AMBIENTE

4.1. PERICOLOSO PER L'AMBIENTE ACQUATICO

4.1.1. Definizioni e considerazioni generali

4.1.1.1. Definizioni

Per tossicità acuta per l'ambiente acquatico s'intende la capacità propria di una sostanza di causare danni a un organismo sottoposto a un'esposizione di breve durata.

Per disponibilità di una sostanza s'intende la misura in cui essa diventa una specie solubile o disaggregata. Nel caso dei metalli, s'intende la misura in cui la porzione ionica di un composto metallico (M°) può disaggregarsi dal resto del composto (molecola).

Per biodisponibilità (o disponibilità biologica) di una sostanza s'intende la misura in cui essa è assorbita da un organismo e si distribuisce in una zona all'interno di tale organismo. Dipende dalle proprietà fisico-chimiche della sostanza, dall'anatomia e dalla fisiologia dell'organismo, dalla farmacocinesi e dalla via di esposizione. La disponibilità non è una precondizione della biodisponibilità.

Per bioaccumulazione s'intende il risultato netto dell'assorbimento, della trasformazione e dell'eliminazione di una sostanza in un organismo attraverso tutte le vie di esposizione (aria, acqua, sedimenti/suolo e cibo).

Per bioconcentrazione s'intende il risultato netto dell'assorbimento, della trasformazione e dell'eliminazione di una sostanza in un organismo in seguito a un'esposizione per via d'acqua.

Per tossicità cronica per l'ambiente acquatico s'intende la proprietà intrinseca di una sostanza di provocare effetti nocivi su organismi acquatici durante esposizioni determinate in relazione al ciclo vitale dell'organismo.

Per degradazione s'intende la decomposizione di molecole organiche in molecole più piccole e, da ultimo, in anidride carbonica, acqua e sali.

4.1.1.2. Elementi fondamentali

4.1.1.2.0 La classe di pericolo "Pericoloso per l'ambiente acquatico" è così differenziata:

- pericolo acuto per l'ambiente acquatico;
- pericolo cronico (a lungo termine) per l'ambiente acquatico.

4.1.1.2.1 Gli elementi fondamentali considerati per la classificazione dei pericoli per l'ambiente acquatico sono i seguenti:

- tossicità acuta per l'ambiente acquatico;
- bioaccumulazione potenziale o attuale;
- degradazione (biotica o abiotica) per le sostanze chimiche organiche;
- tossicità cronica per l'ambiente acquatico.

4.1.1.2.2. I dati sono ottenuti di preferenza per mezzo dei metodi di prova standardizzati di cui all'articolo 8, paragrafo 3. In pratica, anche dati ottenuti con altri metodi di prova standardizzati, tra cui i metodi nazionali, sono utilizzati se sono considerati equivalenti. Se sono disponibili dati validi ottenuti con prove non standard e con metodi diversi da prove, sono presi in considerazione nella classificazione purché siano conformi ai requisiti di cui all'allegato XI, sezione 1 del regolamento (CE) n. 1907/2006. In generale, i dati relativi alla tossicità per le specie d'acqua dolce e per le specie marine sono considerati idonei all'uso ai fini della classificazione a condizione che i metodi di prova utilizzati siano equivalenti. In mancanza di tali dati, la classificazione deve basarsi sui migliori dati disponibili. Cfr. anche la parte 1.

4.1.1.3. Altre considerazioni

4.1.1.3.1. La classificazione delle sostanze e delle miscele in funzione dei pericoli per l'ambiente richiede l'individuazione dei pericoli che esse presentano per l'ambiente acquatico. L'ambiente acquatico è considerato dal punto di vista degli organismi acquatici e da quello dell'ecosistema acquatico di cui essi sono parte. Pertanto, l'individuazione del pericolo si basa sulla tossicità della sostanza o miscela per l'ambiente acquatico, pur con le modifiche eventualmente necessarie per tenere conto di nuove informazioni sulle modalità di degradazione e bioaccumulazione.

4.1.1.3.2 Anche se il sistema di classificazione è applicabile a tutte le sostanze e miscele, è inteso che in casi particolari l'Agenzia fornirà orientamenti.

4.1.2. Criteri di classificazione delle sostanze

- 4.1.2.1. Il sistema di classificazione delle sostanze comprende essenzialmente una categoria di tossicità acuta e tre categorie di tossicità cronica. Le categorie acuta e cronica sono applicate in modo indipendente. I criteri di classificazione di una sostanza nella categoria 1 di tossicità acuta sono definiti sulla base dei soli dati relativi alla tossicità acuta per l'ambiente acquatico (CE50 o CL50). I criteri di classificazione di una sostanza nelle categorie di tossicità cronica combinano due tipi di informazioni: dati sulla tossicità acuta per l'ambiente acquatico e dati sul destino ambientale (degradabilità e bioaccumulazione).
- 4.1.2.2. Il sistema introduce inoltre una classificazione del tipo “rete di sicurezza” (categoria tossicità cronica 4) da utilizzare quando i dati disponibili non permettono una classificazione sulla base dei criteri ufficiali, ma destano comunque una certa preoccupazione (cfr. esempio alla tabella 4.1.0).
- 4.1.2.3. Il sistema di classificazione riconosce che il pericolo intrinseco principale per gli organismi acquatici è rappresentato dalla tossicità acuta e dalla tossicità cronica di una sostanza. Per entrambe le proprietà sono definite categorie di pericolo distinte, che corrispondono a gradi diversi del pericolo individuato. I valori di tossicità più bassi servono solitamente a definire la categoria o le categorie di pericolo appropriate. In talune circostanze è opportuno basarsi sulla forza probante dei dati.
- 4.1.2.4. Il pericolo principale di una sostanza “pericolosa per l’ambiente acquatico” è la tossicità cronica, benché sia considerata pericolosa anche la tossicità acuta a livelli $C(E)L50 \leq 1 \text{ mg/l}$. Per classificare una sostanza in una categoria di pericolo di tossicità cronica (a lungo termine) si considerano le sue proprietà intrinseche consistenti nell’assenza di rapida degradabilità e/o nella sua capacità di bioconcentrazione in associazione alla tossicità acuta.

4.1.2.5. Le sostanze con tossicità acuta nettamente inferiore a 1 mg/l contribuiscono, come componenti di una miscela, alla sua tossicità anche a basse concentrazioni; di norma, a queste sostanze è attribuito un peso maggiore quando si applica il metodo della somma delle classificazioni (cfr. la nota 1 della tabella 4.1.0 e il punto 4.1.3.5.5).

4.1.2.6. I criteri per la classificazione e la categorizzazione delle sostanze come “pericolose per l'ambiente acquatico” sono sintetizzati nella tabella 4.1.0.

Tabella 4.1.0

Categorie per la classificazione delle sostanze come pericolose per l'ambiente acquatico

Pericolo acuto (a breve termine) per l'ambiente acquatico	
Tossicità acuta 1, categoria 1	(nota 1)
CL ₅₀ a 96 ore (per i pesci)	≤1 mg/l e/o
CE ₅₀ a 48 ore (per i crostacei)	≤1 mg/l e/o
CrE ₅₀ a 72 o 96 ore	≤1 mg/l. (nota 2)
(per le alghe e altre piante acquatiche)	
Pericolo cronico (a lungo termine) per l'ambiente acquatico	
Tossicità cronica, categoria 1	(nota 1)
CL ₅₀ a 96 ore (per i pesci)	≤ 1 mg/l e/o
CE ₅₀ a 48 ore (per i crostacei)	≤ 1 mg/l e/o
CrE ₅₀ a 72 o 96 ore	≤ 1 mg/l (nota 2)
(per le alghe e altre piante acquatiche)	
e la sostanza non è rapidamente degradabile e/o il fattore di bioconcentrazione determinato per via sperimentale ≥ 500 (o, se assente, il log K _{ow} ≥ 4).	

Tossicità cronica, categoria 2

CL₅₀ a 96 ore (per i pesci) da >1 a ≤10 mg/l e/o

CE₅₀ a 48 ore (per i crostacei) da >1 a ≤10 mg/l e/o

CrE₅₀ a 72 o 96 ore da >1 a ≤10 mg/l e/o (nota 2)
(per le alghe e altre piante acquatiche)

e la sostanza non è rapidamente degradabile e/o il fattore di bioconcentrazione determinato per via sperimentale ≥ 500 (o, se assente, il $\log K_{ow} \geq 4$), a meno che i valori NOEC per la tossicità cronica non siano > 1 mg/l.

Tossicità cronica, categoria 3

CL₅₀ a 96 ore (per i pesci) da >10 a ≤100 mg/l e/o

CE₅₀ a 48 ore (per i crostacei) da >10 a ≤100 mg/l e/o

CrE₅₀ a 72 o 96 ore da >10 a ≤100 mg/l (nota 2)
(per le alghe e altre piante acquatiche)

e la sostanza non è rapidamente degradabile e/o il fattore di bioconcentrazione determinato per via sperimentale ≥ 500 (o, se assente, il $\log K_{ow} \geq 4$), a meno che i valori NOEC per la tossicità cronica non siano > 1 mg/l.

Classificazione “rete di sicurezza”

Tossicità cronica, categoria 4

Casi per i quali i dati non consentono la classificazione in base ai criteri di cui sopra (tabelle 4.1.1 e 4.1.2), ma sussistono comunque motivi di preoccupazione. Per esempio: le sostanze scarsamente solubili per le quali non si registra tossicità acuta fino alle concentrazioni corrispondenti alla solubilità in acqua (nota 3), che non sono rapidamente degradabili e possiedono un fattore di bioconcentrazione determinato in via sperimentale ≥ 500 (o, se assente, un $\log K_{ow}$ 4), indicante un potenziale di bioaccumulazione, sono classificate in questa categoria, a meno che altri dati scientifici, ad esempio valori di NOEC di tossicità cronica $>$ solubilità in acqua o > 1 mg/l, o dati dimostranti una rapida degradazione nell'ambiente, indichino che la classificazione non è necessaria.

Nota 1

Quando sostanze sono classificate nella categoria 1 di tossicità acuta e/o nella categoria 1 di tossicità cronica è necessario indicare anche un fattore moltiplicatore appropriato (v. tabella 4.1.3).

Nota 2

La classificazione si basa sulla CrE50 [= CE50 (tasso di crescita)]. Quando la base della CE50 non è specificata o non è registrato alcuna CrE50, la classificazione si basa sul valore CE50 minimo disponibile.

Nota 3

“Nessuna tossicità acuta” significa che la/le C(E)L50s è/sono superiore/i alla solubilità in acqua. Questo vale anche per le sostanze scarsamente solubili (solubilità in acqua < 1 mg/l), per le quali esistono dati indicanti che il test di tossicità acuta non fornisce la misura reale della tossicità intrinseca.

4.1.2.7. Tossicità per l'ambiente acquatico

4.1.2.7.1 La tossicità acuta per l'ambiente acquatico è di norma determinata sulla base di una CL50 a 96 ore per i pesci, una CE50 a 48 ore per i crostacei e/o una CE50 a 72 o 96 ore per una specie algale. Queste specie coprono una gamma di livelli trofici e taxa e sono considerate rappresentative di tutti gli organismi acquatici. Se il metodo di prova è adatto, sono presi in considerazione anche dati relativi ad altre specie (per esempio, *Lemna* spp.). I test di inibizione della crescita delle piante acquatiche sono di norma considerati come test cronici, ma le CE50 sono considerate come valori di tossicità acuta ai fini della classificazione (v. nota 2).

4.1.2.7.2 Per determinare la tossicità cronica per l'ambiente acquatico ai fini della classificazione, sono accettati dati ottenuti secondo i metodi di prova standardizzati di cui all'articolo 8, paragrafo 3, nonché i risultati ottenuti con altri metodi di prova convalidati e accettati a livello internazionale. Sono utilizzati i valori Noec o altre C(E)Lx equivalenti (per esempio, CE10).

4.1.2.8. Bioaccumulazione

4.1.2.8.1 La bioaccumulazione di sostanze negli organismi acquatici può provocare effetti tossici a lungo termine, anche quando la concentrazione effettiva in acqua è bassa. Per le sostanze organiche il potenziale di bioaccumulazione è di norma determinato in base al coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua, in genere espresso in forma di log Kow. Il rapporto tra il log Kow di una sostanza organica e la sua bioconcentrazione, misurata dal fattore di bioconcentrazione (BCF) nei pesci, è ampiamente confermato dalla letteratura scientifica. Per identificare soltanto le sostanze con un effettivo potenziale di bioconcentrazione, si applica un valore soglia di log Kow ≥ 4 . Anche se questo permette di determinare un potenziale di bioaccumulazione, un BCF determinato in via sperimentale fornisce una misura più precisa ed è da utilizzare quando è possibile. Un BCF nei pesci ≥ 500 è indicativo del potenziale di bioconcentrazione ai fini della classificazione.

4.1.2.9. Degradabilità rapida delle sostanze organiche

4.1.2.9.1. Le sostanze che si degradano rapidamente possono essere eliminatee dall'ambiente in tempi brevi. Tali sostanze possono produrre effetti, in particolare in caso di fuoriuscita o di incidente, ma localizzati e di breve durata. Le sostanze che non si degradano rapidamente possono esercitare nell'ambiente acquatico un'azione tossica su un'ampia scala spaziale e temporale.

4.1.2.9.2 Un modo per dimostrare la degradazione rapida consiste nell'applicare i test di screening della biodegradazione, destinati a determinare se una sostanza organica è “facilmente biodegradabile”. Se tali dati non sono disponibili, un rapporto BOD (5 giorni)/COD > 0,5 è considerato un indice di degradazione rapida. Perciò, una sostanza che supera questo test di screening è considerata una sostanza che probabilmente si degrada “rapidamente” nell’ambiente acquatico e ha quindi poche probabilità di persistervi. Tuttavia, un risultato negativo nel test di screening non significa necessariamente che la sostanza non si degraderà rapidamente nell’ambiente. Possono quindi essere prese in considerazione anche altre prove di degradazione rapida nell’ambiente, che sono particolarmente importanti quando le sostanze inibiscono l’attività microbica alle concentrazioni utilizzate nelle prove standardizzate. Di conseguenza, è introdotto un ulteriore criterio di classificazione che consente di utilizzare dati che dimostrano che la sostanza ha subito effettivamente una degradazione biotica o abiotica nell’ambiente acquatico superiore al 70% entro 28 giorni. Pertanto, se la degradazione è dimostrata in condizioni che rispecchiano quelle dell’ambiente reale, la sostanza risponde al criterio della “degradabilità rapida”.

4.1.2.9.3 I numerosi dati disponibili sotto forma di emivita di degradazione possono essere utilizzati per definire la degradazione rapida, purché sia ottenuta la degradazione ultima della sostanza (ossia la completa mineralizzazione). In genere la biodegradazione primaria non è sufficiente per valutare la degradabilità rapida, a meno che si possa dimostrare che i prodotti della degradazione non corrispondono ai criteri di classificazione delle sostanze come pericolose per l’ambiente acquatico.

4.1.2.9.4 I criteri utilizzati riflettono il fatto che la degradazione nell’ambiente può essere biotica o abiotica. L’idrolisi può essere presa in considerazione se i prodotti dell’idrolisi non corrispondono ai criteri di classificazione delle sostanze come pericolose per l’ambiente acquatico.

4.1.2.9.5 Le sostanze sono considerate rapidamente degradabili se si danno le seguenti condizioni:

- a) negli studi di biodegradazione a 28 giorni sono raggiunti almeno i seguenti livelli di degradazione:
 - i) nelle prove basate sul carbonio organico disciolto: 70%
 - ii) nelle prove basate sull'impovertimento dell'ossigeno o sulla formazione di anidride carbonica: 60% del massimo teorico.

Questi livelli di biodegradazione devono essere raggiunti entro 10 giorni dall'inizio della degradazione, considerato come il momento in cui il 10% della sostanza è stato degradato, oppure

- b) nei casi in cui sono disponibili solo dati relativi alla BOD e alla COD, il rapporto BOD/COD è $\geq 0,5$, oppure
- c) esistono altri dati scientifici che dimostrino che la sostanza può essere degradata nell'ambiente acquatico (per via biotica e/o abiotica) in misura superiore al 70% entro 28 giorni.

4.1.2.10. Composti inorganici e metalli

4.1.2.10.1 Per i composti inorganici e i metalli, il concetto di degradabilità applicato ai composti organici ha un significato limitato o nullo. Tali sostanze possono subire per effetto di normali processi ambientali una trasformazione che aumenta o diminuisce la biodisponibilità delle specie tossiche. Anche i dati relativi alla bioaccumulazione devono essere trattati con cautela¹.

4.1.2.10.2 I composti inorganici e i metalli scarsamente solubili possono presentare una tossicità acuta o cronica per l'ambiente acquatico, secondo la tossicità intrinseca della specie inorganica biodisponibile, la quantità della specie che può entrare in soluzione e la velocità con cui il fenomeno si produce.

4.1.3. Criteri di classificazione delle miscele

4.1.3.1. Il sistema di classificazione delle miscele comprende tutte le categorie di classificazione utilizzate per le sostanze: la categoria 1 di tossicità acuta e le categorie da 1 a 4 di tossicità cronica. Per utilizzare tutti i dati disponibili ai fini della classificazione dei pericoli della miscela per l'ambiente acquatico si applica, se del caso, la seguente definizione:

¹ L'Agenzia fornirà orientamenti specifici su come i dati relativi a queste sostanze possono essere utilizzati per soddisfare i criteri di classificazione.

I "componenti rilevanti" di una miscela sono quelli che sono classificati nella categoria 1 di tossicità acuta o cronica e sono presenti in concentrazione dello 0,1% o più (in p/p), e quelli che sono classificati nelle categorie 2, 3 o 4 di tossicità cronica e sono presenti in concentrazione dell'1% o più (in p/p), a meno che si possa supporre (come nel caso dei componenti altamente tossici, cfr. 4.1.3.5.5.5) che un componente presente in concentrazione inferiore sia ancora rilevante per la classificazione della miscela come pericolosa per l'ambiente acquatico. In generale, per le sostanze classificate nella categoria 1 di tossicità acuta o nella categoria 1 di tossicità cronica si prende in considerazione la concentrazione di $(0,1/M)\%$. (Per chiarimenti sul fattore M, cfr. punto 4.1.3.5.5.5).

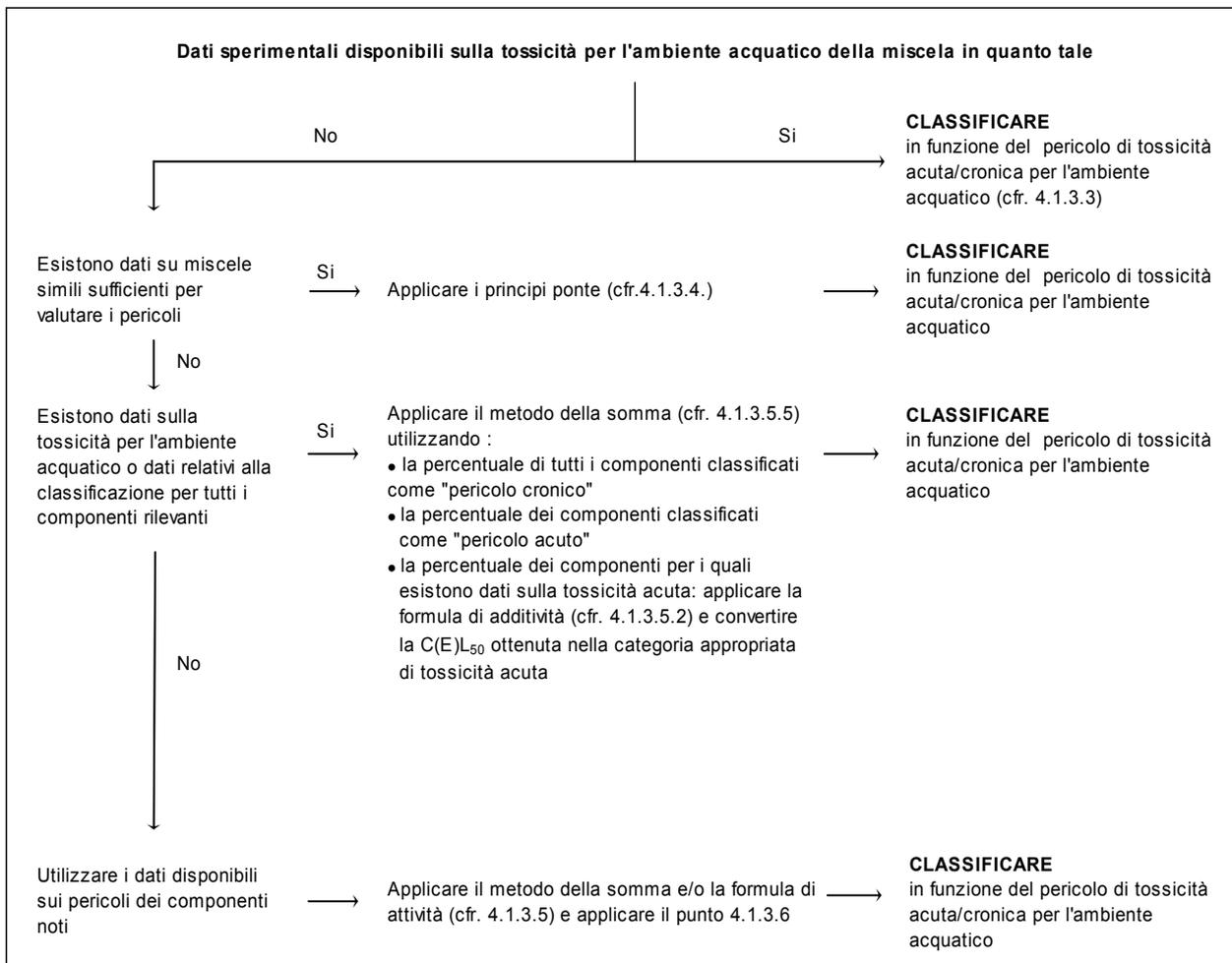
4.1.3.2. Per classificare una miscela in relazione al pericolo di tossicità per l'ambiente acquatico si procede per tappe successive, in funzione delle informazioni disponibili per la miscela stessa e per i suoi componenti. La procedura da seguire è descritta dal diagramma della figura 4.1.2.

La procedura di classificazione per tappe comprende:

- una classificazione in base alle miscele sottoposte a prove;
- una classificazione in base a principi ponte;
- il ricorso alla "somma dei componenti classificati" e/o a una "formula di additività".

Figura 4.1.2

Procedura di classificazione per tappe successive delle miscele in base al pericolo di tossicità acuta e cronica (a lungo termine) per l'ambiente acquatico



4.1.3.3. *Classificazione quando esistono dati per la miscela in quanto tale*

4.1.3.3.1 Se una miscela in quanto tale è stata sottoposta a prove per determinarne la tossicità per l'ambiente acquatico, è classificata secondo i criteri stabiliti per le sostanze, ma soltanto per il pericolo di tossicità acuta. La classificazione si basa di norma sui dati relativi a pesci, crostacei e alghe/piante. Non è possibile classificare le miscele in quanto tali utilizzando i dati sulla CL50 o sulla CE50 nelle categorie di tossicità cronica, perché sono necessari dati sulla tossicità e sul destino ambientale e non esistono dati sulla degradabilità e sulla bioaccumulazione per le miscele in quanto tali. Non è possibile applicare i criteri per la classificazione nelle categorie della tossicità cronica, perché i dati ottenuti con i test di degradabilità e di bioaccumulazione delle miscele non possono essere interpretati; sono significativi soltanto per le singole sostanze.

4.1.3.3.2 Se esistono dati sperimentali sulla tossicità acuta (CL50 o CE50) per la miscela in quanto tale, tali dati e le informazioni relative alla classificazione dei componenti nelle categorie di pericolo di tossicità acuta (a lungo termine) sono utilizzati come indicato di seguito per completare la classificazione delle miscele sottoposte a test. Se sono disponibili, sono utilizzati anche i dati sulla tossicità cronica (Noec).

- a) C(E)L50 (CL50 o CE50) della miscela sottoposta a test ≤ 100 mg/l e Noec della miscela sottoposta a test ≤ 1 mg/l o ignota:
- classificare la miscela nella categoria 1 di tossicità acuta (CL50 o CE50 della miscela sottoposta a test ≤ 1 mg/l) o non necessario classificare la miscela per la tossicità acuta (CL50 o CE50 della miscela sottoposta a test > 1 mg/l).

- applicare il metodo della sommatoria (cfr. punto 4.1.3.5.5) per la classificazione della miscela per la tossicità cronica (categorie 1, 2, 3, 4 o classificazione non necessaria).
- b) C(E)L50 della miscela sottoposta a test ≤ 100 mg/l e la (o le) Noec della miscela sottoposta a test > 1 mg/l:
- non è necessario classificare la miscela per la tossicità acuta
 - applicare il metodo della sommatoria (cfr. punto 4.1.3.5.5) per la classificazione nella categoria 1 di tossicità cronica. Se la miscela non è classificata in tale categoria, non è necessario classificarla per la tossicità cronica.
- c) C(E)L50 della miscela sottoposta a test > 100 mg/l o superiore alla solubilità in acqua, e Noec della miscela sottoposta a test ≤ 1 mg/l o ignota:
- non è necessario classificare la miscela per la tossicità acuta
 - applicare il metodo della sommatoria (cfr. punto 4.1.3.5.5) per la classificazione della miscela in quanto presenta un pericolo di tossicità cronica (categoria 4 o classificazione non necessaria).
- (d) C(E)L50 della miscela sottoposta a test > 100 mg/l o superiore alla solubilità in acqua, e Noec della miscela sottoposta a test > 1 mg/l:
- non è necessario classificare la miscela per la tossicità acuta o cronica (a lungo termine).

4.1.3.4. *Classificazione quando non esistono dati sulla miscela in quanto tale. Principi ponte.*

4.1.3.4.1 Se la miscela non è stata sottoposta a prove per determinarne il pericolo di tossicità per l'ambiente acquatico, ma esistono dati relativi ai singoli componenti e a miscele simili sottoposte a test sufficienti per caratterizzare adeguatamente i pericoli della miscela, tali dati sono utilizzati secondo i principi ponte di cui alla sezione 1.1.3. Per l'applicazione del principio ponte relativo alla diluizione, si vedano i punti 4.1.3.4.2 e 4.1.3.4.3.

4.1.3.4.2 Diluizione: se una miscela è formata per diluizione di un'altra miscela o sostanza classificata come pericolosa per l'ambiente acquatico con un diluente classificato in una categoria di pericolo per l'ambiente acquatico equivalente o inferiore a quella del componente originario meno tossico e che non dovrebbe influire sulla tossicità per l'ambiente acquatico degli altri componenti, la miscela può essere classificata come equivalente alla miscela o alla sostanza originaria.

4.1.3.4.3 Se una miscela è formata per diluizione di un'altra miscela o sostanza classificata o di una sostanza con acqua o altra materia totalmente atossica la tossicità della miscela può essere calcolata in base alla miscela o sostanza originaria.

4.1.3.5. *Classificazione quando esistono dati su tutti i componenti della miscela o su alcuni di essi*

4.1.3.5.1 La classificazione di una miscela si basa sulla sommatoria delle classificazioni dei suoi componenti. La percentuale dei componenti classificati che presentano un pericolo di "tossicità acuta" o "tossicità cronica" è direttamente introdotta nel metodo della sommatoria. Precisazioni su tale metodo sono fornite al punto 4.1.3.5.5.

4.1.3.5.2 Se una miscela è costituita da componenti non (ancora) classificati (nella categoria 1 di tossicità acuta e/o nelle categorie 1, 2, 3 o 4 di tossicità cronica), per tali componenti si tiene conto di appropriati dati, se disponibili. Se si dispone di dati adeguati sulla tossicità di più di un componente della miscela, la tossicità complessiva di tali componenti è calcolata in base alla formula di additività seguente e la tossicità calcolata è utilizzata per classificare quella frazione di miscela in una categoria di tossicità acuta, che è successivamente impiegata per applicare il metodo della sommatoria.

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

dove:

C_i = concentrazione del componente i (percentuale in peso)

$C(E)L50_i$ = (mg/l) CL50 o CE50 per il componente i

η = numero di componenti

$C(E)L50_m$ = $C(E)L50$ della frazione di miscela costituita da componenti per i quali esistono dati sperimentali.

4.1.3.5.3 Se la formula di additività è applicata a una parte della miscela, è preferibile calcolare la tossicità di questa parte della miscela utilizzando per ciascuna sostanza valori di tossicità che si riferiscono allo stesso gruppo tassonomico (pesci, Daphnia, alghe o equivalente) e quindi utilizzare la tossicità più elevata (valore più basso) ottenuta (ossia utilizzare il più sensibile dei tre gruppi tassonomici). Tuttavia, se i dati sulla tossicità di ciascun componente non si riferiscono allo stesso gruppo tassonomico, il valore di tossicità di ciascun componente è selezionato nello stesso modo in cui sono selezionati i valori di tossicità per la classificazione delle sostanze, ossia è utilizzata la tossicità più elevata (dell'organismo sperimentale più sensibile). La tossicità acuta calcolata è quindi utilizzata per valutare se classificare questa parte della miscela nella categoria 1 di tossicità acuta in base agli stessi criteri descritti per le sostanze.

4.1.3.5.4 Se una miscela è classificata in più modi, il metodo utilizzato è quello che produce il risultato più prudente.

4.1.3.5.5 *Metodo della somma*

4.1.3.5.5.1 *Principi*

4.1.3.5.5.1.1 Nel caso della categoria 1 di tossicità acuta e delle categorie da 1 a 3 di tossicità cronica, i criteri di tossicità soggiacenti differiscono di un fattore 10 da una categoria all'altra. Le sostanze classificate in una fascia di tossicità elevata contribuiscono quindi alla classificazione di una miscela in una fascia di tossicità inferiore. Il calcolo di queste categorie di classificazione deve pertanto tener conto del contributo di tutte le sostanze classificate nella categoria 1 di tossicità acuta e nelle categorie da 1 a 3 di tossicità cronica.

4.1.3.5.5.1.2 Se una miscela contiene componenti classificati nella categoria 1 di tossicità acuta o nella categoria 1 di tossicità cronica, occorre tener conto del fatto che tali componenti, quando la loro tossicità acuta è inferiore a 1 mg/l, contribuiscono alla tossicità della miscela anche se sono presenti in basse concentrazioni. I componenti attivi presenti nei pesticidi sono spesso molto tossici per l'ambiente acquatico, come pure altre sostanze, come i composti organometallici. In queste condizioni l'applicazione dei normali limiti di concentrazione generici dà luogo a una "sottoclassificazione" della miscela. È quindi necessario applicare fattori moltiplicatori per tener conto dei componenti altamente tossici, come indicato al punto 4.1.3.5.5.5.

4.1.3.5.5.2 *Procedura di classificazione*

4.1.3.5.5.2.1 In generale, una classificazione più severa di una miscela prevale su una classificazione meno severa, per esempio la classificazione di una miscela nella categoria 1 di tossicità cronica prevale sulla classificazione nella categoria 2 di tossicità cronica. Di conseguenza, in questo esempio, la procedura di classificazione è già completata se la miscela è stata classificata nella categoria 1 di tossicità cronica. Poiché non esiste una classificazione più severa della categoria 1 di tossicità cronica, non è necessario procedere oltre nella classificazione.

4.1.3.5.5.3 *Classificazione nella categoria 1 di tossicità acuta*

4.1.3.5.5.3.1 Si considerano in primo luogo tutti i componenti classificati nella categoria 1 di tossicità acuta. Se la somma di tali componenti è superiore al 25%, la miscela è classificata nella categoria 1 di tossicità acuta.

4.1.3.5.5.3.2 La classificazione delle miscele in funzione del pericolo di tossicità acuta in base alla somma dei componenti classificati è sintetizzata nella tabella 4.1.1.

Tabella 4.1.1

**Classificazione di una miscela in funzione del pericolo di tossicità acuta,
per somma dei componenti classificati**

Somma dei componenti classificati come:	Miscela classificata come:
Tossicità acuta, categoria 1 x Ma 25%	Tossicità acuta 1, categoria 1

^a Per chiarimenti sul fattore M, cfr. punto 4.1.3.5.5.5.

4.1.3.5.5.4 Classificazione nelle categorie 1, 2, 3 e 4 di tossicità cronica

4.1.3.5.5.4.1 Si considerano in primo luogo tutti i componenti classificati nella categoria 1 di tossicità cronica. Se la somma di tali componenti moltiplicata per i corrispondenti fattori M è pari o superiore al 25%, la miscela è classificata nella categoria 1 di tossicità cronica. Se il calcolo dà luogo a una classificazione della miscela nella categoria 1 di tossicità cronica, la procedura di classificazione è terminata.

4.1.3.5.5.4.2 Se la miscela non è classificata nella categoria 1 di tossicità cronica, si considera se sia da classificare nella categoria 2 di tossicità cronica. Una miscela è classificata nella categoria 2 di tossicità cronica se la somma di tutti i componenti classificati nella categoria 1 di tossicità cronica moltiplicata per dieci, moltiplicata per i corrispondenti fattori M e addizionata alla somma di tutti i componenti classificati nella categoria 2 di tossicità cronica è pari o superiore al 25%. Se il calcolo dà luogo a una classificazione della miscela nella categoria 2 di tossicità cronica, la procedura di classificazione è terminata.

4.1.3.5.5.4.3 Se la miscela non è classificata nelle categorie 1 o 2 di tossicità cronica, si considera se sia da classificare nella categoria 3 di tossicità cronica. Una miscela è classificata nella categoria 3 di tossicità cronica se la somma di tutti i componenti classificati nella categoria 1 di tossicità cronica moltiplicata per 100 e moltiplicata per i corrispondenti fattori M, addizionata alla somma di tutti i componenti classificati nella categoria 2 di tossicità cronica moltiplicata per 10 e alla somma di tutti i componenti classificati nella categoria 3 di tossicità cronica è pari o superiore al 25%.

4.1.3.5.5.4.4 Se la miscela non è classificata nelle categorie 1, 2 o 3 di tossicità cronica, si considera se sia da classificare nella categoria 4 di tossicità cronica. Una miscela è classificata nella categoria 4 di tossicità cronica se la somma delle percentuali dei componenti classificati nelle categorie 1, 2, 3 e 4 di tossicità cronica è pari o superiore al 25%.

4.1.3.5.5.4.5 La classificazione delle miscele in funzione del pericolo di tossicità cronica (a lungo termine) in base alla somma dei componenti classificati è sintetizzata nella tabella 4.1.2.

Tabella 4.1.2

Classificazione di una miscela in funzione del pericolo di tossicità cronica a lungo termine, per somma dei componenti classificati

Somma dei componenti classificati come:	Miscela classificata come:
Tossicità cronica, categoria 1 x M ^a ≥ 25%	Tossicità cronica, categoria 1
(M x 10 x tossicità cronica, categoria 1) + tossicità cronica, categoria 2 ≥ 25%	Tossicità cronica, categoria 2
(M x 100 x tossicità cronica, categoria 1) + (10 x tossicità cronica, categoria 2) + tossicità cronica, categoria 3 ≥ 25%	Tossicità cronica, categoria 3
Tossicità cronica, categoria 1 + tossicità cronica, categoria 2 + tossicità cronica, categoria 3 + tossicità cronica, categoria 4 ≥ 25%	Tossicità cronica, categoria 4

^a Per chiarimenti sul fattore M, v. punto 4.1.3.5.5.5.

4.1.3.5.5.5 *Miscela con componenti altamente tossici*

4.1.3.5.5.5. I componenti classificati nella categoria 1 di tossicità acuta e nella categoria 1 di tossicità cronica con valori di tossicità inferiori a 1 mg/l contribuiscono alla tossicità della miscela anche a basse concentrazioni; pertanto, a tali componenti va attribuito di norma un peso maggiore quando si applica il metodo della sommatoria delle classificazioni. Quando una miscela contiene componenti classificati nella categoria 1 di tossicità acuta o cronica, si applica:

- o la procedura per tappe successive di cui ai punti 4.1.3.5.5.3 e 4.1.3.5.5.4 utilizzando una somma ponderata ottenuta moltiplicando per un determinato fattore le concentrazioni dei componenti della categoria 1 di tossicità acuta e della categoria 1 di tossicità cronica, anziché sommare semplicemente le percentuali. Ciò significa che la concentrazione dei componenti classificati nella categoria 1 di tossicità acuta nella colonna a sinistra della tabella 4.1.1 e la concentrazione dei componenti classificati nella categoria 1 di tossicità cronica nella colonna a sinistra della tabella 4.1.2 sono moltiplicate per il fattore appropriato. I fattori moltiplicatori da applicare a questi componenti sono definiti in base al valore di tossicità, come indicato nella tabella 4.1.3. Pertanto, per classificare una miscela contenente componenti classificati nella categoria 1 di tossicità acuta/cronica è necessario conoscere il valore del fattore M per poter applicare il metodo della sommatoria;
- o la formula di additività (cfr. punto 4.1.3.5.2) purché si disponga di dati sulla tossicità di tutti i componenti altamente tossici della miscela e se esistono prove convincenti del fatto che tutti gli altri componenti, compresi quelli per i quali non si dispone di dati specifici sulla tossicità acuta, sono di tossicità bassa o nulla e non contribuiscono in misura significativa alla pericolosità della miscela per l'ambiente.

Tabella 4.1.3**Fattori moltiplicatori per i componenti altamente tossici delle miscele**

Valore della $C(E)L_{50}$	Fattore moltiplicatore (M)
$0.1 < L(E)C_{50} \leq 1$	1
$0.01 < L(E)C_{50} \leq 0,1$	10
$0.001 < L(E)C_{50} \leq 0,01$	100
$0.0001 < L(E)C_{50} \leq 0,001$	1000
$0.00001 < L(E)C_{50} \leq 0,0001$	10000
(segue per intervalli corrispondenti a un fattore 10)	

4.1.3.6. *Classificazione delle miscele per i cui componenti non si dispone di informazioni utili*

4.1.3.6.1 e non si dispone di informazioni utili sulla tossicità acuta e/o cronica (a lungo termine) per l'ambiente acquatico di uno o più componenti rilevanti, la miscela non può essere classificata in modo definitivo in una o più categorie di pericolo. In tal caso la miscela è classificata soltanto in base ai componenti noti e nell'SDS è specificato che "la miscela contiene il x% di componenti di cui è ignota la tossicità per l'ambiente acquatico".

4.1.4. Comunicazione del pericolo

4.1.4.1 Sull'etichetta delle sostanze e delle miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 4.1.4.

Tabella 4.1.4

Pericoloso per l'ambiente acquatico – Elementi dell'etichetta

TOSSICITÀ ACUTA	
	Categoria 1
Pittogramma GHS	
Avvertenza	Attenzione
Indicazione di pericolo	H400: Altamente tossico per gli organismi acquatici
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P273
Consiglio di prudenza - Reazione	P391
Consiglio di prudenza - Conservazione	
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501

TOSSICITÀ CRONICA				
	Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Categoria 4
Pittogrammi GHS			Nessun pittogramma	Nessun pittogramma
Avvertenza	Attenzione	Nessuna avvertenza	Nessuna avvertenza	Nessuna avvertenza
Indicazione di pericolo	H410: Molto tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata	H411: Tossico per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata	H412: Nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata	H413: Può essere nocivo per gli organismi acquatici con effetti di lunga durata
Consiglio di prudenza - Prevenzione	P273	P273	P273	P273
Consiglio di prudenza - Reazione	P391	P391		
Consiglio di prudenza - Conservazione				
Consiglio di prudenza - Smaltimento	P501	P501	P501	P501

5. PARTE 5: CLASSE DI PERICOLO SUPPLEMENTARE PER L'UNIONE EUROPEA

5.1. PERICOLOSO PER LO STRATO DI OZONO

5.1.1. Definizioni e considerazioni generali

5.1.1.1. Per sostanza pericolosa per lo strato di ozono s'intende una sostanza che, in base ai dati disponibili relativi alle sue proprietà e al suo destino e comportamento ambientali previsti o osservati, può presentare un pericolo per la struttura e/o il funzionamento dello strato di ozono della stratosfera. Rientrano in questa definizione le sostanze elencate nell'allegato I del regolamento (CE) n. 2037/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 29 giugno 2000, sulle sostanze che riducono lo strato di ozono¹ || e successive modifiche.

5.1.2. Criteri di classificazione delle sostanze

5.1.2.1. Una sostanza è classificata come pericolosa per lo strato di ozono se i dati disponibili relativi alle sue proprietà e al suo destino e comportamento ambientali previsti o osservati indicano che essa può presentare un pericolo per la struttura e/o per il funzionamento dello strato di ozono della stratosfera.

5.1.3. Criteri di classificazione delle miscele

5.1.3.1. Le miscele sono classificate come pericolose per lo strato di ozono in base alla concentrazione individuale della sostanza o delle sostanze in esse contenute che sono classificate come pericolose per lo strato di ozono, secondo la tabella 5.1.

¹ GU L 244 del 29.9.2000, pag. 1.

Tabella 5.1

Limiti di concentrazione generici per le sostanze (di una miscela) classificate come pericolose per lo strato di ozono, che determinano la classificazione della miscela come pericolosa per lo strato di ozono

Classificazione della sostanza	Classificazione della miscela
Pericoloso per lo strato di ozono	$C \geq 0.1\%$

5.1.4. Comunicazione del pericolo

5.1.4.1. Sull'etichetta delle sostanze e delle miscele che corrispondono ai criteri di classificazione in questa classe di pericolo figurano gli elementi indicati nella tabella 5.2.

Tabella 5.2

Pericoloso per lo strato di ozono – Elementi dell'etichetta

Simbolo/pittogramma	
Avvertenza	Pericolo
Indicazione di pericolo	<i>EUH059</i> : Pericoloso per lo strato di ozono
Consigli di prudenza	P273 P501