I

(Actos cuya publicación es una condición para su aplicabilidad)

DIRECTIVA 2001/59/CE DE LA COMISIÓN

de 6 de agosto de 2001

por la que se adapta, por vigésima octava vez, al progreso técnico la Directiva 67/548/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas

(Texto pertinente a efectos del EEE)

LA COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS,

Visto el Tratado constitutivo de la Comunidad Europea,

Vista la Directiva 67/548/CEE del Consejo, de 27 de junio de 1967, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas ([1]), cuya última modificación la constituye la Directiva 2000/33/CE ([2]) y, en particular, su artículo 28,

Considerando lo siguiente:

(1) El anexo I de la Directiva 67/548/CEE contiene una lista de sustancias peligrosas, junto con detalles sobre los procedimientos de clasificación y etiquetado de cada sustancia. Los conocimientos científicos y técnicos actuales indican que debe adaptarse al progreso técnico la lista de sustancias peligrosas de dicho anexo. Los cuadros A y B del prólogo al anexo I requieren explícitamente la inclusión de la nomenclatura finlandesa y sueca. Ciertas versiones lingüísticas de la Directiva requieren correcciones técnicas en secciones concretas del prólogo al anexo I. Conviene publicar una versión actualizada y refundida del prólogo al anexo I. Por otra parte, la lista debe actualizarse incluyendo las nuevas sustancias notificadas y otras sustancias existentes; la identidad, nomenclatura, clasificación, etiquetado y/o límites de concentración de ciertas sustancias deberá modificarse incluyendo los nuevos conocimientos técnicos; las entradas correspondientes a tres sustancias deben eliminarse de la lista, ya que están cubiertas por otras entradas.

(2) El anexo II de la Directiva 67/548/CEE contiene una lista de símbolos e indicaciones de peligro para sustancias y preparados peligrosos. El anexo III de la Directiva 67/548/CEE incluye una lista de frases que señalan el tipo de riesgo especial que suponen las sustancias y preparados peligrosos. El anexo IV de la Directiva 67/548/CEE incluye una relación de frases que contienen consejos de prudencia sobre las sustancias y preparados peligrosos. Los anexos II, III y IV requieren la inclusión de las redacciones en finés y en sueco. Ciertas versiones lingüísticas de la Directiva requieren correcciones técnicas en secciones concretas de los anexos II, III y IV. Es conveniente publicar una versión actualizada y refundida de los anexos II, III y IV.

(3) El artículo 1 de la Directiva 1999/33/CE del Parlamento Europeo y del Consejo ([3]) permitió a Suecia, a partir del 1 de enero de 1999 hasta el 31 de diciembre de 2000, requerir el uso de la frase adicional R340, no incluida en el anexo III, para las sustancias clasificadas como carcinógenas, categoría 3, en vez de la frase R40. Los expertos de los Estados miembros han acordado revisar el texto de la frase R40 para remitir a los productos carcinógenos, sustancias de la categoría 3. Deberá añadirse una nueva frase R-68 al anexo III, con el texto original de la frase R40 para la clasificación y el etiquetado de las sustancias mutagénicas de la categoría 3 y nocivas que figuran en el anexo I. Por consiguiente, la clasificación y etiquetado y los límites de concentración del anexo I que incluyen la frase R40 deberán revisarse en cuanto a los mutagénicos de la categoría 3 y las sustancias nocivas.

(4) El anexo V de la Directiva 67/548/CEE establece los métodos de determinación de las propiedades fisicoquímicas, la toxicidad y la ecotoxicidad de las sustancias y preparados. Es necesario adaptar dicho anexo al progreso técnico. Conviene reducir al mínimo el número de animales utilizados en los experimentos de acuerdo con la Directiva 86/609/CEE del Consejo ([4]). Por lo tanto, deberá eliminarse el capítulo B.1, dado que existen métodos alternativos en los que se utilizan menos animales. Deben considerarse los métodos reconocidos y recomendados por las organizaciones internacionales competentes en la materia. Por consiguiente, deberán revisarse los métodos de los capítulos B.26 y B.27 aplicados para la toxicidad oral subcrónica y deberán añadirse al anexo V los capítulos C.14 a C.20, sobre toxici-

([1]) DO L 196 de 16.8.1967, p. 1.
([2]) DO L 136 de 8.6.2000, p. 90.
([3]) DO L 199 de 30.7.1999, p. 57.
([4]) DO L 358 de 18.12.1986, p. 1.

dad medioambiental. Determinadas versiones lingüísticas requieren correcciones en secciones específicas del anexo V.

(5) El anexo VI de la Directiva 67/548/CEE contiene una guía para la clasificación y etiquetado de las sustancias y preparados peligrosos. Es necesario adaptar dicho anexo al progreso técnico. Determinadas versiones lingüísticas de la Directiva requieren correcciones técnicas en secciones concretas del anexo VI. Secciones concretas requieren la publicación en finés y sueco. Es conveniente publicar una versión actualizada y refundida del anexo VI, incluyendo concretamente referencias a la Directiva 1999/45/CE del Parlamento Europeo y el Consejo, de 31 de mayo de 1999, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de los preparados peligrosos ([1]).

(6) De conformidad con las disposiciones de la Directiva 67/548/CEE, toda nueva sustancia comercializada deberá notificarse a las autoridades competentes de los Estados miembros mediante una notificación que contenga determinados datos y un expediente técnico. En el caso de las sustancias suministradas y posteriormente consumidas en una reacción química que están estrictamente controladas (sustancias intermedias de exposición limitada), está justificado y resulta adecuado desde el punto de vista técnico definir un conjunto de ensayos simplificado. Los progresos técnicos actuales pueden garantizar la exposición mínima de las personas y el medio ambiente mediante la contención rigurosa del proceso.

(7) El expediente técnico deberá contener un conjunto de ensayos para las sustancias intermedias de exposición limitada que suministraría la información necesaria para evaluar el riesgo previsible que comportan para el hombre y el medio ambiente. El anexo VII deberá especificar el contenido del expediente técnico y el anexo VIII deberá detallar las pruebas y los estudios adicionales que pueden requerirse en el caso de las sustancias intermedias de exposición limitada comercializadas en mayores volúmenes.

(8) Puede resultar necesario revisar los criterios para la notificación de sustancias intermedias de exposición limitada a la luz de los progresos técnicos registrados y de la experiencia adquirida a fin de que dichas notificaciones se hagan de conformidad con los nuevos requisitos específicos fijados en la presente Directiva.

(9) Las medidas adoptadas en la presente Directiva se ajustan al dictamen del Comité de adaptación al progreso técnico de las Directivas destinadas a eliminar las barreras técnicas al comercio de sustancias y preparados peligrosos.

HA ADOPTADO LA PRESENTE DIRECTIVA:

Artículo 1

La Directiva 67/548/CEE quedará modificada de la manera siguiente:

1. El anexo I quedará modificado como sigue:

   a) los cuadros A y B del prólogo al anexo I deberán incluir las nomenclaturas en finés y sueco. Determinadas versiones lingüísticas de la Directiva deberán incluir correcciones técnicas en secciones concretas del prólogo y los cuadros A y B. El prólogo que incluye los cuadros A y B quedará sustituido por el anexo 1A de la presente Directiva;

   b) las entradas correspondientes serán sustituidas por las entradas del anexo 1B de la presente Directiva;

   c) se añadirán las entradas que figuran en el anexo 1C de la presente Directiva;

   d) se suprimirán las entradas que figuran en el anexo 1D de la presente Directiva;

   e) las entradas incluidas en el anexo 1E a la presente Directiva se modificarán reemplazando las referencias de clasificación a «Muta. Cat. 3; R40» por «Muta. Cat. 3; R68» y las referencias de etiquetado a R40 por R68;

   f) las entradas incluidas en el anexo 1F a la presente Directiva se modificarán reemplazando las referencias de clasificación a «Xn; R40» por «Xn; R68» y las referencias de etiquetado a R40 por R68;

   g) la entrada incluida en el anexo 1G a esta Directiva se modificará reemplazando las referencias de límite de concentración a «Xn; R40/20/21/22» por «Xn; R68/20/21/22»;

   h) la entrada incluida en el anexo 1H a esta Directiva se modificará reemplazando las referencias de límite de concentración a «Xn; R20/21/22-40/20/21/22» por «Xn; R20/21/22-68/20/21/22»;

   i) las entradas incluidas en el anexo 1I a la presente Directiva se modificarán reemplazando las referencias de clasificación a «Muta. Cat. 3; R40» por «Muta. Cat. 3; R68»;

   j) las entradas incluidas en el anexo 1J a la presente Directiva se modificarán reemplazando las referencias de clasificación a «Muta. Cat. 3; R40» por «Muta. Cat. 3; R68» y añadiendo R68 en la etiqueta.

2. El anexo II deberá incluir las versiones en sueco y en finés y las correcciones técnicas de determinadas versiones lingüísticas. Por consiguiente, el anexo II se sustituirá por el anexo 2 de la presente Directiva.

3. El anexo III deberá incluir las versiones en sueco y en finés y las correcciones técnicas de determinadas versiones lingüísticas. Consiguientemente, el anexo III se sustituirá por el anexo 3 de la presente Directiva.

4. El anexo IV deberá incluir las versiones en sueco y en finés y las correcciones técnicas de determinadas versiones lingüísticas. Consiguientemente, el anexo IV se sustituirá por el anexo 4 de la presente Directiva.

([1]) DO L 200 de 30.7.1999, p. 1.

5. El anexo V se modificará como sigue:

   a) se suprimirá el capítulo B.1;

   b) el título del capítulo B13/14 de la versión inglesa se sustituirá por el texto del anexo 5A;

   c) la última frase del apartado 1.4.2.2 del capítulo B.39 de la versión francesa se sustituirá por el texto del anexo 5B;

   d) la ecuación de la última frase del apartado 1.7.1.6 del capítulo B.41 de la versión inglesa se sustituirá por el texto del anexo 5C;

   e) el método de ensayo para la toxicidad oral subcrónica en roedores se modificará de acuerdo con el anexo 5D de la presente Directiva, que sustituye el capítulo B.26;

   f) el método de ensayo para la toxicidad oral subcrónica en no roedores se modificará de acuerdo con el anexo 5E de la presente Directiva, que sustituye el capítulo B.27;

   g) los siete nuevos métodos de ensayo sobre toxicidad medioambiental del anexo 5F se incluirán en la parte C de la presente Directiva.

6. El anexo VI deberá incluir las versiones en sueco y en finés, correcciones técnicas de determinadas versiones lingüísticas y actualizaciones técnicas detalladas. Consiguientemente, el anexo VI se sustituirá por el anexo 6 de la presente Directiva.

7. El anexo VII.A deberá incluir un expediente técnico con un conjunto de ensayos para sustancias intermedias de exposición limitada con la información necesaria para evaluar su riesgo previsible para el hombre y el medio ambiente. Consiguientemente, el anexo VII.A quedará modificado como sigue:

   a) el texto del anexo 7A de la presente Directiva se insertará antes de la sección 0 del anexo VII.A;

   b) el texto del anexo 7B de la presente Directiva se insertará al final del anexo VII.A;

8. El anexo VIII deberá incluir ensayos y estudios adicionales que pueden ser necesarios para las sustancias intermedias de exposición limitada comercializadas en volúmenes mayores. Consiguientemente, el anexo VIII quedará modificado como sigue:

   a) el texto correspondiente al anexo 8A de esta Directiva se inserta entre «Nivel 1» y «Estudios fisicoquímicos» del anexo VIII;

   b) El texto correspondiente al anexo 8B de esta Directiva se inserta entre «Nivel 2» y «Estudios toxicológicos» del anexo VIII.

Artículo 2

1. Los Estados miembros adoptarán y publicarán las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para cumplir la presente Directiva a más tardar el 30 de julio de 2002. Informarán inmediatamente de ello a la Comisión.

2. Los Estados miembros aplicarán las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas mencionadas en el apartado 1:

a) a partir del 30 de julio de 2002 o una fecha anterior en lo que se refiere a las sustancias peligrosas;

b) a partir del 30 de julio de 2002 en lo que se refiere a los preparados no incluidos en el ámbito de aplicación de la Directiva 91/414/CEE del Consejo [1] o la Directiva 98/8/CE del Parlamento Europeo y el Consejo [2];

c) a partir del 30 de julio de 2004 en lo que se refiere a los preparados incluidos en el ámbito de aplicación de la Directiva 91/414/CEE o la Directiva 98/8/CE.

Informarán inmediatamente de ello a la Comisión.

Cuando los Estados miembros adopten las disposiciones contempladas en el apartado 1, éstas harán referencia a la presente Directiva o irán acompañadas de dicha referencia en su publicación oficial. Los Estados miembros establecerán las modalidades de la mencionada referencia.

3. Los Estados miembros comunicarán a la Comisión el texto de las disposiciones básicas de Derecho interno que adopten en el ámbito regulado por la presente Directiva y un cuadro de correspondencias de las disposiciones de Derecho interno adoptadas con la presente Directiva.

Artículo 3

La presente Directiva entrará en vigor el tercer día siguiente al de su publicación en el *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*.

Artículo 4

Los destinatarios de la presente Directiva serán los Estados miembros.

Hecho en Bruselas, el 6 de agosto de 2001.

Por la Comisión

Margot WALLSTRÖM

Miembro de la Comisión

---

[1] DO L 230 de 19.8.1991, p. 1.
[2] DO L 123 de 24.4.1998, p. 1.

ANEXO 1A

PRÓLOGO AL ANEXO I

Introducción

El anexo I constituye un índice de sustancias peligrosas para las que existe un sistema armonizado de clasificación y etiquetado, acordado a nivel de la Comunidad de conformidad con el procedimiento establecido en el apartado 3 del artículo 4 de la Directiva.

Numeración de las sustancias

En el anexo I, las sustancias están clasificadas por el número atómico del elemento más característico de sus propiedades. En la tabla A figura una lista de elementos químicos clasificados por su número atómico. Dada su variedad, las sustancias orgánicas se han clasificado de la forma habitual, como aparece en la tabla B.

El número de clasificación de cada sustancia consiste en una secuencia de cifras del tipo ABC-RST-VW-Y, donde:

— ABC representa, bien el número atómico del elemento químico más característico (precedido de uno o dos ceros, para completar la secuencia), bien el número convencional de la clasificación de sustancias orgánicas,

— RST representa el número consecutivo de la sustancia en las series ABC,

— VW representa la forma en que la sustancia se produce o se comercializa,

— Y representa la cifra de control calculada de acuerdo con el método ISBN (International Standard Book Number).

Por ejemplo, el número de clasificación del cloruro sódico es 017-005-00-9.

Las sustancias peligrosas incluidas en el Catálogo europeo de sustancias químicas comercializadas existentes (Einecs) (DO C 146 A de 15.6.1990) llevan también su número Einecs. Se trata de un número de siete dígitos del tipo XXX-XXX-X que comienza por el 200-001-8.

En el caso de sustancias peligrosas notificadas conforme a lo dispuesto en la presente Directiva, se incluye el número de la sustancia en la Lista europea de sustancias notificadas (Elincs). Este es un número de siete dígitos del tipo XXX-XXX-X que comienza por el 400-010-9.

En el caso de las sustancias peligrosas de la lista de «ex polímeros» (documento, Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas, 1997, ISBN 92-827-8995-0), se incluye el número del «ex polímero». Este es un número de siete dígitos del tipo XXX-XXX-X que comienza por el 500-001-0.

Se incluye también el número CAS (Chemical Abstracts Service) para facilitar la identificación de la sustancia. Nótese que el número Einecs incluye la forma anhidra y la forma hidratada de una sustancia y que el número CAS de ambas formas suele ser distinto. Se incluye solamente el número CAS de la forma anhidra, de modo que el número CAS que aparece no describe la sustancia con la misma precisión que el número Einecs.

Por lo general, los números Einecs, Elincs, «ex polímeros» y CAS no se incluyen en el caso de grupos que comprenden más de cuatro sustancias distintas.

Nomenclatura

Siempre que ello es posible, las sustancias peligrosas se designan por sus nombres Einecs, Elincs o «ex polímero». Las demás sustancias que no aparecen en las listas Einecs, Elincs o de «ex polímeros» se designan empleando una denominación química reconocida internacionalmente (por ejemplo, ISO o IUPAC). En algunos casos se incluye además su denominación común.

Normalmente, no se mencionan las impurezas, los aditivos ni los componentes presentes en menor cuantía, salvo que sean significativos para la clasificación de la sustancia.

Algunas sustancias se describen como mezcla de A y B. Estas entradas se refieren a una mezcla específica. En determinados casos, cuando es necesario caracterizar la sustancia comercializada, se especifican las proporciones de las principales sustancias de la mezcla.

Algunas sustancias se describen con un porcentaje específico de pureza. Las sustancias cuyo contenido de material activo es mayor (por ejemplo, un peróxido orgánico) no se incluyen en la entrada del anexo I, y pueden presentar otras propiedades peligrosas (por ejemplo, ser explosivas). Allí donde figuran límites específicos de la concentración, éstos se aplican a la sustancia o las sustancias que aparecen en la entrada. En particular, en el caso de entradas que son mezclas de sustancias o bien sustancias descritas con un porcentaje específico de pureza, los límites se aplican a la sustancia tal y como se describe en el anexo I y no a la sustancia pura.

La letra a) del apartado 2 del artículo 23 establece que, en el caso de las sustancias del anexo I, el nombre de la sustancia que figure en la etiqueta debe corresponder a una de las denominaciones que figuran en el anexo. En el caso de algunas sustancias, se ha incluido información adicional entre corchetes para facilitar la identificación de las sustancias. No es obligatorio incluir esa información adicional en el etiquetado.

Algunas entradas contienen una referencia a impurezas. Un ejemplo es el número del índice 607-190-00-X: metil acrilamidometoxiacetato (contiene ≥ 0,1 % acrilamida). En estos casos la referencia entre corchetes forma parte del nombre, y debe incluirse en la etiqueta.

Algunas entradas hacen referencia a grupos de sustancias. Un ejemplo es el número del índice 006-007-00-5: «cianuro de hidrógeno (sales de …) con la excepción de cianuros complejos tales como los ferrocianuros, ferricianuros y el oxicianuro mercúrico». En estos casos, debe utilizarse la denominación Einecs u otro nombre reconocido internacionalmente.

Formato de las entradas

En relación con cada una de las sustancias del anexo I, aparece la información siguiente:

a) *Clasificación*

i) El procedimiento de clasificación consiste en incluir una sustancia en una o varias categorías de peligro [según las definiciones del apartado 2 del artículo 2 de la Directiva 92/32/CEE del Consejo (DO L 154 de 5.6.1992, p. 1)] y en asignarle la frase o frases de riesgo. La clasificación tiene consecuencias no sólo para el etiquetado, sino también para otras medidas legislativas y reglamentarias relacionadas con sustancias peligrosas.

ii) La clasificación en cada categoría de peligro se expresa normalmente mediante una abreviatura de la categoría de peligro y la frase o frases de riesgo apropiadas. Sin embargo, en algunos casos (cuando se trata de sustancias clasificadas como inflamables o sensibilizantes, o en el caso de sustancias clasificadas como peligrosas para el medio ambiente) solamente aparece la frase de riesgo.

iii) Se indica a continuación la abreviatura de cada una de las categorías de peligro:

— explosivo: E

— comburente: O

— extremadamente inflamable: F+

— fácilmente inflamable: F

— inflamable: R10

— muy tóxico: T+

— tóxico: T

— nocivo: Xn

— corrosivo: C

— irritante: Xi

— sensibilizante: R42 y/o R43

— carcinogénico: Carc. Cat. ([1])

— mutagénico: Muta. Cat. ([1])

— tóxico para la reproducción: Repr. Cat. ([1])

— peligroso para el medio ambiente: N y/o R52, R53, R59.

iv) Aunque no son parte oficial de la clasificación, aparecen frases adicionales referentes al riesgo, asignadas para describir otras propiedades (véanse los puntos 2.2.6 y 3.2.8 de la guía del etiquetado).

([1]) Se indica, según proceda, la categoria de carcinógeno, mutágeno o tóxico para la reproducción (es decir 1, 2 o 3).

b) *La etiqueta*, que incluye:

i) la letra asignada a la sustancia de conformidad con el anexo II [véase la letra c) del apartado 2 del artículo 23], la cual sirve de abreviatura del símbolo y de la indicación de peligro (si han sido asignados);

ii) las frases de riesgo, denotadas por una serie de números precedidos de la letra R, que indican la naturaleza de los riesgos especiales, de conformidad con el anexo III [véase la letra d) del apartado 2 del artículo 23]. Los números se separan:

— bien mediante un guión (-), que indica afirmaciones independientes referidas a riesgos especiales (R),

— o bien mediante una barra inclinada (/), que indica una afirmación combinada, en una única frase, de los riesgos especiales, tal y como se expone en el anexo III;

iii) las frases de prudencia, denotadas por una serie de números precedidos de la letra S, que indican las precauciones de seguridad recomendadas, conforme al anexo IV [véase la letra e) del apartado 2 del artículo 23]. Una vez más, los números van separados, bien por un guión, bien por una barra inclinada; el significado de las precauciones de seguridad recomendadas se expone en el anexo IV. Las frases de prudencia que se indican sólo se refieren a las sustancias; para los preparados, las frases se eligen de acuerdo con las normas habituales.

Nótese que, en el caso de determinadas sustancias y preparados peligrosos vendidos al público en general, hay frases S obligatorias.

Las frases S1, S2 y S45 son obligatorias para todas las sustancias y preparados muy tóxicos, tóxicos y corrosivos vendidos al público en general.

Las frases S2 y S46 son obligatorias para todas las demás sustancias y preparados peligrosos vendidos al público en general o que se han clasificado únicamente como peligrosas para el medio ambiente.

Las frases de prudencia S1 y S2 figuran entre paréntesis en el anexo I y solamente pueden omitirse en la etiqueta si la sustancia o el preparado se venden exclusivamente para uso industrial.

c) *Los límites de concentración* y las clasificaciones toxicológicas asociadas necesarias para clasificar los preparados peligrosos que contienen la sustancia de conformidad con la Directiva 1999/45/CE.

A menos que se indique lo contrario, los límites de concentración están expresados como el porcentaje en peso de la sustancia respecto al peso total del preparado.

Cuando no se den límites de concentración, los límites de concentración que deberán emplearse al aplicar el método convencional para evaluar los riesgos para la salud son los que figuran en al anexo II de la Directiva 1999/45/CE del Parlamento Europeo y del Consejo (DO L 200 de 30.7.1999, p. 1), mientras que al aplicar el método convencional para evaluar los riesgos para el medio ambiente deberán emplearse los límites que figuran en el anexo III de esa misma Directiva.

Notas explicativas generales

Grupos de sustancias

En el anexo I se incluyen una serie de entradas colectivas. En estos casos, los requisitos de clasificación y etiquetado se aplicarán a todas las sustancias comercializadas cubiertas por la descripción en la medida en que aparezcan en la lista Einecs o Elincs. Cuando una sustancia incluida en una entrada colectiva constituya una impureza de otra sustancia, los requisitos de clasificación y etiquetado descritos en la entrada colectiva se tendrán en cuenta al etiquetar la sustancia.

En algunos casos, hay requisitos de clasificación y etiquetado para sustancias específicas cubiertas por una entrada colectiva. En tales casos, en el anexo I se incluirá una entrada específica para la sustancia excepcional, y la entrada colectiva llevará la anotación «salvo las excepciones indicadas en otro lugar de este anexo».

En algunos casos, sustancias individuales pueden estar cubiertas por más de una entrada colectiva. Así, por ejemplo, el oxalato de plomo (número Einecs 212-413-5) está cubierto por la entrada de compuestos de plomo (número del índice 082-001-00-6), así como por la de sales de ácido oxálico (607-007-00-3). En esos casos, el etiquetado de la sustancia refleja el etiquetado de las dos entradas colectivas. Si hay diferentes clasificaciones para un mismo riesgo, se utilizará en la etiqueta de esa sustancia concreta (véase el apartado sobre la nota A que figura a continuación) la clasificación que sea más severa.

Las entradas del anexo I referentes a sales (bajo cualquier denominación) cubren las formas anhidras y las hidratadas, a menos que se diga expresamente lo contrario.

Sustancias con número Elincs

En el anexo I, las sustancias con número Elincs han sido notificadas de conformidad con las disposiciones de la presente Directiva. El productor o importador que no haya notificado previamente estas sustancias debe referirse a las disposiciones de la presente Directiva si tiene la intención de comercializar dichas sustancias.

Explicación de las notas relacionadas con la identificación, clasificación y etiquetado de las sustancias

Nota A

El nombre de la sustancia debe figurar en la etiqueta bajo una de las denominaciones que figuren en el anexo I [letra a) del apartado 2 del artículo 23].

En el anexo I se emplea, a veces, una denominación general del tipo: «compuestos de . . .» o «sales de . . .». En este caso, el fabricante o cualquier otra persona que comercialice dicha sustancia estará obligado a precisar en la etiqueta el nombre correcto, habida cuenta del capítulo «Nomenclatura» del prólogo.

Ejemplo: para $BeCl_2$ (número Einecs 232-116-4): cloruro de berilio.

La Directiva exige también que los símbolos, las indicaciones de peligro y las frases R y S que se usen para cada sustancia sean los incluidos en el anexo I [letras c), d) y e) del apartado 2 del artículo 23].

En el caso de las sustancias pertenecientes a un grupo particular de sustancias incluidas en el anexo I, los símbolos, las indicaciones de peligro y las frases R y S que se usen para cada sustancia serán los incluidos en la entrada apropiada del anexo I.

En el caso de las sustancias pertenecientes a más de un grupo de sustancias incluidas en el anexo I, los símbolos, las indicaciones de peligro y las frases R y S que se usen para cada sustancia serán los incluidos en las entradas apropiadas del anexo I. En caso de que haya dos clasificaciones diferentes en las dos entradas para el mismo peligro, se usará la clasificación de peligro más severa.

Ejemplo:

sustancia AB, sin entrada propia en el anexo I:

entrada colectiva para compuestos de A que figura en el anexo I:

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

entrada colectiva para compuestos de B que figura en el anexo I:

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

clasificación de la sustancia AB:

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

Nota B

Ciertas sustancias (ácidos, bases, etc.) se comercializan en soluciones acuosas de concentraciones diversas que necesitan por ello un etiquetado diferente, pues los riesgos que presentan dependen de la concentración.

En las entradas del anexo I a las que se refiere la nota B se emplea una denominación general del tipo: «ácido nítrico … %».

En tal caso, el fabricante o cualquier otra persona que comercialice la sustancia en solución acuosa deberá indicar en la etiqueta la concentración de la solución en tanto por ciento.

Ejemplo: ácido nítrico 45 %.

La expresión en tanto por ciento se entenderá siempre como peso/peso, excepto si explícitamente se especifica otra cosa.

Se permitirá la utilización de otros datos (por ejemplo, peso específico o grado Baumé) o de frases descriptivas (por ejemplo, fumante o glacial).

Nota C

Determinadas sustancias orgánicas pueden ser comercializadas ya sea en una forma isomérica bien definida o en forma de mezcla de varios isómeros.

En el anexo I se emplea a veces una denominación general del tipo: «xilenol».

En tal caso, el fabricante o cualquier otra persona que comercialice la sustancia deberá especificar en la etiqueta si se trata: a) de un isómero bien definido, o b) de una mezcla de isómeros.

Ejemplo: a) 2,4-dimetilfenol

b) xilenol (mezcla de isómeros).

Nota D

Ciertas sustancias susceptibles de experimentar una descomposición o polimerización espontánea se suelen comercializar en forma estabilizada y así figuran en el anexo I de la Directiva.

No obstante, en algunas ocasiones dichas sustancias se comercializan en forma no estabilizada. En tal caso, el fabricante o cualquier otra persona que comercialice la sustancia deberá especificar en la etiqueta el nombre de la sustancia seguido de la expresión «no estabilizado/a».

Ejemplo: ácido metacrílico (no estabilizado).

Nota E

A las sustancias con efectos específicos sobre la salud humana (véase el capítulo 4 del anexo VI) que se clasifican como carcinogénicas, mutagénicas y/o tóxicas para la reproducción en las categorías 1 o 2 se les adscribe la nota E si están también clasificadas como muy tóxicas (T+), tóxicas (T) o nocivas (Xn). En el caso de estas sustancias, las frases de riesgo R 20, R 21, R 22, R 23, R 24, R 25, R 26, R 27, R 28, R 39, R 68 (nocivo), R 48 y R 65, así como todas las combinaciones de estas frases de riesgo, irán precedidas de la palabra «también».

Ejemplos: R45-23 «Puede causar cáncer. También tóxico por inhalación»

R46-27/28 «Puede causar daños genéticos hereditarios. También muy tóxico en contacto con la piel y por ingestión».

Nota F

Esta sustancia puede contener un estabilizante. Si el estabilizante cambia las propiedades peligrosas de la sustancia según se indica en la etiqueta del anexo I, la etiqueta deberá redactarse siguiendo las reglas de etiquetado de los preparados peligrosos.

Nota G

Esta sustancia puede ser comercializada en forma de explosivo, en cuyo caso debe ser evaluada utilizando los métodos de ensayo apropiados y suministrarse provista de una etiqueta que refleje sus propiedades explosivas.

Nota H

La clasificación y el etiquetado que figura para esta sustancia sólo se aplica a la propiedad o propiedades peligrosas indicadas por la frase de riesgo en combinación con la categoría o categorías enumeradas. Los requisitos del artículo 6 de la Directiva para los fabricantes, distribuidores e importadores de esta sustancia se aplican a todos los demás aspectos de la clasificación y del etiquetado. La etiqueta final se ajustará a los requisitos del apartado 7 del anexo VI de la Directiva.

La presente nota se aplica a determinadas sustancias derivadas del carbón y del petróleo y a determinadas entradas para grupos de sustancias incluidas en el anexo I.

Nota J

No es necesario aplicar la clasificación como carcinógeno, si puede demostrarse que la sustancia contiene menos del 0,1 % en peso de benceno (número Einecs 200-753-7). Esta nota sólo se aplica a determinadas sustancias complejas derivadas del carbón y del petróleo incluidas en el anexo I.

Nota K

No es necesario aplicar la clasificación como carcinógeno, si puede demostrarse que la sustancia contiene menos del 0,1 % en peso de 1,3-butadieno (número Einecs 203-450-8). Si la sustancia no está clasificada como carcinógeno, deberán aplicarse como mínimo las frases S (2-)9-16. Esta nota sólo se aplica a determinadas sustancias complejas derivadas del carbón y del petróleo incluidas en el anexo I.

Nota L

No es necesario aplicar la clasificación como carcinógeno si puede demostrarse que la sustancia contiene menos del 3 % de extracto DMSO medido de acuerdo con IP 346. Esta nota sólo se aplica a determinadas sustancias complejas derivadas del petróleo incluidas en el anexo I.

Nota M

No es necesario aplicar la clasificación como carcinógeno si puede demostrarse que la sustancia contiene menos del 0,005 % en peso de benzo[a]-pireno (número Einecs 200-028-5). Esta nota sólo se aplica a determinadas sustancias complejas derivadas del carbón incluidas en el anexo I.

Nota N

No es necesario aplicar la clasificación como carcinógeno si se conoce en su totalidad el proceso de refinado y puede demostrarse que la sustancia a partir de la cual se ha producido no es un carcinógeno. Esta nota sólo se aplica a determinadas sustancias complejas derivadas del petróleo incluidas en el anexo I.

Nota P

No es necesario aplicar la clasificación como carcinógeno si puede demostrarse que la sustancia contiene menos del 0,1 % en peso de benceno (número Einecs 200-753-7).

Cuando la sustancia esté clasificada como carcinógeno, se aplicará asimismo la nota E.

Cuando la sustancia no esté clasificada como carcinógeno, se aplicarán como mínimo las frases S (2-)23-24-62.

Esta nota sólo se aplica a determinadas sustancias complejas derivadas del petróleo incluidas en el anexo I.

Nota Q

La clasificación como carcinógeno no será necesaria, si puede demostrarse que la sustancia cumple una de las condiciones siguientes:

— en un ensayo de biopersistencia a corto plazo, mediante inhalación, se demuestra que las fibras cuya longitud es superior a 20 μm tienen una vida media ponderada inferior a diez días, o bien

— en un ensayo de biopersistencia a corto plazo, mediante instilación intratraqueal, se demuestra que las fibras cuya longitud es superior a 20 μm tienen una vida media ponderada inferior a cuarenta días, o bien

— en un ensayo intraperitoneal adecuado se demuestra que no hay pruebas de carcinogenicidad excesiva, o bien

— ausencia de efectos patógenos relevantes o cambios neoplásticos en un ensayo de inhalación adecuado de larga duración.

Nota R

La clasificación como carcinógeno no tiene por qué aplicarse a las fibras cuyo diámetro medio geométrico ponderado por la longitud menos dos errores geométricos estándar sea superior a 6 μm.

Nota S

De conformidad con el artículo 23, puede no exigirse una etiqueta a esta sustancia (véase el punto 8 del anexo VI).

Explicación de las notas relacionadas con el etiquetado de los preparados

El significado de las notas que aparecen junto a los límites de concentración es el siguiente:

Nota 1

La concentración señalada o, en ausencia de esa concentración, las concentraciones generales de la Directiva 1999/45/CE son el porcentaje en peso del elemento metálico, calculado con respecto al peso total del preparado.

Nota 2

La concentración de isocianato señalada es el porcentaje en peso del monómero libre, calculado con respecto al peso total del preparado.

Nota 3

La concentración señalada es el porcentaje en peso de los iones de cromato disueltos en agua, calculado con respecto al peso total del preparado.

Nota 4

Los preparados que contengan esas sustancias serán clasificados como nocivos con R 65 si cumplen los criterios del punto 3.2.3 del anexo VI.

Nota 5

Los límites de concentración para los preparados gaseosos se expresarán como porcentaje de volumen/volumen.

Nota 6

A los preparados que contengan esas sustancias se les asignará R 67 si cumplen los criterios del punto 3.2.8 del anexo VI.

Esta nota no será de aplicación a partir de la fecha en la cual entren en vigor los criterios de utilización de la frase R67 de acuerdo con lo establecido en la Directiva 1999/45/CE.

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

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

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

Z	Símbolo	DE	DA	EL	EN	ES	FR	IT	NL	PT	SV	FI
21	Sc	Scandium	Scandium	Σκάνδιο	Scandium	Escandio	Scandium	Scandio	Scandium	Escândio	Skandium	Skandium
22	Ti	Titan	Titan	Τιτάνιο	Titanium	Titanio	Titane	Titanio	Titaan	Titânio	Titan	Titaani
23	V	Vanadium	Vanadium	Βανάδιο	Vanadium	Vanadio	Vanadium	Vanadio	Vanadium	Vanádio	Vanadin	Vanadiini
24	Cr	Chrom	Chrom	Χρώμιο	Chromium	Cromo	Chrome	Cromo	Chroom	Crómio	Krom	Kromi
25	Mn	Mangan	Mangan	Μαγγάνιο	Manganese	Manganeso	Manganèse	Manganese	Mangaan	Manganês	Mangan	Mangaani
26	Fe	Eisen	Jern	Σίδηρος	Iron	Hierro	Fer	Ferro	IJzer	Ferro	Järn	Rauta
27	Co	Kobalt	Cobalt	Κοβάλτιο	Cobalt	Cobalto	Cobalt	Cobalto	Kobalt	Cobalto	Kobolt	Koboltti
28	Ni	Nickel	Nikkel	Νικέλιο	Nickel	Níquel	Nickel	Nichel	Nikkel	Níquel	Nickel	Nikkeli
29	Cu	Kupfer	Kobber	Χαλκός	Copper	Cobre	Cuivre	Rame	Koper	Cobre	Koppar	Kupari
30	Zn	Zink	Zink	Ψευδάργυρος	Zinc	Cinc	Zinc	Zinco	Zink	Zinco	Zink	Sinkki
31	Ga	Gallium	Gallium	Γάλλιο	Gallium	Galio	Gallium	Gallio	Gallium	Gálio	Gallium	Gallium
32	Ge	Germanium	Germanium	Γερμάνιο	Germanium	Germanio	Germanium	Germanio	Germanium	Germânio	Germanium	Germanium
33	As	Arsen	Arsen	Αρσενικό	Arsenic	Arsénico	Arsenic	Arsenico	Arseen	Arsénio	Arsenik	Arseeni
34	Se	Selen	Selen	Σελήνιο	Selenium	Selenio	Sélénium	Selenio	Selenium	Selénio	Selen	Seleeni
35	Br	Brom	Brom	Βρώμιο	Bromine	Bromo	Brome	Bromo	Broom	Bromo	Brom	Bromi
36	Kr	Krypton	Krypton	Κρυπτό	Krypton	Criptón	Krypton	Krypton	Krypton	Krípton	Krypton	Krypton
37	Rb	Rubidium	Rubidium	Ρουβήδιο	Rubidium	Rubidio	Rubidium	Rubidio	Rubidium	Rubídio	Rubidium	Rubidium
38	Sr	Strontium	Strontium	Στρόντιο	Strontium	Estroncio	Strontium	Stronzio	Strontium	Estrôncio	Strontium	Strontium
39	Y	Yttrium	Yttrium	Ύττριο	Yttrium	Itrio	Yttrium	Ittrio	Yttrium	Ítrio	Yttrium	Yttrium
40	Zr	Zirkon	Zirconium	Ζιρκόνιο	Zirconium	Circonio	Zirconium	Zirconio	Zirkonium	Zircónio	Zirkonium	Zirkonium

Z	Símbolo	DE	DA	EL	EN	ES	FR	IT	NL	PT	SV	FI
41	Nb	Niob	Niobium	Νιόβιο	Niobium	Niobio	Niobium	Niobio	Niobium	Nióbio	Niob	Niobium
42	Mo	Molybdän	Molybden	Μολυβδένιο	Molybdenum	Molibdeno	Molybdène	Molibdeno	Molybdeen	Molibdénio	Molybden	Molybdeeni
43	Tc	Technetium	Technetium	Τεχνήτιο	Technetium	Tecnecio	Technetium	Tecnezio	Technetium	Tecnécio	Teknetium	Teknetium
44	Ru	Ruthenium	Ruthenium	Ρουθήνιο	Ruthenium	Rutenio	Ruthénium	Rutenio	Ruthernium	Ruténio	Rutenium	Rutenium
45	Rh	Rhodium	Rhodium	Ρόδιο	Rhodium	Rodio	Rhodium	Rodio	Rodium	Ródio	Rodium	Rodium
46	Pd	Palladium	Palladium	Παλλάδιο	Palladium	Paladio	Palladium	Palladio	Palladium	Paládio	Palladium	Palladium
47	Ag	Silber	Sølv	Άργυρος	Silver	Plata	Argent	Argento	Zilver	Prata	Silver	Hopea
48	Cd	Cadmium	Cadmium	Κάδμιο	Cadmium	Cadmio	Cadmium	Cadmio	Cadmium	Cádmio	Kadmium	Kadmium
49	In	Indium	Indium	Ίνδιο	Indium	Indio	Indium	Indio	Indium	Índio	Indium	Indium
50	Sn	Zinn	Tin	Κασσίτερος	Tin	Estaño	Étain	Stagno	Tin	Estanho	Tenn	Tina
51	Sb	Antimon	Antimon	Αντιμόνιο	Antimony	Antimonio	Antimoine	Antimonio	Antimoon	Antimónio	Antimon	Antimoni
52	Te	Tellur	Telur	Τελλούριο	Tellurium	Telurio	Tellure	Tellurio	Telluur	Telúrio	Tellur	Telluuri
53	I	Jod	Jod	Ιώδιο	Iodine	Yodo	Iode	Iodio	Jood	Iodo	Jod	Jodi
54	Xe	Xenon	Xenon	Ξένο	Xenon	Xenón	Xénon	Xenon	Xenon	Xénon	Xenon	Ksenon
55	Cs	Caesium	Cæsium	Καίσιο	Caesium	Cesio	Césium	Cesio	Cesium	Césio	Cesium	Cesium
56	Ba	Barium	Barium	Βάριο	Barium	Bario	Baryum	Bario	Barium	Bário	Barium	Barium
57	La	Lanthan	Lanthan	Λανθάνιο	Lanthanum	Lantano	Lanthane	Lantanio	Lanthaan	Lantânio	Lantan	Lantaani
58	Ce	Cer	Cerium	Δημήτριο	Cerium	Cerio	Cérium	Cerio	Cerium	Cério	Cerium	Cerium
59	Pr	Praseodym	Praseodym	Πρασεοδύμιο	Praseodymium	Praseodimio	Praséodyme	Praseodimio	Praseodymium	Praseodímio	Praseodym	Praseodyymi
60	Nd	Neodym	Neodym	Νεοδύμιο	Neodymium	Niodimio	Néodyme	Neodimio	Neodymium	Neodímio	Neodym	Neodyymi

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

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

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

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

601 Hidrocarburos
Carbonhydrider (kulbrinter)
Kohlenwasserstoffe
Υδρογονάνθρακες
Hydrocarbons
Hydrocarbures
Idrocarburi
Koolwaterstoffen
Hidrocarbonetos
Kolväten
Hiilivedyt

602 Hidrocarburos halogenados
Halogensubstituerede carbonhydrider
Halogen-Kohlenwasserstoffe
Αλογονοπαράγωγα υδρογονανθράκων
Halogenated hydrocarbons
Dérivés halogénés des hydrocarbures
Derivati idrocarburi alogenati
Gehalogeneerde koolwaterstoffen
Hidrocarbonetos halogenados
Halogenerade kolväten
Halogenoidut hiilivedyt

603 Alcoholes y derivados
Alkoholer og deres derivater
Alkohole und ihre Derivate
Αλκοόλες και παράγωγά τους
Alcohols and their derivatives
Alcools et dérivés
Alcoli e derivati
Alcoholen en derivaten
Álcoois e derivados
Alkoholer och deras derivat
Alkoholit ja niiden johdannaiset

604 Fenoles y derivados
Phenoler og deres derivater
Phenole und ihre Derivate
Φαινόλες και παράγωγά τους
Phenols and their derivatives
Phénols et dérivés
Fenoli e derivati
Fenolen en derivaten
Fenóis e derivados
Fenoler och deras derivat
Fenolit ja niiden johdannaiset

605 Aldehídos y derivados
Aldehyder og deres derivater
Aldehyde und ihre Derivate
Αλδεΰδες και παράγωγά τους
Aldehydes and their derivatives
Aldéhydes et dérivés
Aldeidi e derivati
Aldehyden en derivaten
Aldeídos e derivados
Aldehyder och deras derivat
Aldehydit ja niiden johdannaiset

606 Cetonas y derivados
Ketoner og deres derivater
Ketone und ihre Derivate
Κετόνες και παράγωγά τους
Ketones and their derivatives
Cétones et dérivés
Chetoni e derivati
Ketonen en derivaten
Cetonas e derivados
Ketoner och deras derivat
Ketonit ja niiden johdannaiset

607 Ácidos orgánicos y derivados
Organiske syrer og deres derivater
Organische Säuren und ihre Derivate
Οργανικά οξέα και παράγωγά τους
Organic acids and their derivatives
Acides organiques et dérivés
Acidi organici e derivati
Organische zuren en derivaten
Ácidos orgânicos e derivados
Organiska syror och deras derivat
Orgaaniset hapot ja niiden johdannaiset

608 Nitrilos
Nitriler
Nitrile
Νιτρίλια
Nitriles
Nitriles
Nitrili
Nitrillen
Nitrilos
Nitriler
Nitriilit

609
Derivados nitrados
Nitroforbindelser
Nitroverbindungen
Νιτροενώσεις
Nitro compounds
Dérivés nitrés
Nitroderivati
Nitroverbindingen
Derivados nitrados
Kväveföreningar
Nitroyhdisteet

610
Derivados cloronitrados
Chlornitroforbindelser
Chlornitroverbindungen
Χλωρονιτροενώσεις
Chloronitro compounds
Dérivés chloronitrés
Cloronitro derivati
Chloornitroverbindingen
Derivados cloronitrados
Klornitroföreningar
Kloorinitroyhdisteet

611
Derivados azoicos y azoxi
Azoxy- og azoforbindelser
Azoxy- und Azoverbindungen
Αζωξυ- και αζω-ενώσεις
Azoxy- and azo compounds
Dérivés azoxy et azoïques
Azossi- e azoderivati
Azoxy- en azoverbindingen
Derivados azoxi e azóicos
Azoxi- och azoföreningar
Atsoksi- ja atsoyhdisteet

612
Derivados aminados
Aminer
Aminoverbindungen
Αμινοενώσεις
Amine compounds
Dérivés aminés
Aminoderivati
Aminoverbindingen
Derivados aminados
Aminer
Amiiniyhdisteet

613
Bases heterocíclicas y derivados
Heterocykliske baser og deres derivater
Heterocyclische Basen und ihre Derivate
Ετεροκυκλικές βάσεις και παράγωγά τους
Heterocyclic bases and their derivatives
Bases hétérocycliques et dérivés
Basi eterocicliche e derivati
Heterocyclische basen en hun derivaten
Bases heterocíclicas e derivados
Heterocykliska baser och deras derivat
Heterosykliset emäkset ja niiden johdannaiset

614
Glucósidos y alcaloides
Glycosider og alkaloider
Glycoside und Alkaloide
Γλυκοζίτες και αλκαλοειδή
Glycosides and alkaloids
Glucosides et alcaloïdes
Glucosidi e alcaloidi
Glycosiden en alkaloïden
Glicósidos e alcalóides
Glykosider och alkaloider
Glykosidit ja alkaloidit

615
Cianatos e isocianatos
Cyanater og isocyanater
Cyanate und Isocyanate
Κυανικές και ισοκυανικές ενώσεις
Cyanates and isocyanates
Cyanates et isocyanates
Cianati e isocianati
Cyanaten en isocyanaten
Cianatos e isocianatos
Cyanater och isocyanater
Syanaatit ja isosyanaatit

616
Amidas y derivados
Amider og deres derivater
Amide und ihre Derivate
Αμίδια και παράγωγά τους
Amides and their derivatives
Amides et dérivés
Ammidi e derivati
Amiden en derivaten
Amidas e derivados
Amider och deras derivat
Amidit ja niiden johdannaiset

617
Peróxidos orgánicos
Organiske peroxider
Organische Peroxide
Οργανικά υπεροξείδια
Organic peroxides
Peroxydes organiques
Perossidi organici
Organische peroxiden
Peróxidos orgânicos
Organiska peroxider
Orgaaniset peroksidit

647
Enzimas
Enzymer
Enzyme
Ένζυμα
Enzymes
Enzymes
Enzimi
Enzymen
Enzimas
Enzymer
Entsyymit

648
Sustancias complejas derivadas del carbón
Komplekse kulderivater
Aus Kohle abgeleitete komplexe Stoffe
Σύμπλοκες ουσίες παραγόμενες από άνθρακα
Complex substances derived from coal
Substances complexes dérivées du charbon
Sostanze complesse derivate dal carbone
Complexe steenkoolderivaten
Substâncias complexas derivadas do carvão
Komplexa kolderivat
Monimutkaiset hiilijohdannaiset

649
Sustancias complejas derivadas del petróleo
Komplekse oliederivater
Aus Erdöl abgeleitete komplexe Stoffe
Σύμπλοκες ουσίες παραγόμενες από πετρέλαιο
Complex substances derived from petroleum
Substances complexes dérivées du pétrole
Sostanze complesse derivate dal petrolio
Complexe aardoliederivaten
Substâncias complexas derivadas do petróleo
Komplexa oljederivat
Monimutkaiset öljyjohdannaisetgo 1

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

ANEXO 1B

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
004-002-00-2	Compuestos de berilio, excepto los silicatos dobles de aluminio y berilio, y excepto los especialmente indicados en este anexo	A E	—	—	Carc. Cat. 2; R49 T+; R26 T; R25-48/23 Xi; R36/37/38 R43 N; R51-53	T+; N R: 49-25-26-36/37/38-43-48/23-51/53 S: 53-45-61		
006-015-00-9	Diurón (ISO) *N*'-(3,4-diclorofenil)-*N*,*N*-dimetilurea		206-354-4	330-54-1	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22-48/22 N; R50-53	Xn; N R: 22-40-48/22-50/53 S: (2-)13-22-23-37-46-60-61		
006-024-00-8	Proxan-sodio (ISO) Ditiocarbonato de *O*-isopropilo y de sodio		205-443-5	140-93-2	Xn; R22 Xi; R38 N; R51-53	Xn; N R: 22-38-51/53 S: (2-)13-61		
006-032-00-1	Monolinurón (ISO) 3-(4-clorofenil)-1-metoxi-1-metilurea		217-129-5	1746-81-2	Xn; R22-48/22 N; R50-53	Xn; N R: 22-48/22-50/53 S: (2-)22-60-61		
006-041-00-0	Cloruro de dimetilcarbamoilo	E	201-208-6	79-44-7	Carc. Cat. 2; R45 T; R23 Xn; R22 Xi; R36/37/38	T R: 45-22-23-36/37/38 S: 53-45	C ≥ 25 %: T; R45-22-23-36/37/38 20 % ≤ C < 25 %: T; R45-20-36/37/38 3 % ≤ C < 20 %: T; R45-20 0,001 % ≤ C < 3 %: T; R45	
006-069-00-3	Tiofanato-metil (ISO)		245-740-7	23564-05-8	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20-43-50/53-68 S: (2-)36/37-46-60-61		
007-015-00-1	O-etilhidroxilamina		402-030-3	624-86-2	F; R11 T; R23/24/25-48/23 Xi; R36 R43 N; R50	F; T; N R: 11-23/24/25-36-43-48/23-50 S: (1/2-)16-26-36/37/39-45-60-61		
009-014-00-1	Hexafluorosilicato de plomo	E	247-278-1	25808-74-6	Repr. Cat. 1; R61 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R20/22 R33 N; R50-53	T; N R: 61-62-20/22-33-50/53 S: 53-45-60-61		1

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
013-002-00-1	Aluminio en polvo (estabilizado)		231-072-3	—	F; R15 R10	F R: 10-15 S: (2-)7/8-43		
015-003-00-2	Fosfuro de calcio		215-142-0	1305-99-3	F; R15/29 T+; R28 N; R50	F; T+; N R: 15/29-28-50 S: (1/2-)22-43-45-61		
015-004-00-8	Fosfuro de aluminio		244-088-0	20859-73-8	F; R15/29 T+; R28 R32 N; R50	F; T+; N R: 15/29-28-32-50 S: (1/2-)3/9/14-30-36/37-45-61		
015-005-00-3	Fosfuro de magnesio		235-023-7	12057-74-8	F; R15/29 T+; R28 N; R50	F; T+; N R: 15/29-28-50 S: (1/2-)22-43-45-61		
015-006-00-9	Difosfuro de trizinc		215-244-5	1314-84-7	F; R15/29 T+; R28 R32 N; R50-53	F; T+; N R: 15/29-28-32-50/53 S: (1/2-)3/9/14-30-36/37-45-60-61		
015-019-00-X	Diclorvos (ISO) 2,2-diclorovinil dimetil fosfato		200-547-7	62-73-7	T+; R26 T; R24/25 R43 N; R50	T+; N R: 24/25-26-43-50 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
015-106-00-2	Hexametiltriamida fosfórica		211-653-8	680-31-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46	T R: 45-46 S: 53-45	C ≥ 0,1 %: T; R45-46 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
015-121-00-4	Edifenfos (ISO) Ditiofosfato de etilo y de *S*,*S*-difenilo		241-178-1	17109-49-8	T; R23/25 Xn; R21 R43 N; R50-53	T; N R: 21-23/25-43-50/53 S: (1/2-)36/37-45-60-61		
015-137-00-1	Pyrazophos (ISO) Tiofosfato de *O*,*O*-dietil *O*-(6-etoxicarbonil-5-metilpirazolo[2,3-a]pirimidin-2-ilo)		236-656-1	13457-18-6	Xn; R20/22 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
015-156-00-5	3-[(dimetoxifosfinotioil)oxi]metacrilato de metilo [1] Metacrifos (ISO) [2] (E)-3-[(dimetoxifosfinotioil)oxi]metacrilato de metilo [2]		250-366-2 [1] - [2]	30864-28-9 [1] 62610-77-9 [2]	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
015-157-00-0	Ácido fosfónico [1] Ácido fosforoso [2]		233-663-1 [1] 237-066-7 [2]	10294-56-1 [1] 13598-36-2 [2]	Xn; R22 C; R35	C R: 22-35 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
016-002-00-X	Sulfuro de bario		244-214-4	21109-95-5	R31 Xn; R20/22 N; R50	Xn; N R: 20/22-31-50 S: (2-)28-61		
016-003-00-5	Polisulfuros de bario		256-814-3	50864-67-0	R31 Xi; R36/37/38 N; R50	Xi; N R: 31-36/37/38-50 S: (2-)28-61		
016-004-00-0	Sulfuro de calcio		243-873-5	20548-54-3	R31 Xi; R36/37/38 N; R50	Xi; N R: 31-36/37/38-50 S: (2-)28-61		
016-005-00-6	Polisulfuros de calcio		215-709-2	1344-81-6	R31 Xi; R36/37/38 N; R50	Xi; N R: 31-36/37/38-50 S: (2-)28-61		
016-011-00-9	Dióxido de azufre		231-195-2	7446-09-5	T; R23 C; R34	T R: 23-34 S: (1/2-)9-26-36/37/39-45	C ≥ 20 %: T; R23-34 5 % ≤ C < 20 %: C; R20-34 0,5 % ≤ C < 5 %: Xi; R36/37/38	5
020-002-00-5	Cianuro de calcio		209-740-0	592-01-8	T+; R28 R32 N; R50-53	T+; N R: 28-32-50/53 S: (1/2-)7/8-23-36/37-45-60-61		
027-001-00-9	Cobalto		231-158-0	7440-48-4	R42/43 R53	Xn R: 42/43-53 S: (2-)22-24-37-61		
027-002-00-4	Óxido de cobalto		215-154-6	1307-96-6	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
027-003-00-X	Sulfuro de cobalto		215-273-3	1317-42-6	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
028-003-00-2	Monóxido de níquel		215-215-7	1313-99-1	Carc. Cat. 1; R49 R43 R53	T R: 49-43-53 S: 53-45-61		
028-004-00-8	Dióxido de níquel		234-823-3	12035-36-8	Carc. Cat. 1; R49 R43 R53	T R: 49-43-53 S: 53-45-61		
028-005-00-3	Trióxido de diníquel		215-217-8	1314-06-3	Carc. Cat. 1; R49 R43 R53	T R: 49-43-53 S: 53-45-61		
028-006-00-9	Sulfuro de níquel		240-841-2	16812-54-7	Carc. Cat. 1; R49 R43 N; R50-53	T; N R: 49-43-50/53 S: 53-45-60-61		
028-007-00-4	Disulfuro de triníquel		234-829-6	12035-72-2	Carc. Cat. 1; R49 R43 N; R51-53	T; N R: 49-43-51/53 S: 53-45-61		
028-008-00-X	Dihidróxido de níquel		235-008-5	12054-48-7	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R20/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-40-43-50/53 S: (2-)22-36-60-61		
034-001-00-2	Selenio		231-957-4	7782-49-2	T; R23/25 R33 R53	T R: 23/25-33-53 S: (1/2-)20/21-28-45-61		
048-010-00-4	Sulfuro de cadmio		215-147-8	1306-23-6	Carc. Cat. 3; R40 T; R48/23/25 Xn; R22 R53	T R: 22-40-48/23/25-53 S: (1/2-)22-36/37-45-61	C ≥ 10 %: T; R22-40-48/23/25 1 % ≤ C < 10 %: Xn; R40-48/20/22 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R48/20/22	1
050-003-00-6	Acetato de fentin (ISO) Acetato de trifenilestaño		212-984-0	900-95-8	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 3; R63 T+; R26 T; R24/25-48/23 Xi; R37/38-41 N; R50-53	T+; N R: 24/25-26-37/38-40-41-48/23-50/53-63 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
050-004-00-1	Hidróxido de fentín (ISO) Hidróxido de trifenilestaño		200-990-6	76-87-9	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 3; R63 T+; R26 T; R24/25-48/23 Xi; R37/38-41 N; R50-53	T+; N R: 24/25-26-37/38-40-41-48/23-50/53-63 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-60-61		
050-013-00-0	Compuestos de trioetilestaño, excepto aquellos específicamente expresados en este anexo	A	—	—	Xi; R36/37/38 R53	Xi R: 36/37/38-53 S: (2-)61	C ≥ 1 %: Xi; R36/37/38	1
078-001-00-0	Tetracloroplatinatos, excepto aquellos específicamente expresados en este anexo	A	—	—	T; R25 Xi; R41 R42/43	T R: 25-41-42/43 S: (2-)22-26-36/37/39-45		
078-005-00-2	Hexacloroplatinatos, excepto los especialmente indicados en este anexo	A	—	—	T; R25 Xi; R41 R42/43	T R: 25-41-42/43 S: (1/2-)22-26-36/37/39-45		
081-001-00-3	Talio		231-138-1	7440-28-0	T+; R26/28 R33 R53	T+ R: 26/28-33-53 S: (1/2-)13-28-45-61		
092-001-00-8	Uranio		231-170-6	7440-61-1	T+; R26/28 R33 R53	T+ R: 26/28-33-53 S: (1/2-)20/21-45-61		
601-004-01-8	butano [1] e isobutano [2] (contiene ≥ 0.1 % butadieno (203-450-8))	C S	203-448-7 [1] 200-857-2 [2]	106-97-8 [1] 75-28-5 [2]	F+; R12 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	F+; T R: 45-46-12 S: 53-45		
601-005-00-6	2,2-dimetilpropano Neopentano		207-343-7	463-82-1	F+; R12 N; R51-53	F+; N R: 12-51/53 S: (2-)9-16-33-61		
601-007-00-7	Hexano, mezcla de isómeros (contiene < 5 % *n*-hexano (203-777-6))	C	—	—	F; R11 Xn; R65 Xi; R38 R67 N; R51-53	F; Xn; N R: 11-38-51/53-65-67 S: (2-)9-16-29-33-61-62		4 6

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
601-013-00-X	1,3-butadieno	D	203-450-8	106-99-0	F+; R12 Carc. Cat. 1; R45 Muta. Cat. 2; R46	F+; T R: 45-46-12 S: 53-45		
601-041-00-2	Dibenzo[*a*,*h*]antraceno		200-181-8	53-70-3	Carc. Cat. 2; R45 N; R50-53	T; N R: 45-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 0,01 %: T; R45	
602-027-00-9	Tricloroetileno		201-167-4	79-01-6	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 R67 Xi; R36/38 R52-53	T R: 45-36/38-52/53-67 S: 53-45-61		6
602-037-00-3	*α*-clorotolueno Cloruro de bencilo	E	202-853-6	100-44-7	Carc. Cat. 2; R45 T; R23 Xn; R22-48/22 Xi; R37/38-41	T R: 45-22-23-37/38-41-48/22 S: 53-45		
602-073-00-X	1,4-diclorobut-2-eno	E	212-121-8	764-41-0	Carc. Cat. 2; R45 T+; R26 T; R24/25 C; R34 N; R50-53	T+; N R: 45-24/25-26-34-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 25 %: T+; R45-24/25-26-34 10 % ≤ C < 25 %: T+; R45-21/22-26-34 7 % ≤ C < 10 %: T+; R45-21/22-26-36/37/38 5 % ≤ C < 7 %: T; R45-21/22-23-36/37/38 3 % ≤ C < 5 %: T; R45-21/22-23 1 % ≤ C < 3 %: T; R45-23 0,1 % ≤ C < 1 %: T; R45-20 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
602-076-00-6	2,3,4-triclorobut-1-eno		219-397-9	2431-50-7	Carc. Cat 3; R40 T; R23 Xn; R22 Xi; R36/37/38 N; R50-53	T; N R: 22-23-36/37/38-40-50/53 S: (1/2-)36/37-45-60-61	C ≥ 25 %: T; R22-23-36/37/38-40 20 % ≤ C <25 %: Xn; R20-36/37/38-40 3 % ≤ C < 20 %: Xn; R20-40 0,1 % ≤ C < 3 %: Xn; R40	
602-084-00-X	1,1-dicloro-1-fluoroetano		404-080-1	1717-00-6	R52-53 N; R59	N R: 52/53-59 S: 59-61		
603-014-00-0	2-butoxietanol Éter monobutílico del etilenglicol Butilglicol		203-905-0	111-76-2	Xn; R20/21/22 Xi; R36/38	Xn R: 20/21/22-36/38 S: (2-)36/37-46		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
603-024-00-5	1,4-dioxano	D	204-661-8	123-91-1	F; R11-19 Carc. Cat. 3; R40 Xi; R36/37 R66	F; Xn R: 11-19-36/37-40-66 S: (2-)9-16-36/37-46		
603-038-00-1	Alil-2,3-epoxipropileter-1 Éter de alilo y de glicidilo		203-442-4	106-92-3	R10 Carc. Cat. 3; R40 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R20/22 Xi; R37/38-41 R43 R52-53	Xn R: 10-20/22-37/38-40-41-43-52/53-62-68 S: (2-)24/25-26-36/37/39-61		
603-039-00-7	Butil 2,3-epoxipropil eter Éter de n-butilo y de glicidilo		219-376-4	2426-08-6	R10 Carc. Cat. 3; R40 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20/22 Xi; R37 R43 R52-53	Xn R: 10-20/22-37-40-43-52/53-68 S: (2-)24/25-36/37-61		
603-044-00-4	Dicofol (ISO) 2,2,2-tricloro-1,1-bis(4-clorofenil)etanol		204-082-0	115-32-2	Xn; R21/22 Xi; R38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-38-43-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
603-046-00-5	Éter diclorometílico Éter bisclorometílico	E	208-832-8	542-88-1	R10 Carc. Cat. 1; R45 T+; R26 T; R24 Xn; R22	T+ R: 45-10-22-24-26 S: 53-45	C ≥ 25 %: T+; R45-22-24-26 7 % ≤ C < 25 %: T+; R45-21-26 3 % ≤ C < 7 %: T; R45-21-23 1 % ≤ C < 3 %: T; R45-23 0,1 % ≤ C < 1 %: T; R45-20 0,001 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
603-049-00-1	Clorfenetol (ISO) 1,1-bis(4-clorofenil)etanol		201-246-3	80-06-8	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)36-61		
603-055-00-4	Óxido de propileno 1,2-epoxipropano Metiloxirano	E	200-879-2	75-56-9	F+; R12 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Xn; R20/21/22 Xi; R36/37/38	F+; T R: 45-46-12-20/21/22-36/37/38 S: 53-45		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
603-065-00-9	1,3-bis(2,3-epoxipropoxi)benceno Éter diglicido del resorcinol		202-987-5	101-90-6	Carc. Cat. 3; R40 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R21/22 Xi; R36/38 R43 R52-53	Xn R: 21/22-36/38-40-43-52/53-68 S: (2-)23-36/37-61		
603-067-00-X	1,2-epoxi-3-fenoxipropano Óxido de glicidilo y de fenilo	E	204-557-2	122-60-1	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20 Xi; R37/38 R43 R52-53	T R: 45-20-37/38-43-52/53 S: 53-45-61		
603-085-00-8	Bronopol (DCI) 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol		200-143-0	52-51-7	Xn; R21/22 Xi; R37/38-41 N; R50	Xn; N R: 21/22-37/38-41-50 S: (2-)26-37/39-61		
603-091-00-0	*exo* -1-metil-4-(1-metiletil)-7-oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-ol		402-470-6	87172-89-2	Xn; R22 Xi; R41	Xn R: 22-41 S: (2-)26-39		
604-011-00-7	2,4-diclorofenol		204-429-6	120-83-2	T; R24 Xn; R22 C; R34 N; R51-53	T; N R: 22-24-34-51/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
604-021-00-1	Óxido de sodio y de bifenil-2-ilo		205-055-6	132-27-4	Xn; R22 Xi; R37/38-41 N; R50	Xn; N R: 22-37/38-41-50 S: (2-)22-26-61		
604-038-00-4	4-cloro-3,5-dimetilfenol [1] Cloroxilenol [2]		201-793-8 [1] 215-316-6 [2]	88-04-0 [1] 1321-23-9 [2]	Xn; R22 Xi; R36/38 R43	Xn R: 22-36/38-43 S: (2-)24-37		
605-008-00-3	Aldehído acrílico Acroleína	D	203-453-4	107-02-8	F; R11 T+; R26 T; R24/25 C; R34 N; R50	F; T+; N R: 11-24/25-26-34-50 S: 23-26-28-36/37/39-45-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
605-009-00-9	Crotonaldehído [1] 2-butenal [1] (*E*)-2-butenal [2] (*E*)-crotonaldehído [2]		224-030-0 [1] 204-647-1 [2]	4170-30-3 [1] 123-73-9 [2]	F; R11 Muta. Cat. 3; R68 T+; R26 T; R24/25 Xn; R48/22 Xi; R37/38-41 N; R50	F; T+; N R: 11-24/25-26-37/38-41-48/22-50-68 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-61		
607-004-00-7	Ácido tricloroacético		200-927-2	76-03-9	C; R35 N; R50-53	C; N R: 35-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61	C ≥ 10 %: C; R35 5 % ≤ C < 10 %: C; R34 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R36/37/38	
607-005-00-2	TCA-sodio (ISO) Tricloroacetato de sodio		211-479-2	650-51-1	Xi; R37 N; R50-53	Xi; N R: 37-50/53 S: (2-)46-60-61		
607-035-00-6	Metacrilato de metilo	D	201-297-1	80-62-6	F; R11 Xi; R37/38 R43	F; Xi R: 11-37/38-43 S: (2-)24-37-46		
607-039-00-8	2,4-D (ISO) Ácido2,4-diclorofenoxiacetico		202-361-1	94-75-7	Xn; R22 Xi; R37-41 R43 R52-53	Xn R: 22-37-41-43-52/53 S: (2-)24/25-26-36/37/39-46-61		
607-040-00-3	Sales de 2,4-D	A	—	—	Xn; R22 Xi; R41 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-43-51/53 S: (2-)24/25-26-36/37/39-46-61		
607-043-00-X	Dicamba (ISO) Ácido 3,6-dicloro-2-metoxi-benzoico		217-635-6	1918-00-9	Xn; R22 Xi; R41 R52-53	Xn R: 22-41-52/53 S: (2-)26-61		
607-061-00-8	Ácido acrílico	D	201-177-9	79-10-7	R10 Xn; R20/21/22 C; R35 N; R50	C; N R: 10-20/21/22-35-50 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: C; R20/21/22-35 10 % ≤ C < 25 %: C; R35 5 % ≤ C < 10 %: C; R34 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R36/37/38	
607-083-00-8	2,4-DB (ISO) Ácido 4-(2,4-diclorofenoxi)butírico		202-366-9	94-82-6	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)25-29-46-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
607-084-00-3	Sales de 2,4-DB	A	—	—	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-)26-29-39-46-61		
607-088-00-5	Ácido 2-metilpropenoico Ácido metacrílico	D	201-204-4	79-41-4	Xn; R21/22 C; R35	C R: 21/22-35 S: (1/2-)26-36/37/39-45	C ≥ 25 %: C; R21/22-35 10 % ≤ C < 25 %: C; R35 5 % ≤ C < 10 %: C; R34 1 % ≤ C < 5 %: Xi; R36/37/38	
607-133-00-9	Monoalquil o monoaril o monoalquilaril ésteres de ácido acrílico excepto los especialmente citados en este anexo	A	—	—	Xi; R36/37/38 N; R51-53	Xi; N R: 36/37/38-51/53 S: (2-)26-28-61	C ≥ 10 %: Xi; R36/37/38	
607-134-00-4	Monoalquil o monoaril o monoalquilaril ésteres de ácido metacrílico excepto los especialmente citados en este anexo	A	—	—	Xi; R36/37/38	Xi R: 36/37/38 S: (2-)26-28	C ≥ 10 %: Xi; R36/37/38	
607-288-00-2	(*c*-(3-(1-(3-(*e*-6-dicloro-5-cianopirimidín-*f*-il(metil)amino)propil)-1,6-dihidro-2-hidroxi-4-metil-6-oxo-3-piridilazo)-4-Sulfonatofenilsulfamoil)ftalocianin-*a,b,d*-trisulfonato(6-))niquelato II de tetrasodio, donde *a* es 1 o 2 o 3 o 4,*b* es 8 o 9 o 10 o 11, *c* es 15 o 16 o 17 o 18, *d* es 22 o 23 o 24 o 25 y donde *e* y *f* aparecen simultáneamente, son 2 y 4 o 4 y 2 respectivamente		410-160-7	148732-74-5	Xi; R36 R43 R52-53	Xi R: 36-43-52/53 S: (2-)22-26-36/37-61		
607-300-00-6	[2-(5-cloro-2,6-difluoropirimidin-4-ilamino)-5-(*b*-sulfamoil-*c,d*-sulfonatoftalocianin-*a*-il-*K*4,N29,N30,N31,N32-sulfonilamino)benzoato(5-)]cuprato(II) de trisodio donde *a*=1,2,3 o 4 *b*=8,9,10 o 11 *c*=15,16,17 o 18 *d*=22,23,24 o 25		411-430-7	—	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)26-36/37/39		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
608-001-00-3	Acetonitrilo Cianuro de metilo		200-835-2	75-05-8	F; R11 Xn; R20/21/22 Xi; R36	F; Xn R: 11-20/21/22-36 S: (1/2-)16-36/37		
608-007-00-6	Ioxinil (ISO) 4-hidroxi-3,5-diiodobenzonitrilo		216-881-1	1689-83-4	Repr. Cat. 3; R63 T; R25 Xn; R21 N; R50-53	T; N R: 21-25-50/53-63 S: (1/2-)36/37-45-60-61		
608-014-00-4	Clorotalonil (ISO) Tetracloroisoftalonitrilo		217-588-1	1897-45-6	Carc. Cat. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 40-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
608-015-00-X	Diclobenil (ISO) 2,6-diclorobenzonitrilo		214-787-5	1194-65-6	Xn; R21 N; R51-53	Xn; N R: 21-51/53 S: (2-)36/37-61		
608-017-00-0	Octanoato de bromoxinilo (ISO) Octanoato de 2,6-dibromo-4-cianofenilo		216-885-3	1689-99-2	Repr. Cat. 3; R63 Xn; R21/22 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-50/53-63 S: (2-)36/37-60-61		
608-018-00-6	Octanoato de ioxinilo (ISO) Octanoato de 4-ciano-2,6-diiodofenilo		223-375-4	3861-47-0	Repr. Cat. 3; R63 Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53-63 S: (2-)36/37-60-61		
609-016-00-8	Dinitrofenol [1] 2,4 (o 2,6)-dinitrofenol [2]		247-096-2 [1] 275-732-9 [2]	25550-58-7 [1] 71629-74-8 [2]	T; R23/24/25 R33 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-33-50/53 S: (1/2-)28-37-45-60-61		
609-021-00-5	Sal de sodio del DNOC [1] Sal de potasio del DNOC [2]		219-007-7 [1] - [2]	2312-76-7 [1] 5787-96-2 [2]	T; R23/24/25 R33 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-33-50/53 S: (1/2-)13-45-60-61		
609-022-00-0	Sal de amonio del DNOC		221-037-0	2980-64-5	T+; R26/27/28 R33 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-33-50/53 S: (1/2-)13-28-45-60-61		
609-024-00-1	Binapacril (ISO) 3-metilcrotonato de 2-*sec*-butil-4,6-dinitrofenilo	E	207-612-9	485-31-4	Repr. Cat. 2; R61 Xn; R21/22 N; R50-53	T; N R: 61-21/22-50/53 S: 53-45-60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
609-026-00-2	Sales y ésteres de dinoseb, excepto aquellos específicamente expresados en este anexo	A E	—	—	R44 Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 T; R24/25 Xi; R36 N; R50-53	T; N R: 61-62-24/25-36-44-50/53 S: 53-45-60-61		
609-027-00-8	Dinoctón Mezcla de los isómeros de reacción: carbonato de metilo y de 2,6-dinitro-4-octilfenilo, carbonato de metilo y de 2,4-dinitro-6-octilfenilo		—	63919-26-6	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
609-028-00-3	Dinex 2-ciclohexil-4,6-dinitrofenol		205-042-5	131-89-5	T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-50/53 S: (1/2-)13-45-60-61		
609-029-00-9	Sales y ésteres de dinex	A	—	—	T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-50/53 S: (1/2-)13-45-60-61		
609-032-00-5	Bromofenoxim (ISO) 3,5-dibromo-4-hidroxibenzaldehido-O-(2,4-dinitrofenil)-oxima		236-129-6	13181-17-4	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)25-60-61		
609-033-00-0	Dinosam 2-(1-metilbutil)-4,6-dinitrofenol		—	4097-36-3	T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-50/53 S: (1/2-)13-45-60-61		
609-034-00-6	Sales y ésteres de dinosam	A	—	—	T; R23/24/25 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-50/53 S: (1/2-)13-45-60-61		
609-042-00-X	Pendimetalina (ISO) *N*-(1-etilpropil)-2,6-dinitro-3,4-xilidina		254-938-2	40487-42-1	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-29-37-60-61		
609-045-00-6	Mezcla de: carbonato de 4,6-dinitro-2-(3-octil)fenilo y de metilo; carbonato de 4,6-dinitro-2-(4-octil)fenilo y de metilo Dinocton-6		—	8069-76-9	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
609-046-00-1	Trifluralina (ISO) (contenido < 0.5 ppm NPDA)		216-428-8	1582-09-8	Xi; R36 R43 N; R50-53	Xi; N R: 36-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
609-053-00-X	Hidrazina-tri-nitrometano	E	414-850-9	—	E; R3 O; R8 Carc. Cat. 2; R45 T; R23/25 R43	E; T R: 45-3-8-23/25-43 S: 53-45		
611-003-00-7	Fenaminosulf (ISO) 4-dimetilaminobenzenodiazosulfonato de sodio		205-419-4	140-56-7	T; R25 Xn; R21 R52-53	T R: 21-25-52/53 S: (1/2-)36/37-45-61		
612-023-00-9	Fenilhidracina [1] Cloruro de fenilhidracina [2] Hidrocloruro de fenilhidracina [3] Sulfato de fenilhidracina (1:2) [4]	E	202-873-5 [1] 200-444-7 [2] 248-259-0 [3] 257-622-2 [4]	100-63-0 [1] 59-88-1 [2] 27140-08-5 [3] 52033-74-6 [4]	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 T; R23/24/25-48/23/24/25 Xi; R36/38 R43 N; R50	T; N R: 45-23/24/25-36/38-43-48/23/24/25-50 S: 53-45-61		
612-024-00-4	*m*-toluidina		203-583-1	108-44-1	T; R23/24/25 R33 N; R50	T; N R: 23/24/25-33-50 S: (1/2-)28-36/37-45-61		
612-027-00-0	Xilidina excepto de los especialmente citados en este anexo	C	—	—	T; R23/24/25 R33 N; R51-53	T; N R: 23/24/25-33-51/53 S: (1/2-)28-36/37-45-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
612-077-00-3	Dimetilnitrosoamina	E	200-549-8	62-75-9	Carc. Cat. 2; R45 T+; R26 T; R25-48/25 N; R51-53	T+; N R: 45-25-26-48/25-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %: T+; R45-25-26-48/25 10 % ≤ C < 25 %: T+; R45-22-26-48/25 7 % ≤ C < 10 %: T+; R45-22-26-48/22 3 % ≤ C < 7 %: T; R45-22-23-48/22 1 % ≤ C < 3 %: T; R45-23-48/22 0,1 % ≤ C < 1 %: T; R45-20 0,001 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	
612-083-00-6	1-metil-3-nitro-1-nitrosoguanidina	E	200-730-1	70-25-7	Carc. Cat. 2; R45 Xn; R20 Xi; R36/38 N; R51-53	T; N R: 45-20-36/38-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %: T+; R45-20-36/38 20 % ≤ C < 25 %: T+; R45-36/38 0,01 % ≤ C < 20 %: T; R45	
612-088-00-3	Simazina (ISO)		204-535-2	122-34-9	Carc. Cat. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 40-50/53 S: (2-)36/37-46-60-61		
612-098-00-8	Nitrosodipropilamina	E	210-698-0	621-64-7	Carc. Cat. 2; R45 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 45-22-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 25 %: T+; R45-22 0,001 % ≤ C < 25 %: T; R45	
613-025-00-2	Cinerina I 2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciclopropanocarboxilato de 3-(but-2-enil)-2-metil-4-oxociclopent-2-enilo		246-948-0	25402-06-6	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
613-026-00-8	Cinerina II 2,2-dimetil-3-(3-metoxi-2-metil-3-oxoprop-1-enil)ciclopropanocarboxilato de 3-(but-2-enil)-2-metil-4-oxociclopent-2-enilo		204-454-2	121-20-0	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
613-033-00-6	2-metilaziridina	E	200-878-7	75-55-8	F; R11 Carc. Cat. 2; R45 T+; R26/27/28 Xi; R41 N; R51-53	F; T+; N R: 45-11-26/27/28-41-51/53 S: 53-45-61	C ≥ 10 %: T+; R45-26/27/28-41 7 % ≤ C < 10 %: T+; R45-26/27/28-36 5 % ≤ C < 7 %: T; R45-23/24/25-36 1 % ≤ C < 5 %: T; R45-23/24/25 0,1 % ≤ C < 1 %: T; R45-20/21/22 0,01 % ≤ C < 0,1 %: T; R45	

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
613-042-00-5	1-[2-(aliloxi)-2-(2,4-diclorofenil)etil]-1*H*-imidazol		252-615-0	35554-44-0	Xn; R20/22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-41-50/53 S: (2-)26-39-60-61		
613-044-00-6	Captan (ISO)		205-087-0	133-06-2	Carc. Cat. 3; R40 T; R23 Xi; R41 R43 N; R50	T; N R: 23-40-41-43-50 S: (1/2-)26-29-36/37/39-45-61		
613-045-00-1	Folpet (ISO) *N*-(triclorometiltio)ftalimida		205-088-6	133-07-3	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R20 Xi; R36 R43 N; R50	Xn; N R: 20-36-40-43-50 S: (2-)36/37-46-61		
613-068-00-7	Atrazina (ISO)		217-617-8	1912-24-9	Xn; R48/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 43-48/22-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
613-070-00-8	Propilentiourea		—	2122-19-2	Repr. Cat. 3; R63 Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53-63 S: (2-)36/37-46-61		
613-090-00-7	Dicloruro de paracuat [1] Sulfato de dimetilo de paracuat [2]		217-615-7 [1] 218-196-3 [2]	1910-42-5 [1] 2074-50-2 [2]	T+; R26 T; R24/25-48/25 Xi; R36/37/38 N; R50-53	T+; N R: 24/25-26-36/37/38-48/25-50/53 S: (1/2-)22-28-36/37/39-45-60-61		
613-116-00-7	Dicloro-*N*-[(dimetilamino)sulfonil]fluoro-*N*-(*p*-tolil)metanosulfenamida		211-986-9	731-27-1	T; R23 Xn; R48/20 Xi; R36/37/38 R43 N; R50-53	T; N R: 23-36/37/38-43-48/20-50/53 S: (1/2-)24-26-37-38-45-60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
615-005-00-9	Diisocianato de 4,4'-metilendifenilo [1] Diisocianato de 2,2'-metilendifenilo [2] Isocianato de *o*-(*p*-isocianatobencil)fenilo [3] Metilendifenilodiisocianato [4] 4,4'-diisocianato de difenilmetano [1] 2,2'-diisocianato de difenilmetano [2] 2,4'-diisocianato de difenilmetano [3]	C	202-966-0 [1] 219-799-4 [2] 227-534-9 [3] 247-714-0 [4]	101-68-8 [1] 2536-05-2 [2] 5873-54-1 [3] 26447-40-5 [4]	Xn; R20 Xi; R36/37/38 R42/43	Xn R: 20-36/37/38-42/43 S: (1/2-)23-36/37-45	C ≥ 25 %: Xn; R20-36/37/38-42/43 5 % ≤ C < 25 %: Xn; R36/37/38-42/43 1 % ≤ C < 5 %: Xn; R42/43 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R42	2
616-003-00-0	Acrilamida	D E	201-173-7	79-06-1	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 2; R46 Repr. Cat. 3; R62 T; R25-48/23/24/25 Xn; R20/21 Xi; R36/38 R43	T R: 45-46-20/21-25-36/38-43-48/23/24/25-62 S: 53-45		
616-004-00-6	Alidocloro (ISO) *N*, *N*-dialilcloroacetamida		202-270-7	93-71-0	Xn; R21/22 Xi; R36/38 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-36/38-51/53 S: (2-)26-28-36/37/39-61		
616-007-00-2	Difenamida (ISO) 2,2-difenil-*N*,*N*-dimetilacetamida		213-482-4	957-51-7	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)61		
616-008-00-8	Propacloro (ISO) *N*-isopropil-*N*-fenil-2-cloroacetamida		217-638-2	1918-16-7	Xn; R22 Xi; R36 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-36-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
616-009-00-3	Propanil (ISO) 3',4'-dicloropropionanilida		211-914-6	709-98-8	Xn; R22 N; R50	Xn; N R: 22-50 S: (2-)22-61		
616-011-00-4	*N*,*N*-dimetilacetamida	E	204-826-4	127-19-5	Repr. Cat. 2; R61 Xn; R20/21	T R: 61-20/21 S: 53-45	C ≥ 25 %: T; R61-20/21 5 % ≤ C < 25 %: T; R61	

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
616-014-00-0	2-butanona-oxima		202-496-6	96-29-7	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R21 Xi; R41 R43	Xn R: 21-40-41-43 S: (2-)13-23-26-36/37/39		
616-015-00-6	Alacloro (ISO) 2-cloro-2',6'-dietil-*N*-(metoximetil)acetanilida		240-110-8	15972-60-8	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-40-43-50/53 S: (2-)36/37/39-60-61		
616-017-00-7	Clorhidrato de cartap		239-309-2	15263-52-2	Xn; R21/22 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
616-018-00-2	*N*,*N*-dietil-*m*-toluamida		205-149-7	134-62-3	Xn; R22 Xi; R36/38 R52-53	Xn R: 22-36/38-52/53 S: (2-)61		
616-020-00-3	Tebutiuron (ISO) 1-(5-*terc*-butil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1,3-dimetilurea		251-793-7	34014-18-1	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)37-60-61		
616-021-00-9	Tiazfluron (ISO) 1,3-dimetil-1-(5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-il)urea		246-901-4	25366-23-8	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
616-025-00-0	Valinamida		402-840-7	20108-78-5	Repr. Cat. 3; R62 Xi; R36 R43	Xn R: 36-43-62 S: (2-)26-36/37		
650-013-00-6	Amianto	E	— — — — — — —	12001-28-4 132207-32-0 12172-73-5 77536-66-4 77536-68-6 77536-67-5 12001-29-5	Carc. Cat. 1; R45 T; R48/23	T R: 45-48/23 S: 53-45		

ANEXO 1C

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
004-003-00-8	Óxido de berilio	E	215-133-1	1304-56-9	Carc. Cat. 2; R49 T+; R26 T; R25-48/23 Xi; R36/37/38 R43	T+ R: 49-25-26-36/37/38-43-48/23 S: 53-45		
007-025-00-6	(4-hidrazinofenil)-*N*-metilmetansulfonamida, clorhidrato		406-090-1	81880-96-8	Muta. Cat. 3; R68 T; R25-48/25 R43 N; R50-53	T; N R: 25-43-48/25-68-50/53 S: (1/2-)22-36/37/39-45-60-61		
007-026-00-1	Oxo-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)amino]carbonilacetohidrazida		413-230-5	122035-71-6	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)8-22-24-26-30-37/39		
007-027-00-7	1,6-bis[3,3-bis((1-metilpentilidenimino)propil)ureido]hexano		420-190-2	—	Xn; R21/22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 21/22-34-43-50/53 S: (1/2-)7-26-36/37/39-45-60-61		
013-008-00-4	Ioduro de di-*n*-octilaluminio		408-190-0	7585-14-0	R14 F; R17 C; R34 N; R50-53	F; C; N R: 14-17-34-50/53 S: (1/2-)6-16-26-36/37/39-43-45-60-61		
014-017-00-6	Flusilazol (ISO) Bis(4-fluorofenil)(metil)(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)silano	E	—	85509-19-9	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 2; R61 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 61-22-40-51/53 S: 53-45-61		
014-018-00-1	Octametilciclotetrasiloxano		209-136-7	556-67-2	Repr. Cat. 3; R62 R53	Xn R: 53-62 S: (2-)36/37-46-51-61		
014-019-00-7	Mezcla de: 4-[[bis-(4-fluorofenil)metilsilil]metil]-4*H*-1,2,4-triazol; 1-[[bis-(4-fluorofenil)metilsilil]metil]-1*H*-1,2,4-triazol	E	403-250-2	—	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 2; R61 Xn; R22 N; R51-53	T; N R: 61-22-40-51/53 S: 53-45-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
014-020-00-2	Bis(1,1-dimetil-2-propiniloxi)dimetilsilano		414-960-7	53863-99-3	Xn; R20	Xn R: 20 S: (2)		
014-021-00-8	Tris(isopropeniloxi)fenil silano		411-340-8	52301-18-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
014-022-00-3	Producto de reacción de: (2-hidroxi-4-(3-propenoxi)benzofenona y trietoxisilano) con (producto de hidrólisis de sílice y metiltrimetoxi-silano)		401-530-9	—	F; R11 T; R39/23/24/25 Xn; R20/21/22	F; T R: 11-20/21/22-39/23/24/25 S: (1/2-)16-29-36/37-45		
014-023-00-9	*α*,*ω*-dihidroxipoli(hex-5-en-1-ilmetilsiloxano)		408-160-7	125613-45-8	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
014-024-00-4	1-[(3-(3-cloro-4-fluorofenil)propil)dimetilsilanil]-4-etoxibenceno		412-620-2	121626-74-2	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
014-025-00-X	4-[3-(dietoximetilsilil-propoxi)-2,2,6,6-tetrametil]-piperidina		411-400-3	102089-33-8	Xn; R22-48/21 Xi; R38-41 R52-53	Xn R: 22-38-41-48/21-52/53 S: (2-)26-36/37/39-61		
015-168-00-0	Fostiazato (ISO) (*RS*)-*S*-*sec*-butil-*O*-etiyl-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-ilfosfonotioato		—	98886-44-3	T; R23/25-39 Xn; R21 Xi; R41 R43 N; R50-53	T; N R: 21-23/25-39-41-43-50/53 S: (1/2-)53-45-25-26-39-60-61		
015-169-00-6	Tetrafluoroborato de tributiltetradecilfosfonio		413-520-1	—	Xn; R22-48/22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-43-48/22-50/53 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-60-61		
015-170-00-1	Mezcla de: octilfosfato de di-(1-octano-*N*,*N*,*N*-trimetilamonio) ; di-octilfosfato de 1-octano-*N*,*N*,*N*-trimetilamonio; octilfosfato de1-octano-*N*,*N*,*N*-trimetilamonio		407-490-9	—	Xn; R21/22 C; R34	C R: 21/22-34 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
015-171-00-7	Fosforotioato de *O*,*O*,*O*-tris(2(o 4)-C_{9-10}-isoalquilfenilo)		406-940-1	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
015-172-00-2	Mezcla de: mono(di-(4-metilpent-2-iloxi)tiofosforotionil isopropil)fosfato de bis(isotridecilamonio); bis(di-(4-metil-pent-2-iloxi)tiofosforotionilisopropil) fosfato de isotridecilamonio		406-240-6	—	R10 C; R34 N; R51-53	C; N R: 10-34-51/53 S: (1/2-)23-26-28-36/37/39-45-61		
015-173-00-8	[2-(1,1-dimetiletil)-6-metoxipirimidin-4-il]etilfosfonotioato de metilo		414-080-3	117291-73-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)23-36-60-61		
015-174-00-3	1-cloro-*N*,*N*-dietil-1,1-difenil-1-(fenilmetil)fosforamina		411-370-1	82857-68-9	T; R25 Xi; R41 N; R51-53	T; N R: 25-41-51/53 S: (1/2-)26-37/39-41-45-61		
015-175-00-9	Acetato de *terc*-butil (trifenilfosforanilideno)		412-880-7	35000-38-5	T; R25 Xn; R48/22 Xi; R36 R43 N; R51-53	T; N R: 25-36-43-48/22-51/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
015-176-00-4	*P*,*P*,*P*',*P*'-tetrakis-(*o*-metoxifenil)propano-1,3-difosfina		413-430-2	116163-96-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
015-177-00-X	Ácido ((4-fenilbutil)hidroxifosforil)acético		412-170-7	83623-61-4	Xn; R48/22 Xi; R41 R43	Xn R: 41-43-48/22 S: (2-)22-26-36/37/39		
015-178-00-5	(-)-(1*R*, 2*S*)-(1,2-epoxipropil)fosfonato de (*R*)-α-feniletilamonio monohidrato		418-570-8	25383-07-7	Repr. Cat. 3; R62 N; R51-53	Xn; N R: 62-51/53 S: (2-)22-36/37-61		
015-179-00-0	Producto de condensación UVCB de: cloruro de tetraquis-hidroximetilfosfonio, urea y C_{16-18} sebo-alquilamina hidrogenada destilada		422-720-8	166242-53-1	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R22-48/22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-43-48/22-68-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
016-063-00-2	Metabisulfito sódico		231-673-0	7681-57-4	Xn; R22 Xi; R41 R31	Xn R: 22-31-41 S: (2-)26-39-46		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
016-072-00-1	3-amino-4-hidroxi-*N*-(2-metoxietil)-bencenosulfonamida		411-520-6	112195-27-4	Xi; R41 R43 N; R51-53	Xi; N R: 41-43-51/53 S: (2-)24-26-37/39-61		
016-073-00-7	Tetrakis(fenilmetil)tioperoxidi(carbotioamida)		404-310-0	10591-85-2	R53	R: 53 S: 61		
016-074-00-2	6-fluoro-2-metil-3-(4-metiltiobencil)indeno		405-410-7	—	Xi; R38-41 R43 N; R51-53	Xi; N R: 38-41-43-51/53 S: (2-)26-36/37/39-61		
016-075-00-8	2,2'-dialil-4,4'-sulfonildifenol		411-570-9	41481-66-7	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
016-076-00-3	2,3-bis((2-mercapto-etil)tio)-1-propanotiol		411-290-7	131538-00-6	Xn; R22-48/22 N; R50-53	Xn; N R: 22-48/22-50/53 S: (2-)23-24/25-36-60-61		
016-077-00-9	2-cloro-*p*-toluenosulfocloruro		412-890-1	42413-03-6	C; R34 R43 R52-53	C R: 34-43-52/53 S: (1/2-)23-26-36/37/39-45-61		
016-078-00-4	4-metil-*N*,*N*-bis(2-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)etil)bencenosulfonamida		413-300-5	56187-04-3	R53	R: 53 S: 61		
016-079-00-X	*N*,*N*-bis(2-(*p*-toluenosulfoniloxi)etil)-*p*-toluenosulfonamida		412-920-3	16695-22-0	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2-)24-37-61		
016-080-00-5	2-anilino-5-(2-nitro-4-(*N*-fenilsulfamoil))anilinobencenosulfonato de sodio		412-320-1	31361-99-6	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
016-081-00-0	*N*-etoxicarbonil-*N*-(*p*-tolilsulfonil)azanida de hexahidrociclopenta[c]pirrol-1-(1*H*)-amonio		418-350-1	—	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R22 Xi; R36 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-36-43-68-51/53 S: (2-)26-36/37-61		
016-082-00-6	Etioxisulfurón 1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-3-(2-etoxifenoxisulfonil)urea		—	126801-58-9	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
016-083-00-1	Acibenzolar-S-metil Ácido benzo[1,2,3]tiadiazol-7-carbotioico S-metil éster		420-050-0	135158-54-2	Xi; R36/37/38 R43 N; R50-53	Xi; N R: 36/37/38-43-50/53 S: (2-)24/25-37-46-59-60-61		
016-084-00-7	Prosulfurón 1-(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-3-[2-(3,3,3-trifluoropropil)fenilsulfonil]urea		—	94125-34-5	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
016-085-00-2	Flazasulfurón 1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-3-(3-trifluorometil-2-piridilsulfonil)urea		—	104040-78-0	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
022-003-00-6	Bis(η^5-ciclopentadienil)-bis(2,6-difluoro-3-[pirrol-1-il]-fenil)titanio		412-000-1	125051-32-3	F; R11 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R48/22 N; R51-53	F; Xn; N R: 11-48/22-62-51/53 S: (2-)7-22-33-36/37-61		
024-018-00-3	Cromato sódico	E	231-889-5	7775-11-3	Carc. Cat. 2; R49 Muta. Cat. 2; R46 T+; R26 T; R25 Xn; R21 Xi; R37/38-41 R43 N; R50-53	T+; N R: 49-46-21-25-26-37/38-41-43-50/53 S: 53-45-60-61	C ≥ 7 %: T+; R49-46-21-25-26-37/38-41-43 0,5 % ≤ C < 7 %: T; R49-46-43 0,1 % ≤ C < 0,5 %: T; R49-46	3
025-004-00-X	Di(hexafluorofosfato) de bis(N,N',N''-trimetil-1,4,7-triazaciclononano)-trioxo-dimanganeso (IV) monohidrato		411-760-1	116633-53-5	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
026-001-00-6	Hexafluoroantimoniato de (η-cumeno)-(η-ciclopentadienilo) de hierro(II)		407-840-0	100011-37-8	Xn; R22 Xi; R41 R52-53	Xn R: 22-41-52/53 S: (2-)22-26-39-61		
026-002-00-1	Trifluorometano-sulfonato de (η-cumeno)-(η-ciclopentadienilo) de hierro(II)		407-880-9	117549-13-0	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)26-61		
029-009-00-7	Complejo de cobre de ftalocianino-*N*-[3-(dietilamino)propil]sulfonamida		413-650-9	93971-95-0	R52-53	R: 52/53 S: 61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
029-010-00-3	Mezcla de compuestos de (dodeca-quis(*p*-toliltio)ftalocianinato)cobre(II) a (hexadecaquis(*p*-toliltio)ftalocianinato)cobre(II)		407-700-9	101408-30-4	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
029-011-00-9	Complejo de cobre con [29*H*,31*H*-ftalocianinato-(2-)-*N*29,*N*30,*N*31,*N*32]-((3-(*N*-metil-N-(2-hidroxietil)amino)propil)amino)sulfonil-sulfonato de sodio		412-730-0	150522-10-4	C; R34	C R: 34 S: (1/2-)22-26-36/37/39-45		
033-007-00-2	*terc*-butilarsina		423-320-6	4262-43-5	F; R17 T+; R26	F; T+ R: 17-26 S: (1/2-)9-28-36/37-43-45		
035-004-00-1	Perbromuro de 2-hidroxietilamonio		407-440-6	—	O; R8 Xn; R22 C; R35 R43 N; R50	O; C; N R: 8-22-35-43-50 S: (1/2-)3/7-14-26-36/37/39-45-60-61		
042-004-00-5	Producto de reacción de molibdato amónico y C12-C24-alquilamina dietoxilada (1:5-1:3)		412-780-3	—	Xi; R38 R43 N; R51-53	Xi; N R: 38-43-51/53 S: 24/25-37-61		
050-020-00-9	Trioctilestannano		413-320-4	869-59-0	T; R48/25 Xi; R38 R53	T R: 38-48/25-53 S: (1/2-)23-36/37-45-61		
072-001-00-4	Tetra-n-butóxido de hafnio		411-740-2	22411-22-9	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)24/25-26-37/39		
074-001-00-X	Dihidrógeno-dodecavolframato hexasódico		412-770-9	12141-67-2	Xn; R22 Xi; R41 R52-53	Xn R: 22-41-52/53 S: (2-)22-26-39-61		
074-002-00-5	Productos de reacción de hexacloruro de volframio con 2-metilpropan-2-ol, nonilfenol y pentano-2,4-diona		408-250-6	—	F; R11 Xn; R20 C; R34 R43 N; R50-53	F; C; N R: 11-20-34-43-50/53 S: (1/2-)16-26-29-33-36/37/39-45-60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
601-052-00-2	Naftaleno		202-049-5	91-20-3	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
601-053-00-8	Nonilfenol [1] 4-nonilfenol, ramificado [2]		246-672-0 [1] 284-325-5 [2]	25154-52-3 [1] 84852-15-3 [2]	Xn; R22 C; R34 N; R50-53	C; N R: 22-34-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
601-054-00-3	Mezcla de isómeros de: dibencilbenceno; dibencil(metil)benceno; dibencil(dimetil)benceno; dibencil(trimetil)benceno		405-570-8	—	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
601-055-00-9	Mezcla de isómeros de: mono-(2-tetradecil)naftalenos; bis-(2-tetradecil)naftalenos; tri-(2-tetradecil)naftalenos		410-190-0	132983-41-6	Xi; R36 R53	Xi R: 36-53 S: (2-)26-61		
602-085-00-5	2-bromopropano	E	200-855-1	75-26-3	F; R11 Repr. Cat. 1; R60 Xn; R48/20 R66	F; T R: 60-11-48/20-66 S: 16-53-45		
602-086-00-0	Trifluoroiodometano Yoduro de trifluorometil		219-014-5	2314-97-8	Muta. Cat. 3; R68	Xn R: 68 S: (2-)36/37		
602-087-00-6	1,2,4-triclorobenceno		204-428-0	120-82-1	Xn; R22 Xi; R38 N; R50-53	Xn; N R: 22-38-50/53 S: (2-)23-37/39-60-61		
602-088-00-1	2,3-dibromopropan-1-ol	E	202-480-9	96-13-9	Carc. Cat. 2; R45 Repr. Cat. 3; R62 T; R24 Xn; R20/22 R52-53	T R: 45-20/22-24-52/53-62 S: 53-45-61		
602-089-00-7	4-bromo-2-clorofluorobenceno		405-580-2	60811-21-4	Xn; R22 Xi; R38 N; R50-53	Xn; N R: 22-38-50/53 S: (2-)26-36/37-60-61		
602-090-00-2	1-alil-3-cloro-4-fluorobenceno		406-630-6	121626-73-1	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)23-37-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
602-091-00-8	1,3-dicloro-4-fluorobenceno		406-160-1	1435-48-9	Xn; R22-48/20/22 Xi; R38 N; R51-53	Xn; N R: 22-38-48/20/22-51/53 S: (2-)36/37-61		
602-092-00-3	1-bromo-3,4,5-trifluorobenceno		418-480-9	138526-69-9	R10 Carc. Cat. 3; R40 Xi; R38-41 N; R51-53	Xn; N R: 10-38-40-41-51/53 S: (2-)23-26-36/37/39-61		
603-104-00-X	Fenarimol (ISO) alcohol 2,4'-dicloro-α-(pirimidin-5-il)benzidril		262-095-7	60168-88-9	Repr. Cat. 3; R62-63 R64 N; R51-53	Xn; N R: 51/53-62-63-64 S: (2-)36/37-61		
603-105-00-5	Furano	E	203-727-3	110-00-9	F+; R12 R19 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R20/22-48/22 Xi; R38 R52-53	F+; T R: 45-12-19-20/22-38-48/ 22-52/53 S: 53-45-61		
603-139-00-0	Bis(2-metoxietil)éter		203-924-4	111-96-6	R10 R19 Repr. Cat. 2; R60-61	T R: 60-61-10-19 S: 53-45		
603-140-00-6	2,2'-oxidietanol		203-872-2	111-46-6	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)46		
603-141-00-1	Mezcla de: dodeciloxi-1-metil-1-[oxi-poli-(2-hidroximetil-etanoxi)]pentadecano; dodeciloxi-1-metil-1-[oxi-poli-(2-hidroximetil-etanoxi)]heptadecano		413-780-6	—	R52-53	R: 52/53 S: 61		
603-142-00-7	2-(2-(2-hidroxietoxi)-etil)-2-aza-biciclo[2.2.1]heptano		407-360-1	116230-20-7	Xn; R21/22-48/20 Xi; R38-41	Xn R: 21/22-38-41-48/20 S: (2-)26-36/37/39		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
603-143-00-2	2,3-epoxipropan-1-ol	E	404-660-4	57044-25-4	E; R2 Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 2; R60 T; R23 Xn; R21/22 C; R34	E; T R: 45-60-2-21/22-23-34 S: 53-45		
603-144-00-8	Mezcla de: 2,6,9-trimetil-2,5,9-ciclododecatrien-1-ol; 6,9-dimetil-2-metileno-5,9-ciclododecadien-1-ol		413-530-6	111850-00-1	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
603-145-00-3	2-isopropil-2-(1-metilbutil)-1,3-dimetoxipropano		406-970-5	129228-11-1	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)36/37-61		
603-146-00-9	2-[(2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil)metilamino]etanol		406-080-7	83016-70-0	Xn; R22 C; R34 R52-53	C R: 22-34-52/53 S: (1/2-)23-26-36/37/39-45-61		
603-147-00-4	(-)-*trans*-4-(4'-fluorofenil)-3-hidroximetil-*N*-metilpiperidina		406-030-4	105812-81-5	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-)22-24-26-37/39-61		
603-148-00-X	1,4-bis[(viniloxi)metil]ciclohexano		413-370-7	17351-75-6	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
603-149-00-5	Mezcla de diastereoisómeros de 1-(1-hidroxietil)-4-(1-metiletil)ciclohexano		407-640-3	63767-86-2	Xi; R36/38 N; R51-53	Xi; N R: 36/38-51/53 S: (2-)26-37-61		
603-150-00-0	(+/-) *trans*-3,3-dimetil-5-(2,2,3-trimetil-ciclopent-3-en-1-il)-pent-4-en-2-ol		411-580-3	107898-54-4	Xi; R38 N; R50-53	Xi; N R: 38-50/53 S: (2-)24/25-37-60-61		
603-151-00-6	(+/-)-2-(2,4-diclorofenil)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol		413-570-4	-	R52-53	R: 52/53 S: 61		
603-152-00-1	2-(4-*terc*-butilfenil)etanol		410-020-5	5406-86-0	Repr. Cat. 3; R62 Xn; R48/22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 41-48/22-62-51/53 S: (2-)26-36/37/39-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
603-153-00-7	3-[(2-nitro-4-(trifluorometil)fenil)amino]propano-1,2-diol		410-010-0	104333-00-8	Xn; R22 R52-53	Xn R: 22-52/53 S: (2-)22-61		
603-154-00-2	1-[(2-*terc*-butil)ciclohexiloxi]-2-butanol		412-300-2	139504-68-0	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
603-155-00-8	Productos de reacción de 2-(4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazin-2-il)-5-hidroxifenol con ((C$_{10-16}$, rico en C$_{12-13}$ alquiloxi)metil)oxirano		410-560-1	—	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
603-156-00-3	2-(2,4-diclorofenil)-2-(2-propenil)oxirano		411-210-0	89544-48-9	Xi; R38 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
603-157-00-9	6,9-bis(hexadeciloximetil)-4,7-dioxanonano-1,2,9-triol		411-450-6	143747-72-2	R53	R: 53 S: 61		
603-158-00-4	Mezcla de 4 diastereoisómeros de 2,7-dimetil-10-(1-metiletil)-1-oxaspiro[4.5]deca-3,6-dieno		412-460-3	—	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)37-61		
603-159-00-X	2-ciclododecilpropan-1-ol		411-410-8	118562-73-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
603-160-00-5	1,2-dietoxipropano		412-180-1	10221-57-5	F; R11 R19	F R: 11-19 S: (2-)9-16-24-33		
603-161-00-0	1,3-dietoxipropano		413-140-6	3459-83-4	R10	R: 10 S: (2-)9-24		
603-162-00-6	α[2-[[[(2-hidroxietil)metilamino]acetil]amino]propil]-γ-(nonilfenoxi)poli[oxo(metil-1,2-etanodiil)]		413-420-8	144736-29-8	C; R34 R43 N; R51-53	C; N R: 34-43-51/53 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-61		
603-163-00-1	2-fenil-1,3-propanodiol		411-810-2	1570-95-2	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
603-164-00-7	2-butil-4-cloro-4,5-dihidro-5-hidroximetil-1-[2'-(2-trifenilmetil-1,2,3,4-2*H*-tetrazol-5-il)-1,1'-bifenil-4-metil]-1*H*-imidazol		412-420-5	133909-99-6	R53	R: 53 S: 61		
603-165-00-2	Mezcla de: 4-alil-2,6-bis(2,3-epoxipropil)fenol; 4-alil-6-[3-[6-[3-[6-[3-(4-alil-2,6-bis(2,3-epoxipropil)fenoxi)-2-hidroxipropil]-4-alil-2-(2,3-epoxipropil)fenoxi]-2-hidroxipropil]-4-alil-2-(2,3-epoxipropil)fenoxi]-2-hidroxipropil]-2-(2,3-epoxipropil)fenol; 4-alil-2,6-bis(2,3-epoxipropil)fenoxi)-2-hidroxipropil]-2-(2,3-epoxipropil)fenol; 4-alil-6-[3-[6-[3-(4-alil-2,6-bis(2,3-epoxipropil)fenoxi)-2-hidroxipropil]-4-alil-2-(2,3-epoxipropil)fenoxi]-2-hidroxipropil]-2-(2,3-epoxipropil)fenol		417-470-1	—	Muta. Cat. 3; R68 R43	Xn R: 43-68 S: (2-)36/37		
603-166-00-8	(*R*)-1-cloro-2,3-epoxipropano		424-280-2	51594-55-9	R10 Carc. Cat. 2; R45 T; R23/24/25 C; R34 R43	T R: 45-10-23/24/25-34-43 S: 53-45		
604-012-00-2	4-cloro-*o*-cresol 4-cloro-2-metilfenol		216-381-3	1570-64-5	T; R23 C; R35 N; R50	T; C; N R: 23-35-50 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61	C ≥ 25 %: T; C; R23-35 10 % ≤ C < 25 %: C; R20-35 5 % ≤ C < 10 %: C; R20-34 3 % ≤ C < 5 %: Xn; R20-36/37/38 1 % ≤ C < 3 %: Xi; R36/37/38	
604-056-00-2	2-(2-hidroxi-3,5-dinitroanilino)etanol		412-520-9	99610-72-7	F; R11 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R22	F; Xn R: 11-22-62 S: (2-)22-33-36/37		
604-057-00-8	Mezcla de: isómeros de 2-(2*H*-benzotriazol-2-il)-4-metil-(*n*)-dodecilfenol; isómeros de 2-(2*H*-benzotriazol-2-il)-4-metil-(*n*)-tetracosilfenol; isómeros de 2-(2*H*-benzotriazol-2-il)-4-metil-5,6-didodecil-fenol. *n* =5 o 6		401-680-5	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
604-058-00-3	1,2-bis(3-metilfenoxi)etano		402-730-9	54914-85-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
604-059-00-9	2-n-hexadecilhidroquinona		406-400-5	—	Xn; R48/22 Xi; R38 R43 R53	Xn R: 38-43-48/22-53 S: (2-)22-36/37-61		
604-060-00-4	9,9-bis(4-hidroxifenil)fluoreno		406-950-6	3236-71-3	Xi; R36-38 N; R50-53	Xi; N R: 36/38-50/53 S: (2-)26-37-60-61		
604-061-00-X	Mezcla de: 2-cloro-5-*sec*-tetradecilhidroquinonas donde *sec*-tetradecil = 1-metiltridecil; 1-etildodecil; 1-propilundecil; 1-butildecil; 1-pentilnonil; 1-hexiloctil		407-740-7	—	Xi; R38 R43 R52-53	Xi R: 38-43-52/53 S: (2-)24-37-61		
604-062-00-5	2,4-dimetil-6-(1-metil-pentadecil)-fenol		411-220-5	—	Xi; R38 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
604-063-00-0	5,6-dihidroxi-indol		412-130-9	3131-52-0	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-)22-26-36/37/39-61		
604-064-00-6	2-(4,6-difenil-1,3,5-triazin-2-il)-5-((hexil)oxi)-fenol		411-380-6	147315-50-2	R53	R: 53 S: 61		
605-028-00-2	ß-metil-3-(1-metiletil)-bencenopropanal		412-050-4	125109-85-5	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
605-029-00-8	2-ciclohexilpropanal		412-270-0	2109-22-0	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
605-030-00-3	Oxima del 1-(*p*-metoxifenil)-acetaldehído		411-510-1	3353-51-3	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
606-053-00-1	Flurtamone (ISO) (*RS*)-5-metilamino-2-fenil-4-(*α*,*α*,*α*-trifluor-*m*-tolil)furan-3(2*H*)-ona		—	96525-23-4	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-054-00-7	Isoxaflutol (ISO) 5-ciclopropil-1,2-oxazol-4-il *α*,*α*,*α*-trifluor-2-mesil-*p*-tolil cetona		—	141112-29-0	Repr. Cat. 3; R63 N; R50-53	Xn; N R: 50/53-63 S: (2-)36/37-60-61		
606-055-00-2	1-(2,3-dihidro-1,3,3,6-tetrametil-1-(1-metiletil)-1*H*-inden-5-il)-etanona		411-180-9	92836-10-7	Xn; R22-48/22 N; R51-53	Xn; N R: 22-48/22-51/53 S: (2-)24-36-61		
606-056-00-8	4-cloro-3',4'-dimetoxibenzofenona		404-610-1	116412-83-0	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-057-00-3	4-propilciclohexanona		406-810-4	40649-36-3	Xi; R38 R52-53	Xi R: 38-52/53 S: (2-)25-37-61		
606-058-00-9	4'-fluoro-2,2-dimetoxiacetofenona		407-500-1	21983-80-2	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)24-37-61		
606-059-00-4	Clorhidrato de 2,4-difluoro-*α*-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)acetofenona		412-390-3	86386-75-6	Xn; R22 Xi; R41 R43	Xn R: 22-41-43 S: (2-)22-26-36/37/39		
606-060-00-X	Mezcla de: *trans*-2,4-dimetil-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftalen-2-il)-1,3-dioxolano; *cis*-2,4-dimetil-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-naftalen-2-il)-1,3-dioxolano		412-950-7	—	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
606-061-00-5	(3-clorofenil)-(4-metoxi-3-nitrofenil)metanona		423-290-4	66938-41-8	Muta. Cat. 3; R68 N; R50-53	Xn; N R: 68-50/53 S: (2-)22-36/37-60-61		
607-232-00-7	Piridato (ISO) *O*-(6-cloro-3-fenilpiridazin-4-il) *S*-octil tiocarbonato		259-686-7	55512-33-9	Xi; R38 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
607-246-00-3	Metacrilato de alilo		202-473-0	96-05-9	R10 T; R23 Xn; R21/22 N; R50	T; N R: 10-21/22-23-50 S: (1/2-)36/37-45-61		
607-304-00-8	Fluazifop-butil (ISO) Butil (*RS*)-2-[4-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenoxi]propionato		274-125-6	69806-50-4	Repr. Cat. 2; R61 N; R50-53	T; N R: 61-50/53 S: 53-45-60-61		
607-305-00-3	Fluazifop-P-butil (ISO) Butil (*R*)-2-[4-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenoxi]propionato		—	79241-46-6	Repr. Cat. 3; R63 N; R50-53	Xn; N R: 50/53-63 S: (2-)29-36/37-46-60-61		
607-306-00-9	Clozolinato (ISO) Etil (*RS*)-3-(3,5-diclorofenil)-5-metill-2,4-dioxo-oxazolidina-5-carboxilato		282-714-4	84332-86-5	Carc. Cat. 3; R40 N; R51-53	Xn; N R: 40-51/53 S: (2-)36/37-61		
607-307-00-4	Vinclozolina (ISO) *N*-3,5-diclorofenil-5-metill-5-vinil-1,3-oxazolidina-2,4-diona		256-599-6	50471-44-8	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 2; R60-61 R43 N; R51-53	T; N R: 60-61-40-43-51/53 S: 53-45-61		
607-308-00-X	Ésteres de 2,4-D	A	—	—	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)26-29-36/37-46-60-61		
607-309-00-5	Carfentrazona-etil (ISO) Etil (*RS*)-2-cloro-3-[2-cloro-4-fluor-5-[4-difluorometil-4,5-dihidro-3-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fenil]propionato		—	128639-02-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-310-00-0	Kresoxim-metil (ISO) Metil (*E*)-2-metoxiimino-[2-(*o*-toliloximetil)fenil]acetato		—	143390-89-0	Carc. Cat. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 40-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
607-311-00-6	Benazolin-etil Etil 4-cloro-2-oxo-2*H*-benzotiazol 3-acetato		246-591-0	25059-80-7	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
607-312-00-1	Ácido metoxiacético	E	210-894-6	625-45-6	Repr. Cat. 2; R60-61 Xn; R22 C; R34	T R: 60-61-22-34 S: 53-45	C ≥ 25 %: T; R60-61-22-34 10 % ≤ C < 25 %: T; R60-61-34 5 % ≤ C < 10 %: T; R60-61-36/37/38 0,5 % ≤ C < 5 %: T; R60-61	
607-313-00-7	Cloruro de neodecanoilo		254-875-0	40292-82-8	T+; R26 Xn; R22 C; R34	T+ R: 22-26-34 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45	C ≥ 25 %: T+; R22-26-34 10 % ≤ C < 25 %: T+; R26-34 7 % ≤ C < 10 %: T+; R26-36/37/38 5 % ≤ C < 7 %: T; R23-36/37/38 1 % ≤ C < 5 %: T; R23 0,1 % ≤ C < 1 %: Xn; R20	
607-314-00-2	Etofumesato (ISO)		247-525-3	26225-79-6	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-315-00-8	Glifosato (ISO)		213-997-4	1071-83-6	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		
607-316-00-3	Glifosato-trimesio		-	81591-81-3	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)36/37-46-61		
607-317-00-9	Ftalato de bis(2-etilhexilo) DEHP		204-211-0	117-81-7	Repr. Cat. 2; R60-61	T R: 60-61 S: 53-45		
607-318-00-4	Ftalato de dibutilo DBP		201-557-4	84-74-2	Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 N; R50	T; N R: 61-50-62 S: 53-45-61		
607-319-00-X	Deltametrina (ISO)		258-256-6	52918-63-5	T; R23/25 N; R50-53	T; N R: 23/25-50/53 S: (1/2-)24-28-36/37/39-38-45-60-61		
607-320-00-5	Bis[4-(eteniloxi)butil] 1,3-bencenodicarboxilato		413-930-0	130066-57-8	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
607-321-00-0	(*S*)-2-cloropropionato de metilo		412-470-8	73246-45-4	R10 Xn; R48/22 Xi; R36	Xn R: 10-36-48/22 S: (2-)23-26-36		
607-322-00-6	Ácido 4-(4,4-dimetil-3-oxo-pirazolidin-1-il)-benzoico		413-120-7	107144-30-9	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)22-61		
607-323-00-1	2-(1-(2-hidroxi-3,5-di-*terc*-pentil-fenil)etil)-4,6-di-*terc*-pentilfenil acrilato		413-850-6	123968-25-2	R53	R: 53 S: 61		
607-324-00-7	Mezcla de: ácido *N*,N-di(alquilo C14-C18 hidrogenado)ftalámico; alquil (C14-C18)amina dihidrogenada(26 %)		413-800-3	—	R53	R: 53 S: 61		
607-325-00-2	Ácido (*S*)-2-cloropropiónico		411-150-5	29617-66-1	Xn; R21/22 C; R35	C R: 21/22-35 S: (1/2-)23-26-28-36/37/39-45		
607-326-00-8	Mezcla de: 2-(*a*-2,4,6-trimetilnon-2-enil)succinato de isobutilo e hidrógeno; 2-(*b*-2,4,6-trimetilnon-2-enil)succinato de isobutilo e hidrógeno		410-720-0	141847-13-4	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		
607-327-00-3	Diacetato de 2-(2-iodoetil)-1,3-propano-diol		411-780-0	127047-77-2	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)36-61		
607-328-00-9	4-bromometil-3-metoxibenzoato de metilo		410-310-1	70264-94-7	Xi; R38-41 R43 N; R50-53	Xi; N R: 38-41-43-50/53 S: (2-)26-36/37/39-60-61		
607-329-00-4	Mezcla de: 2-(C_{12-18}-n-alquil)amino-1,4-butandioato de sodio; 2-octadecenil-amino-1,4-butandioato de sodio		411-250-9	—	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-26-37/39		
607-330-00-X	Ácido (*S*)-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-carboxí-lico		410-860-2	79815-20-6	Repr. Cat. 3; R62 Xn; R48/22 R43	Xn R: 43-48/22-62 S: (2-)22-25-26-36/37		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
607-331-00-5	Mezcla de: bis(2,2,6,6-tetrametil-1-octiloxipiperidin-4-il)-1,10-decanodioato; 1,8-bis[(2,2,6,6-tetrametil-4-((2,2,6,6-tetrametil-1-octiloxipiperidin-4-il)-decan-1,10-dioil)piperidin-1-il)oxi]octano		406-750-9	—	R53	R: 53 S: 23-61		
607-332-00-0	Cloroformiato de ciclopentilo		411-460-0	50715-28-1	R10 T; R23 Xn; R22-48/22 Xi; R41 R43	T R: 10-22-23-41-43-48/22 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
607-333-00-6	Mezcla de: *N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-*ß*-alaninato de dodecilo; *N*-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-*ß*-alaninato de tetradecilo		405-670-1	—	Xn; R22-48/22 C; R34 N; R50-53	C; N R: 22-34-48/22-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
607-334-00-1	1-etil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo		405-880-3	100501-62-0	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)24-37-61		
607-335-00-7	(*R*)-2-(4-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiloxi)fenoxi)propionato de metilo		406-250-0	72619-32-0	Xn; R22 N; R50-53	Xn; N R: 22-50/53 S: (2-)60-61		
607-336-00-2	Acetato de 4-metil-8-metilentriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilo		406-560-6	122760-85-4	Xi; R38 R43 N; R51-53	Xi; N R: 38-43-51/53 S: (2-)36/37-61		
607-337-00-8	2-(benzotiazol-2-iltio)succinato de di-*terc*(C_{12-14}-alquilamonio)		406-052-4	125078-60-6	R10 Xn; R22 Xi; R38-41 N; R51-53	Xn; N R: 10-22-38-41-51/53 S: (2-)26-37/39-61		
607-338-00-3	2-metilpropilo 2-hidroxi-2-metilbut-3-enoato		406-235-9	72531-53-4	Xi; R36/38	Xi R: 36/38 S: (2-)26-37		
607-339-00-9	Cloruro de 2,3,4,5-tetraclorobenzoilo		406-760-3	42221-52-3	Xn; R22 C; R34 R43	C R: 22-34-43 S: (1/2-)26-36/37/39-45		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
607-340-00-4	Acetato de 1,3-bis(4-benzoil-3-hidroxifenoxi)prop-2-ilo		406-990-4	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-341-00-X	(9*S*)-9-amino-9-desoxieritromicina		406-790-7	26116-56-3	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2-)26-39-60-61		
607-342-00-5	Veratrato de 4-clorobutilo		410-950-1	69788-75-6	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
607-343-00-0	Bis(2-carboxibenzoato) de 4,7-metanooctahidro-1*H*-indeno-diildimetilo		407-410-2	—	R53	R: 53 S: 61		
607-344-00-6	Mezcla de: ácido 3-(*N*-(3-dimetilaminopropil)-(C_{4-8})perfluoroalquilsulfonamido)propiónico; propionato de *N*-[dimetil-3-(C_{4-8}-perfluoroalquilsulfonamido)propilamonio; propionato del ácido 3-(*N*-(3-dimetil-propilamonio)-(C_{4-8})perfluoroalquilsulfonamido)propiónico		407-810-7	—	Xn; R48/22	Xn R: 48/22 S: (2-)21-22-36/37		
607-345-00-1	2-(2,4-diclorofenoxi)-(*R*)-propionato de potasio		413-580-9	113963-87-4	Xn; R22 Xi; R38-41 R43	Xn R: 22-38-41-43 S: (2-)24-26-37/39		
607-346-00-7	3-icosil-4-henicosilideno-2-oxetanona		401-210-9	83708-14-9	R53	R: 53 S: 61		
607-347-00-2	(*R*)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionato de sodio		413-340-3	119299-10-4	Xn; R22 Xi; R38-41 R43	Xn R: 22-38-41-43 S: (2-)22-26-36/37/39		
607-348-00-8	Bis((*R*)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionato) de magnesio		413-360-2	—	Xn; R22 Xi; R38-41 R43	Xn R: 22-38-41-43 S: (2-)22-26-36/37/39		
607-349-00-3	2,2'-ditiobisbenzoato de mono-(tetrapropilamonio) e hidrógeno		411-270-8	—	R52-53	R: 52/53 S: 61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
607-350-00-9	Bis(4-(1,2-bis(etoxicarbonil)-etilamino)-3-metil-ciclohexil)-metano		412-060-9	136210-32-7	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)36/37-61		
607-351-00-4	*O*-(4-amino-3,5-dicloro-6-fluoropiridin-2-iloxi)acetato de metilo		407-550-4	69184-17-4	N; R51-53	N R: 51/53 S: 20/21-61		
607-352-00-X	Anhídrido 4,4'-oxidiftálico		412-830-4	1823-59-2	R52-53	R: 52/53 S: 61		
607-353-00-5	Mezcla de: *exo*-triciclo[5.2.1.$0^{2,6}$]decano-*endo*-2-carboxilato de etilo; *endo*-triciclo[5.2.1.$0^{2,6}$]decano-*exo*-2-carboxilato de etilo		407-520-0	80657-64-3	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)37-61		
607-354-00-0	2-ciclohexilpropionato de etilo		412-280-5	2511-00-4	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
607-355-00-6	4-clorobenzoato de *p*-tolilo		411-530-0	15024-10-9	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
607-356-00-1	*trans*-2,2,6-trimetilciclohexanocarboxilato de etilo		412-540-8	—	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)37-61		
607-357-00-7	Mezcla de: *trans*-4-acetoxi-4-metil-2-propil-tetrahidro-2*H*-pirano; *cis*-4-acetoxi-4-metil-2-propil-tetrahidro-2*H*-pirano		412-450-9	131766-73-9	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
607-358-00-2	(1*S*,3*S*,5*R*,6*R*)-(4-nitrofenilmetil)-1-dioxo-6-fenilacetamido-penam-3-carboxilato		412-670-5	54275-93-3	R42	Xn R: 42 S: (2-)22		
607-359-00-8	(1*S*,4*R*,6*R*,7*R*)-(4-nitrofenilmetil)3-metilen-1-oxo-7-fenilacetamido-cefam-4-carboxilato		412-800-0	76109-32-5	R42	Xn R: 42 S: (2-)22		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
607-360-00-3	3-acetoacetilamino-4-metoxitolil-6-sulfonato de sodio		411-680-7	133167-77-8	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
607-361-00-9	(*R*)-2-(4-hidroxifenoxi)-propionato de metilo		411-950-4	96562-58-2	Xi; R41 R52-53	Xi R: 41-52/53 S: (2-)26-39-61		
607-362-00-4	Mezcla de: 2-(2-(bis(2-hidroxietil)amino)etoxicarbonilmetil)hexadec-4-enoato de (3-metoxi)propilamonio/[tris-(2-hidroxietil)]-amonio; 2-(2-(bis(2-hidroxietil)amino)etoxicarbonilmetil)hexadec-4-enoato de (3-metoxi)propilamonio/[tris-(2-hidroxietil)]-amonio; 2-(3-metoxipropilcarbamoilmetil)hexadec-4-enoato de (3-metoxi)propilamonio/[tris-(2-hidroxietil)]-amonio; 2-(3-metoxipropilcarbamoilmetil)tetradec-4-enoato de (3-metoxi)propilamonio/[tris-(2-hidroxietil)]-amonio		413-500-2	—	Xi; R38-41 N; R51-53	Xi; N R: 38-41-51/53 S: (2-)26-37/39-61		
607-363-00-X	3-metoxiacrilato de metilo		412-900-4	5788-17-0	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
607-364-00-5	3-fenil-7-[4-(tetrahidrofurfuriloxi)fenil]-1,5-dioxa-s-indacen-2,6-diona		413-330-9	134724-55-3	R53	R: 53 S: 61		
607-365-00-0	Clorhidrato del 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-(Z)-2-metoxiiminoacetilcloruro		410-620-7	119154-86-8	Xn; R22 C; R34 R43	C R: 22-34-43 S: (1/2-)22-26-36/37/39-45		
607-366-00-6	Cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo		413-010-9	6613-44-1	C; R34 R43	C R: 34-43 S: (1/2-)26-36/37/39-45		
607-367-00-1	Bis(*N*-carboximetil)-*N*-metil-glicinato-(2-)*N*,*O*,*O*,*N*)-ferrato-(1-) monohidrato de potasio		411-640-9	153352-59-1	Xn; R22	Xn R: 22 S: (2-)37		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
607-368-00-7	1-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)-3-*terc*-butil-5-carbetoximetiltio-1*H*-1,2,4-triazol		411-650-3	110895-43-7	T; R23/25 N; R50-53	T; N R: 23/25-50/53 S: (1/2-)37-38-45-60-61		
607-369-00-2	Mezcla de: ácido *trans*-(2*R*)-5-acetoxi-1,3-oxatiolano-2-carboxílico; ácido *cis*-(2*R*)-5-acetoxi-1,3-oxatiolano-2-carboxílico		411-660-8	147027-04-1	Xn; R22 Xi; R38-41 R43	Xn R: 22-38-41-43 S: (2-)22-24-26-37/39		
607-370-00-8	2-[[2-(acetiloxi)-3-(1,1-dimetil-etil)-5-metilfenil]metil]-6-(1,1-dimetiletil)-4-metilfenol		412-210-3	41620-33-1	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
607-371-00-3	4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-2-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-(2*H*)isoindol-2-il)-etoximetil]-6-metil-3,5-piridinadicarboxilato de 3-etilo y 5-metilo		413-410-3	88150-62-3	R53	R: 53 S: 61		
607-372-00-9	Bis fenol A di-(norborneno carboxilato) etoxilado		412-410-0	—	R52-53	R: 52/53 S: 61		
607-373-00-4	(+/-) (*R*)-2-[4-(6-cloroquinoxalin-2-iloxi)-feniloxi]propionoato de tetrahidrofurfurilo	E	414-200-4	119738-06-6	Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 Xn; R22-48/22 N; R50-53	T; N R: 61-22-48/22-62-68-50/53 S: 53-45-60-61		
607-374-00-X	Dicloruro de 5-amino-2,4,6-triiodo-1,3-bencenodicarbonilo		417-220-1	37441-29-5	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)22-36/37-61		
607-375-00-5	Mezcla de: *cis*-4-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-3-(4-(4-trifluorometilbenciloxi)fenil)-1-naftil)cumarina; *trans*-4-hidroxi-3-(1,2,3,4-tetrahidro-3-(4-(4-trifluorometilbenciloxi)fenil)-1-naftil)cumarina		421-960-0	90035-08-8	T+; R26/27/28 T; R48/23/24/25 N; R50-53	T+; N R: 26/27/28-48/23/24/25-50/53 S: (1/2-)28-36/37/39-45-60-61		
607-376-00-0	2,4-dibromobutanoato de bencilo		420-710-8	23085-60-1	Repr. Cat. 3; R62 Xi; R38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 38-43-62-50/53 S: (2-)23-36/37-41-60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
607-377-00-6	*trans*-4-ciclohexil-*L*-prolina monohidrocloruro		419-160-1	90657-55-9	Repr. Cat. 3; R62 Xn; R22 Xi; R38-41 R43	Xn R: 22-38-41-43-62 S: (2-)22-26-36/37/39		
607-378-00-1	(Z)-α-metoxiimino-2-furilacetato de amonio		405-990-1	97148-39-5	F; R11	F R: 11 S: (2-)22-43		
608-026-00-X	3-ciano-3,5,5-trimetilciclohexanona		411-490-4	7027-11-4	Xn; R22-48/22 R43 R52-53	Xn R: 22-43-48/22-52/53 S: (2-)36/37-61		
608-027-00-5	Mezcla de: 3-(4-etilfenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo; 3-(2-etilfenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo; 3-(3-etilfenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo		412-660-0	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
608-028-00-0	4-(2-ciano-3-fenilamino)-acrilato de 2-ciano-3-fenilamino)-acriloiloxi-metil-ciclohexil-metilo		413-510-7	147374-67-2	Xn; R48/20/21 R43 N; R51-53	Xn; N R: 43-48/20/21-51/53 S: (2-)36/37-61		
608-029-00-6	1,2-dihidro-6-hidroxi-4-metil-1-[3-(1-metiletoxi)propil]-2-oxo-3-piridinecarbonitrilo		411-990-2	68612-94-2	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
608-030-00-1	*N*-acetil-*N*-[5-ciano-3-(2-dibutilamino-4-feniltiazol-5-il-metileno)-4-metil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]benzamida		412-340-0	147741-93-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
609-041-00-4	2,4-dinitrofenol		200-087-7	51-28-5	T; R23/24/25 R33 N; R50	T; N R: 23/24/25-33-50 S: (1/2-)28-37-45-61		
609-050-00-3	2,3-dinitrotolueno	E	210-013-5	602-01-7	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R50-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-50/53-62 S: 53-45-60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
609-051-00-9	3,4-dinitrotolueno	E	210-222-1	610-39-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-51/53-62 S: 53-45-61		
609-052-00-4	3,5-dinitrotolueno	E	210-566-2	618-85-9	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 R52-53	T R: 45-23/24/25-48/22-52/53-62 S: 53-45-61		
609-054-00-5	2,3-dinitrofenol [1] 2,5-dinitrofenol [2] 2,6-dinitrofenol [3] 3,4-dinitrofenol [4] sales de dinitrofenol [5]		200-628-7 [1] 206-348-1 [2] 209-357-9 [3] 209-415-3 [4] - [5]	66-56-8 [1] 329-71-5 [2] 573-56-8 [3] 577-71-9 [4] - [5]	T; R23/24/25 R33 N; R51-53	T; N R: 23/24/25-33-51/53 S: (1/2-)28-37-45-61		
609-055-00-0	2,5-dinitrotolueno	E	210-581-4	619-15-8	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Repr. Cat. 3; R62 T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	T; N R: 45-23/24/25-48/22-51/53-62 S: 53-45-61		
609-056-00-6	2,2-dibromo-2-nitroetanol		412-380-9	69094-18-4	E; R2 Carc. Cat. 3; R40 Xn; R22-48/22 C; R35 R43 N; R50-53	E; C; N R: 2-22-35-40-43-48/22-50/53 S: (1/2-)23-26-35-36/37/39-45-60-61	C ≥ 10 %: C; R22-35-40-43-48/22 5 % ≤ C < 10 %: C; R34-40-43 1 % ≤ C < 5 %: Xn; R36/37/38-40-43	
609-057-00-1	3-cloro-2,4-difluoronitrobenceno		411-980-8	3847-58-3	Xn; R22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-43-50/53 S: (1/2-)22-26-28-36/37/39-45-60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
609-058-00-7	2-nitro-2-fenil-1,3-propandiol		410-360-4	5428-02-4	T; R39-48/25 Xn; R21/22 Xi; R41 R43 N; R51-53	T; N R: 21/22-39-41-43-48/25-51/53 S: 53-45-61		
609-059-00-2	2-cloro-6-(etilamino)-4-nitrofenol		411-440-1	131657-78-8	Xn; R22 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-43-51/53 S: (2-)22-24-37/39-61		
609-060-00-8	4-[(3-hidroxipropil)amino]-3-nitrofenol		406-305-9	92952-81-3	Xi; R38 N; R51-53	Xi; N R: 38-51/53 S: (2-)37-61		
609-061-00-3	(*E*,*Z*)-4-clorofenil(ciclopropil)cetona-*O*-(4-nitrofenilmetil)oxima		406-100-4	94097-88-8	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
609-062-00-9	2-bromo-2-nitropropanol		407-030-7	24403-04-1	T; R24 Xn; R22-48/22 C; R34 R43 N; R50-53	T; N R: 22-24-34-43-48/22-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
609-063-00-4	2-[(4-cloro-2-nitrofenil)amino]etanol		413-280-8	59320-13-7	Xn; R22 N; R51-53	Xn; N R: 22-51/53 S: (2-)22-61		
611-053-00-X	2,2'-azobis[2-metilpropionamidina] dihidrocloruro		221-070-0	2997-92-4	Xn; R22 R43	Xn R: 22-43 S: (2-)24-37		
611-055-00-0	N-[4-[(2-hidroxi-5-metilfenil)azo]fenil]acetamida C.I. Disperse Yellow 3		220-600-8	2832-40-8	Carc. Cat. 3; R40 R43	Xn R: 40-43 S: (2-)22-36/37-46		
611-056-00-6	1-fenilazo-2-naftol C.I. Solvent Yellow 14		212-668-2	842-07-9	Carc. Cat. 3; R40 Muta. Cat. 3; R68 R43 R53	Xn R: 40-43-53-68 S: (2-)22-36/37-46-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
611-057-00-1	6-hidroxi-1-(3-isopropoxipropil)-4-metil-2-oxo-5-[4-(fenilazo)fenilazo]-1,2-dihidro-3-piridinacarbonitrilo		400-340-3	85136-74-9	Carc. Cat. 2; R45 R53	T R: 45-53 S: 53-45-61		
611-058-00-7	Formiato de (6-(4-hidroxi-3-(2-metoxifenilazo)-2-sulfonato-7-naftilamino)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis[(amino-1-metiletil)amonio]		402-060-7	108225-03-2	Carc. Cat. 2; R45 Xi; R41 N; R51-53	T; N R: 45-41-51/53 S: 53-45-61		
611-059-00-2	2-(6-(4-cloro-6-(3-(*N*-metil-*N*-(4-cloro-6-(3,5-disulfonato-2-naftilazo)-1-hidroxi-6-naftilamino)-1,3,5-triazin-2-il)aminometil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-3,5-disulfonato-1-hidroxi-2-naftilazo)naftaleno-1,5-disulfonato de octasodio		412-960-1	148878-21-1	Xi; R41 R43 R52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: (2-)22-24-26-37/39-61		
611-060-00-8	Mezcla de: 5-[8-[4-[4-[4-[7-(3,5-dicarboxilatofenilazo)-8-hidroxi-3,6-disulfonatonaftalen-1-ilamino]-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-ilamino]-1-hidroxi-3,6-disulfonatonaftalen-2-ilazo]-isoftalato de sodio; 5-[8-[4-[4-[4-[7-(3,5-dicarboxilatofenilazo)-8-hidroxi-3,6-disulfonatonaftalen-1-ilamino]-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-ilamino]-1-hidroxi-3,6-disulfonatonaftalen-2-ilazo]-isoftalato de amonio; ácido 5-[8-[4-[4-[4-[7-(3,5-dicarboxilatofenilazo)-8-hidroxi-3,6-disulfonatonaftalen-1-ilamino]-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-6-hidroxi-1,3,5-triazin-2-ilamino]-1-hidroxi-3,6-disulfonatonaftalen-2-ilazo]-isoftálico		413-180-4	—	Xi; R41 R43 R52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: (2-)22-24-26-37/39-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
611-061-00-3	5-[5-[4-(5-cloro-2,6-difluoropirimidin-4-ilamino)benzamido]-2-sulfonatofenilazo]-1-etil-6-hidroxi-4-metil-2-oxo-3-piridilmetilsulfonato disódico		412-530-3	—	Xi; R41 R43	Xi R: 41-43 S: (2-)22-24-26-37/39		
611-062-00-9	2-(8-(4-cloro-6-(3-((4-cloro-6-(3,6-disulfonato-2-(1,5-disulfonatonaftalen-2-ilazo)-1-hidroxinaftalen-8-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)aminometil)fenilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-3,6-disulfonato-1-hidroxinaftalen-2-ilazo)naftaleno-1,5-disulfonato de octasodio		413-550-5	—	Xi; R38-41	Xi R: 38-41 S: (2-)22-26-37/39		
611-063-00-4	[4'-(8-acetilamino-3,6-disulfonato-2-naftilazo)-4''-(6-benzoilamino-3-sulfonato-2-naftilazo)-bifenil-1,3',3'',1'''-tetraolato-*O*,*O*',*O*'',*O*''']cobre(II) de trisodio		413-590-3	—	Carc. Cat. 2; R45	T R: 45 S: 53-45		
611-064-00-X	4-(3,4-diclorofenilazo)-2,6-di-*sec*-butil-fenol		410-600-8	124719-26-2	Xn; R48/22 Xi; R38 N; R50-53	Xn; N R: 38-48/22-50/53 S: (2-)23-25-36/37-60-61		
611-065-00-5	4-(4-nitrofenilazo)-2,6-di-*sec*-butil-fenol		410-610-2	111850-24-9	Xn; R48/22 Xi; R36/38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 36/38-43-48/22-50/53 S: (2-)23-26-36/37-60-61		
611-066-00-0	5-[4-cloro-6-(*N*-etil-anilino)-1,3,5-triazin-2-ilamino]-4-hidroxi-3-(1,5-disulfonato-naftalen-2-ilazo)-naftaleno-2,7-disulfonato tetrasódico		411-540-5	130201-57-9	Xi; R41 R43 N; R51-53	Xi; N R: 41-43-51/53 S: (2-)22-24-26-37/39-61		
611-067-00-6	Mezcla de: 7-anilino-4-hidroxi-3-(2-metoxi-5-metil-4-(4-sulfonatofenilazo)fenilazo)naftaleno-2-sulfonato de bis(tris(2-(2-hidroxi(1-metil)etoxi)etil)amonio); 7-anilino-4-hidroxi-3-(2-metoxi-5-metil-4-(4-sulfonatofenilazo)fenilazo)naftaleno-2-sulfonato de bis(tris(2-(2-hidroxi(2-metil)etoxi)etil)amonio)		406-910-8	—	Xn; R22 Xi; R41 R52-53	Xn R: 22-41-52/53 S: (2-)26-36/39-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
611-068-00-1	4-amino-3,6-bis(5-[4-cloro-6-(2-hidroxietilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino]-2-sulfonatofenilazo)-5-hidroxinaftaleno-2,7-disulfonato de tetrasodio		400-690-7	85665-98-1	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
611-069-00-7	*N*,*N*-di-[poli(oxietileno)-co-poli(oxipropileno)]-4-[(3,5-diciano-4-metil-2-tienil)azo)]-3-metilanilina		413-380-1	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
611-070-00-2	Mezcla de: (6-(4-anisidino)-3-sulfonato-2-(3,5-dinitro-2-oxidofenilazo)-1-naftolato)(1-(5-cloro-2-oxidofenilazo)-2-naftolato)cromato(1-) de disodio; bis(5-(4-anisidino)-3-sulfonato-2-(3,5-dinitro-2-oxidofenilazo)-1-naftolato)cromato(1-) de trisodio		405-665-4	—	R43 N; R50-53	Xi; N R: 43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		
611-071-00-8	5-hidroxi-1-(4-sulfonatofenil)-4-(4-sulfonatofenilazo)pirazol-3-carboxilato de tris(tetrametilamonio)		406-073-9	131013-81-5	T; R25 R52-53	T R: 25-52/53 S: (1/2-)37-45-61		
611-072-00-3	2,4-bis[2,2'-[2-(*N*,*N*-dimetilamino)etiloxicarbonil]fenilazo]-1,3-dihidroxibenceno, diclorhidrato		407-010-8	118208-02-9	Xn; R22 Xi; R41 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-51/53 S: (2-)26-39-61		
611-073-00-9	3,3'-(*N*-(4-(4-bromo-2,6-dicianofenilazo)-3-hidroxifenil)imino)dipropionato de dimetilo		407-310-9	122630-55-1	R53	R: 53 S: 61		
611-074-00-4	Mezcla de: (3-(4-(5-(5-cloro-2,6-difluoropirimidin-4-ilamino)-2-metoxi-3-sulfonatofenilazo)-2-oxidofenilazo)-2,5,7-trisulfonato-4-naftolato)cobre(II) de sodio/potasio; (3-(4-(5-(5-cloro-4,6-difluoropirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-3-sulfonatofenilazo)-2-oxidofenilazo)-2,5,7-trisulfonato-4-naftolato)cobre(II) de sodio/potasio		407-100-7	—	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
611-075-00-X	Mezcla (2:1) de: 4-amino-3-(4-(4-(2-amino-4-hidroxifenilazo)anilino)-3-sulfonatofenilazo)-5,6-dihidro-5-oxo-6-fenilhidrazononaftaleno-2,7-disulfonato de tris(3,5,5-trimetilhexilamonio); 4-amino-3-(4-(4-(4-amino-2-hidroxifenilazo)anilino)-3-sulfonatofenilazo)-5,6-dihidro-5-oxo-6-fenilhidrazononaftaleno-2,7-disulfonato de tris(3,5,5-trimetilhexilamonio)		406-000-0	—	Xi; R41 N; R51-53	Xi; N R: 41-51/53 S: (2-)26-39-61		
611-076-00-5	3-(2,6-dicloro-4-nitrofenilazo)-1-metil-2-fenilindol		406-280-4	117584-16-4	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
611-077-00-0	(5,5'-diamino-(*μ*-4,4'-dihidroxi-1:2-*μ*-2,O4,O4',-3,3'-[3,3'-dihidroxi-1:2-κ-2-O3,O3'-bifenil-4,4'-ilenobisazo-1:2-(*N*3,*N*4-κ:*N*3',*N*4'-*η*)]-dinaftaleno-2,7-disulfonato(8)))dicuprato(2-) de dilitio y disodio		407-230-4	126637-70-5	Xn; R22 R43	Xn R: 22-43 S: (2-)22-24-37		
611-078-00-6	acetato y lactato de (2,2'-(3,3'-dioxidobifenil-4,4'-diildiazo)bis(6-(4-(3-(dietilamino)propilamino)-6-(3-(dietilamonio)propilamino)-1,3,5-triazin-2-ilamino)-3-sulfonato-1-naftolato))dicobre(II)		407-240-9	159604-94-1	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)22-24-37-61		
611-079-00-1	7-[4-cloro-6-(*N*-etil-*o*-toluidino)-1,3,5-triazin-2-ilamino]-4-hidroxi-3-(4-metoxi-2-sulfonatofenilazo)-2-naftalensulfonato disódico		410-390-8	—	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)22-26-39		
611-080-00-7	3-(2-acetamido-4-(4-(2-hidroxibutoxi)fenilazo)fenilazo)bencenosulfonato de sodio		410-150-2	147703-65-9	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-081-00-2	[7-(2,5-dihidroxi-*KO*2-7-sulfonato-6-[4-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-ilamino)fenilazo]-(*N*1,*N*7-*N*)-1-naftilazo)-8-hidroxi-*KO*8-naftalen-1,3,5-trisulfonato(6-)]cuprato(II) de tetrasodio		411-470-5	141048-13-7	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
611-082-00-8	Mezcla de: bis(1-(3(o 5)-(4-anilino-3-sulfonatofenilazo)-4-hidroxi-2-oxidofenilazo)-6-nitro-4-sulfonato-2-naftolato)ferrato(1-) de pentasodio; [(1-(3-(4-anilino-3-sulfonatofenilazo)-4-hidroxi-2-oxidofenilazo)-6-nitro-4-sulfonato-2-naftolato)-(5-(4-anilino-3-sulfonatofenilazo)-4-hidroxi-2-oxidofenilazo)-6-nitro-4-sulfonato-2-naftolato]ferrato(1-) de pentasodio		407-570-3	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
611-083-00-3	Mezcla (1:1) de: acetato de 2-[*N*-etil-4-[(5,6-diclorobenzotiazol-2-il)azo]-*m*-toluidino]etilo; acetato de 2-[*N*-etil-4-[(6,7-diclorobenzotiazol-2-il)azo]-*m*-toluidino]etilo		411-560-4	—	T; R48/25 R43 N; R51/53	T; N R: 43-48/25-51/53 S: (1/2-)22-36/37-R45-61		
611-084-00-9	Mezcla de: *N*-(4-clorofenil)-4-(2,5-dicloro-4-(dimetilsulfamoil)fenilazo)-3-hidroxi-2-naftalenocarboxamida; *N*-(4-clorofenil)-4-(2,5-dicloro-4-(metilsulfamoil)fenilazo)-3-hidroxi-2-naftalenocarboxamida		412-550-2	—	R53	R: 53 S: 61		
611-085-00-4	Mezcla de: 3-ciano-5-(2-ciano-4-nitro-fenilazo)-2-(2-hidroxi-etilamino)-4-metil-6-[3-(2-fenoxietoxi)propilamino]piridina; 3-ciano-5-(2-ciano-4-nitro-fenilazo)-6-(2-hidroxi-etilamino)-4-metil-2-[3-(2-fenoxietoxi)propilamino]piridina; 3-ciano-5-(2-ciano-4-nitro-fenilazo)-2-amino-4-metil-6-[3-(3-hidroxipropoxi)propilamino]piridina; 3-ciano-5-(2-ciano-4-nitro-fenilazo)-6-amino-4-metil-2-[3-(3-metoxipropoxi)propilamino]piridina		411-880-4	—	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		
611-086-00-X	Complejo de hierro de 5-[[2,4-dihidroxi-5-[(2-hidroxi-3,5-dinitrofenil)azo]fenil]azo]-2-naftalenosulfonato de monolitio, monohidrato		411-360-7	—	R52-53	R: 52/53 S: 61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
611-087-00-5	Mezcla de: 3-((5-ciano-1,6-dihidro-1,4-dimetil-2-hidroxi-6-oxo-3-piridinil)azo)-benzoiloxi-2-etilfenol; 3-((5-ciano-1,6-dihidro-1,4-dimetil-2-hidroxi-6-oxo-3-piridinil)azo)-benzoiloxi-2-etiloxi-2-(etilfenol)		411-710-9	—	R53	R: 53 S: 61		
611-088-00-0	Mezcla de: 4-amino-3-((4-((4-((2-amino-4-hidroxifenil)azo)fenil)amino)-3-sulfofenil)azo)-5-hidroxi-6-(fenilazo)-naftaleno-2,7-disulfonato de trilitio; 4-amino-3-((4-((4-((4-amino-2-hidroxifenil)azo)fenil)amino)-3-sulfofenil)azo)-5-hidroxi-6-(fenilazo)-naftaleno-2,7-disulfonato de trilitio		411-890-9	—	Xn; R22 Xi; R41 R52-53	Xn R: 22-41-52/53 S: (2-)22-26-39-61		
611-089-00-6	Metilsulfato de 2-((4-(etil-(2-hidroxietil)amino)-2-metilfenil)azo)-6-metoxi-3-metil-benzotiazolio		411-100-2	136213-73-5	Xn; R48/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 43-48/22-50/53 S: (2-)22-36/37-60-61		
611-090-00-1	4-metilbencenosulfonato de 2,5-dibutoxi-4-(morfolin-4-il)-bencenodiazonio		413-290-2	93672-52-7	F; R11 Xn; R22 Xi; R41 R43 R52-53	F; Xn R: 11-22-41-43-52/53 S: (2-)12-22-24-26-37/39-47-61		
611-091-00-7	5-((5-((5-cloro-6-fluoro-pirimidin-4-il)amino)-2-sulfonatofenil)azo)-1,2-dihidro-6-hidroxi-1,4-dimetil-2-oxo-3-piridinametilsulfonato de sodio (1,0-1,95) y litio (0,05-1)		413-470-0	134595-59-8	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24/25-37		
611-092-00-2	Bis(3-(4-((5-(1,1-dimetil-propil)-2-hidroxi-3-nitrofenil)azo)-3-metil-5-hidroxi-(1*H*)pirazol-1-il)bencenosulfonamidato)cromato de *terc*-(dodecil/tetradecil)-amonio		413-210-6	—	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
611-093-00-8	2-(4-(4-fluoro-6-(2-sulfo-etilamino)-[1,3,5]triazin-2-ilamino)-2-ureido-fenilazo)-5-(4-sulfofenilazo)bencen-1-sulfonato de sodio		410-770-3	146177-84-6	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
611-094-00-3	Mezcla (50:50) de: 2-[2-acetilamino-4-[*N*,*N*-bis[2-etoxi-carboniloxi)etil]amino]fenilazo]-5,6-dicloro-1,3-benzotiazol; 2-[2-acetilamino-4-[*N*,*N*-bis[2-etoxi-carboniloxi)etil]amino]fenilazo]-6,7-dicloro-1,3-benzotriazol		411-600-0	143145-93-1	R53	R: 53 S: 61		
611-095-00-9	1,1'-[(1-amino-8-hidroxi-3,6-disulfonato-2,7-naftalendiil)bis(azo(4-sulfonato-1,3-fenil)imino[6-[(4-cloro-3-sulfonatofenil)amino]-1,3,5-triazin-2,4-diil]]]bis[3-carboxipiridinio] dihidróxido de hexasodio		412-240-7	89797-03-5	N; R51-53	N R: 51/53 S: 22-61		
611-096-00-4	*N*-[3-acetilamino)-4-(2-ciano-4-nitrofenilazo)fenil]-*N*-[(1-metoxi)acetil]glicinato de metilo		413-040-2	149850-30-6	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
611-097-00-X	Mezcla de isómeros de complejos de hierro (1:2) y de una mezcla de: isómeros de: 1,3-dihidroxi-4-[(5-fenilaminosulfonil)-2-hidroxi-fenilazo]-*n*-(5-amino-sulfonil-2-hidroxi-fenilazo)benceno (*n* = 2,5,6); isómeros de: 1,3-dihidroxi-4-[(5-fenilaminosulfonil)-2-hidroxi-fenilazo]-*n*-[4-(4-nitro-2-sulfofenilamino)fenilazo]benceno (*n* = 2,5,6)		414-150-3	—	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)22-24-37-61		
611-098-00-5	3,3'-(6-(2-hidroxietilamino)1,3,5-triazina-2,4-diildiiminobis(2-metil-4,1-fenilenazo))dinaftaleno-1,5-disulfonato de tetrakis(tetrametilamonio)		405-950-3	131013-83-7	T; R25 R52-53	T R: 25-52/53 S: (1/2-)37-45-61		
612-160-00-4	*p*-toluidina [1] cloruro de *p*-toluidinio [2] sulfato de *p*-toluidina (1:1) [3]		203-403-1 [1] 208-740-8 [2] 208-741-3 [3]	106-49-0 [1] 540-23-8 [2] 540-25-0 [3]	Carc. Cat. 3; R40 T; R23/24/25 Xi; R36 R43 N; R50	T; N R: 23/24/25-36-40-43-50 S: (1/2-)28-36/37-45-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
612-161-00-X	2,6-xilidina		201-758-7	87-62-7	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R20/21/22 Xi; R37/38 N; R51-53	Xn; N R: 20/21/22-37/38-40-51/53 S: (2-)23-25-36/37-61		
612-162-00-5	cloruro de dimetildioctadecilamonio DODMAC		203-508-2	107-64-2	Xi; R41 N; R50-53	Xi; N R: 41-50/53 S: (2-)24-26-39-46-60-61		
612-163-00-0	Metalaxil-M (ISO) Mefenoxam Ácido(*RS*)-2-[(2,6-dimetilfenil)-metoxiacetilamino]propionico metil éster		—	70630-17-0	Xn; R22 Xi; R41	Xn R: 22-41 S: (2-)26-39-46		
612-164-00-6	2-butil-2-etil-1,5-diaminopentano		412-700-7	137605-95-9	Xn; R21/22-48/22 C; R34 R43 R52-53	C R: 21/22-34-43-48/22-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
612-165-00-1	*N*,*N*'-difenil-*N*,*N*'-bis(3-metilfenil)-(1,1'-difenil)-4,4'-diamina		413-810-8	65181-78-4	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
612-166-00-7	Mezcla de: fosfato de *cis*-(5-amonio-1,3,3-trimetil)-ciclohexanometilamonio (1:1); fosfato de *trans*-(5-amonio-1,3,3-trimetil)ciclohexanometilamonio (1:1)		411-830-1	114765-88-7	Xi; R41 R43 R52-53	Xi R: 41-43-52/53 S: (2-)24-26-37/39-61		
612-167-00-2	Clorhidrato de 5-acetil-3-amino-10,11-dihidro-5*H*-dibenz[*b*,*f*]azepina		410-490-1	—	Xn; R22-48/22 Xi; R41 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-43-48/22-51/53 S: (2-)22-26-36/37/39-61		
612-168-00-8	3,5-dicloro-2,6-difluoropiridin-4-amina		220-630-1	2840-00-8	Xn; R21/22 N; R51-53	Xn; N R: 21/22-51/53 S: (2-)36/37-61		
612-170-00-9	4-clorofenilciclopropilcetona-O-(4-aminobencil)oxima		405-260-2	—	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)24-37-60-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
612-171-00-4	*N*,*N*,*N*',*N*'-tetraglicidil-4,4'-diamino-3,3'-dietildifenilmetano		410-060-3	130728-76-6	Muta. Cat. 3; R68 R43 N; R51-53	Xn; N R: 43-68-51/53 S: (2-)36/37-61		
612-172-00-X	4,4'-metilenbis(*N*,*N*'-dimetil-ciclohexanamina)		412-840-9	13474-64-1	Xn; R22-48/22 C; R35 R52-53	C R: 22-35-48/22-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
612-173-00-5	1-amino-4-(4-*terc*-butilanilino)-antraquinona-2-sulfonato de litio		411-140-0	125328-86-1	Xi; R41 R43 N; R51-53	Xi; N R: 41-43-51/53 S: (2-)22-26-36/37/39-61		
612-174-00-0	4,4-dimetoxibutilamina		407-690-6	19060-15-2	Xn; R22 C; R34 R43 R52-53	C R: 22-34-43-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
612-175-00-6	Diclorhidrato de 2-(O-aminooxi)etilamina		412-310-7	37866-45-8	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)24-37-61		
612-176-00-1	Polímero de 1,3-dibromopropano y *N*,*N*-dietil-*N*',*N*'-dimetil-1,3-propandiamina		410-570-6	143747-73-3	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
612-177-00-7	2-naftilamino-6-sulfometilamida		412-120-4	—	Xn; R48/22 R43 N; R51-53	Xn; N R: 43-48/22-51/53 S: (2-)22-36/37-61		
612-178-00-2	1,4,7,10-tetraazaciclododecan disulfato		412-080-8	112193-77-8	Xn; R22 Xi; R37-41 R52-53	Xn R: 22-37-41-52/53 S: (2-)26-36/37/39-61		
612-179-00-8	Cloruro de 1-(2-propenil)piridinio		412-740-5	25965-81-5	Xn; R22 R43	Xn R: 22-43 S: (2-)24-37		
612-180-00-3	3-aminobencilamina		412-230-2	4403-70-7	Xn; R22 C; R34 N; R51-53	C; N R: 22-34-51/53 S: (1/2-)22-26-36/37/39-45-61		
612-181-00-9	2-feniltioanilina		413-030-8	1134-94-7	R43 N; R51-53	Xi; N R: 43-51/53 S: (2-)24-37-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
612-182-00-4	Bromuro de 1-etil-1-metilmorfolinio		418-210-1	65756-41-4	Muta. Cat. 3; R68	Xn R: 68 S: (2-)36/37		
612-183-00-X	Bromuro de 1-etil-1-metilpirrolidinio		418-200-5	69227-51-6	Muta. Cat. 3; R68	Xn R: 68 S: (2-)36/37		
613-054-00-0	Tiabendazol (ISO) 2-(tiazol-4-il)benzimidazol		205-725-8	148-79-8	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-163-00-3	Azimsulfurón (ISO) 1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-3-[1-metil-4-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)pirazol-5-ilsulfonil]urea		—	120162-55-2	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-164-00-9	Flufenacet (ISO) *N*-(4-fluorofenil)-*N*-isopropil-2-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-iloxi)acetamida		—	142459-58-3	Xn; R22-48/22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-48/22-50/53 S: (2-)13-24-37-60-61		
613-165-00-4	Flupirsulfurón-metil (ISO) Metil 2-[[(4,6-dimetoxipirimidin-2-ilcarbamoil)sulfamoil]-6-trifluorometil]nicotinato, sal monosódica		—	144740-54-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
613-166-00-X	Flumioxazina (ISO) *N*-(7-fluor-3,4-dihidro-3-oxo-4-prop-2-inil-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)ciclohex-1-eno-1,2-dicarboxamida		—	103361-09-7	Repr. Cat. 2; R61 N; R50-53	T; N R: 61-50/53 S: 53-45-60-61		
613-167-00-5	Mezcla de: 5-cloro-2-metil-2*H*-isotiazol-3-ona [EC nº 247-500-7] y 2-metil-2*H*-isotiazol-3-ona [EC nº 220-239-6] (3:1) Mezcla de: 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona [EC nº 247-500-7] y 2-metil-4-isotiazolin-3-ona [EC nº 220-239-6] (3:1)		—	55965-84-9	T; R23/24/25 C; R34 R43 N; R50-53	T; N R: 23/24/25-34-43-50/53 S: (2-)26-28-36/37/39-45-60-61	C ≥ 25 %: T; R23/24/25-34-43 3 % ≤ C < 25 %: C; R20/21/22-34-43 0,6 % ≤ C < 3 %: C; R34-43 0,06 % ≤ C < 0.6 %: Xi; R36/38-43 0,0015 % ≤ C < 0.06 %: Xi; R43	

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
613-168-00-0	1-vinil-2-pirrolidona	D	201-800-4	88-12-0	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R20/21/22-48/20 Xi; R37-41	Xn R: 20/21/22-37-40-41-48/20 S: 26-36/37/39		
613-169-00-6	9-vinilcarbazol		216-055-0	1484-13-5	Muta. Cat. 3; R68 Xn; R21/22 Xi; R38 R43 N; R50-53	Xn; N R: 21/22-38-43-50/53-68 S: 22-23-36/37-60-61		
613-170-00-1	2,2-etilmetiltiazolidina		404-500-3	694-64-4	Xn; R22 Xi; R41 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-41-43-51/53 S: (2-)24-26-37/39-61		
613-171-00-7	(*RS*)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)hexan-2-ol		413-050-7	79983-71-4	Xn; R22 R43 N; R51-53	Xn; N R: 22-43-51/53 S: (2-)24-37-61		
613-172-00-2	5-cloro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona		412-200-9	17630-75-0	Repr. Cat. 3; R62 Xn; R22 R43 R52-53	Xn R: 22-43-62-52/53 S: (2-)22-36/37-61		
613-173-00-8	3-(2,4-diclorofenil)-6-fluoro-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)quinazolin-4-(3*H*)-ona		411-960-9	136426-54-5	T; R23/25-48/25 Xn; R21 Xi; R38 N; R50-53	T; N R: 21-23/25-38-48/25-50/53 S: (1/2-)36/37/39-38-45-60-61		
613-174-00-3	(+/-) 2-(2,4-diclorofenil)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil-1,1,2,2-tetrafluoroetiléter		407-760-7	112281-77-3	Carc. Cat. 3; R40 Xn; R20/22 N; R51-53	Xn; N R: 20/22-40-51/53 S: (2-)36/37-41-61		
613-175-00-9	(2*RS*,3*RS*)-3-(2-clorofenil)-2-(4-fluorofenil)-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]oxirano		406-850-2	106325-08-0	Carc. Cat. 3; R40 Repr. Cat. 2; R61 Repr. Cat. 3; R62 N; R51-53	T; N R: 61-40-62-51/53 S: 53-45-61		
613-176-00-4	2-metil-2-azabiciclo[2.2.1]heptano		404-810-9	4254-95-2	R10 Xn; R21/22-48/20 C; R34	C R: 10-21/22-34-48/20 S: (1/2-)16-26-36/37/39-45		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
613-177-00-X	8-amino-7-metilquinolina		412-760-4	5470-82-6	Xn; R21/22 R43 N; R51/53	Xn; N R: 21/22-43-51/53 S: (2-)36/37-61		
613-178-00-5	4-etil-2-metil-2-isopentil-1,3-oxazolidina		410-470-2	137796-06-6	C; R34 R43	C R: 34-43 S: (1/2-)7/8-26-36/37/39-45	C ≥ 10 %: C; R34-43 5 % ≤ C < 10 %: Xi; R36/37/38-43 1 % ≤ C < 5 %: R43	
613-179-00-0	3-oxo-1,2(2*H*)-bencisotiazol-2-ida de litio		411-690-1	111337-53-2	Xn; R22 C; R34 R43 N; R51-53	C; N R: 22-34-43-51/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
613-180-00-6	*N*-(1,1-dimetiletil)bis(2-benzotiazolesulfen)amida		407-430-1	3741-80-8	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
615-024-00-2	2-feniletilisocianato		413-080-0	1943-82-4	T; R23 Xn; R22 C; R35 R42/43 N; R51-53	T; C; N R: 22-23-35-42/43-51/53 S: (1/2-)23-26-36/37/39-43-45-61		
615-025-00-8	Dicianato de 4,4'-etilidendifenilo		405-740-1	47073-92-7	Xn; R20/22-48/22 Xi; R41 N; R50-53	Xn; N R: 20/22-41-48/22-50/53 S: (2-)26-36/37/39-60-61		
615-026-00-3	4,4'-metilenobis(cianato de 2,6-dimetilfenilo)		405-790-4	101657-77-6	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)22-24-37-61		
615-028-00-4	2-(isocianatosulfonil)benzoato de etilo		410-220-2	77375-79-2	E; R2 R14 Xn; R22-48/22 Xi; R41 R42/43	E; Xn R: 2-14-22-41-42/43-48/22 S: (2-)8-23-26-30-35-36/37/39		
615-029-00-X	2,5-bis-isocianatometil-biciclo[2.2.1]heptano		411-280-2	—	T+; R26 Xn; R22 C; R34 R42/43 R52-53	T+ R: 22-26-34-42/43-52/53 S: (1/2-)23-26-28-36/37/39-45-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
616-052-00-8	Formamida		200-842-0	75-12-7	Repr. Cat. 2; R61	T R: 61 S: 53-45		
616-053-00-3	*N*-metilacetamida		201-182-6	79-16-3	Repr. Cat. 2; R61	T R: 61 S: 53-45		
616-054-00-9	3-(3,5-diclorofenil)-2,4-dioxo-*N*-isopropilimidazolidina-1-carboxamida		253-178-9	36734-19-7	Carc. Cat. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 40-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
616-055-00-4	3,5-dicloro-*N*-(1,1-dimetilprop-2-inil)benzamida		245-951-4	23950-58-5	Carc. Cat. 3; R40 N; R50-53	Xn; N R: 40-50/53 S: (2-)36/37-60-61		
616-056-00-X	*N*-metilformamida	E	204-624-6	123-39-7	Repr. Cat. 2; R61 Xn; R21	T R: 61-21 S: 53-45		
616-057-00-5	Mezcla de: *N*-[3-hidroxi-2-(2-metil-acriloilamino-metoxi)propoximetil]-2-metil-acrilamida; *N*-[2,3-bis-(2-metil-acriloilamino-metoxi)propoximetil]-2-metilacrilamida; metacrilamida; 2-metil-*N*-(2-metil-acriloilamino-metoxi-metil)acrilamida; *N*-(2,3-dihidroxi-propoximetil)-2-metil-acrilamida		412-790-8	—	Carc. Cat. 2; R45 Muta. Cat. 3; R68 Xn; R48/22	T R: 45-48/22 S: 53-45		
616-058-00-0	1,3-bis(3-metil-2,5-dioxo-1*H*-pirrolinil-metil)benceno		412-570-1	119462-56-5	Xn; R48/22 Xi; R41 R43 N; R50-53	Xn; N R: 41-43-48/22-50/53 S: (2-)26-36/37/39-60-61		
616-059-00-6	4-((4-(dietilamino)-2-etoxifenil)imino)-1,4-dihidro-1-oxo-*N*-propil-2-naftalencarboxamida		412-650-6	121487-83-0	R53	R: 53 S: 61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
616-060-00-1	Producto de condensación de: ácido 3-(7-carboxihept-1-il)-6-hexil-4-ciclohexeno-1,2-dicarboxílico con poliaminas (principalmente amino-etil-piperazina y trietilenotetramina)		413-770-1	—	Xn; R22 C; R34 R43 N; R50-53	C; N R: 22-34-43-50/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-60-61		
616-061-00-7	*N*,*N*'-1,6-hexanediilbis(*N*-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)formamida		413-610-0	124172-53-8	Xi; R36 R52-53	Xi R: 36-52/53 S: (2-)26-61		
616-062-00-2	N-[3-[(2-acetiloxi)etil](fenil-metil)amino]-4-metoxifenil-acetamida		411-590-8	70693-57-1	C; R34 R52-53	C R: 34-52/53 S: (1/2-)26-36/37/39-45-61		
616-063-00-8	3-dodecil-(1-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidin)il)-2,5-pirrolidindiona		411-920-0	106917-30-0	T; R23 Xn; R22-48/22 C; R35 N; R50-53	T; C; N R: 22-23-35-48/22-50/53 S: (1/2-)26-28-36/37/39-45-60-61		
616-064-00-3	*N-terc*-butil-3-metilpicolinamida		406-720-5	32998-95-1	R52-53	R: 52/53 S: 61		
616-065-00-9	3'-(3-acetil-4-hidroxifenil)-1,1-dietilurea		411-970-3	79881-89-3	Xn; R22-48/22	Xn R: 22-48/22 S: (2-)22-36		
616-066-00-4	5,6,12,13-tetracloroantra(2,1,9-*def*:6,5,10-*d'e'f'*)diisoquinolina-1,3,8,10(2*H*,9*H*)-tetrona		405-100-1	115662-06-1	Repr. Cat. 3; R62	Xn R: 62 S: (2-)22-36/37		
616-067-00-X	3-(2-(3-bencil-4-etoxi-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)-4,4-dimetil-3-oxovaleramido)-4-clorobenzoato de dodecilo		407-300-4	92683-20-0	R53	R: 53 S: 61		
616-068-00-5	4-(11-metacrilamidoundecanamido)bencensulfonato de potasio		406-500-9	174393-75-0	R43	Xi R: 43 S: (2-)22-24-37		
616-069-00-0	1-hidroxi-5-(2-metilpropiloxicarbonilamino)-*N*-(3-dodeciloxipropil)-2-naftoamida		406-210-2	110560-22-0	R53	R: 53 S: 61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
616-070-00-6	Mezcla de: 3,3'-diciclohexil-1,1'-metileno-bis(4,1-fenileno)diurea; 3-ciclohexil-1-(4-(4-(3-octadecilureido)bencil)fenil)urea; 3,3'-dioctadecil-1,1'-metilenobis(4,1-fenileno)diurea		406-530-2	—	R53	R: 53 S: 22-61		
616-071-00-1	Mezcla (1:2:1) de: bis(*N*-ciclohexil-*N*'-fenilenoureido)metileno; bis(*N*-octadecil-*N*'-fenilenoureido)metileno; bis(*N*-diciclohexil-*N*'-fenilenoureido)metileno		406-550-1	—	R43 R53	Xi R: 43-53 S: (2-)22-24-37-61		
616-072-00-7	1-(2-desoxi-5-O-tritil-*b*-*D*-treopentofuranosil)timina		407-120-6	55612-11-8	R53	R: 53 S: 61		
616-073-00-2	4'-etoxi-2-bencimidazol-anilida		407-600-5	120187-29-3	Muta. Cat. 3; R68 R53	Xn R: 68-53 S: (2-)22-36/37-61		
616-074-00-8	*N*-butil-2-(4-morfolinilcarbonil)benzamida		407-730-2	104958-67-0	Xi; R36 R43 R52-53	Xi R: 36-43-52/53 S: (2-)24-26-37-61		
616-075-00-3	*D*,*L*-(*N*,*N*-dietil-2-hidroxi-2-fenilacetamida)		408-120-9	65197-96-8	Xn; R22 Xi; R41	Xn R: 22-41 S: (2-)26-39-(46-)		
616-076-00-9	*N*-*terc*-butil-*N*'-(4-etilbenzoil)-3,5-dimetilbenzohidrazida		412-850-3	112410-23-8	N; R51-53	N R: 51/53 S: 61		
616-077-00-4	Mezcla de: ácido 2-(9-metil-1,3,8,10-tetraoxo-2,3,9,10-tetrahidro-(1*H*,8*H*)-antra[2,1,9-*def*: 6,5,10-*d*'*e*'*f*']diisoquinolin-2-il-etansulfónico; 2-(9-metil-1,3,8,10-tetraoxo-2,3,9,10-tetrahidro-(1*H*,8*H*)-antra[2,1,9-*def*: 6,5,10-*d*'*e*'*f*'] diisoquinolin-2-il-etansulfato de potasio		411-310-4	—	Xi; R41	Xi R: 41 S: (2-)26-39		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
616-078-00-X	2-[2,4-bis(1,1-dimetil-etil)fenoxi]-*N*-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-hexanamida		411-330-3	104541-33-5	R53	R: 53 S: 61		
616-079-00-5	1,6-hexandiil-bis(2-(2-(1-etilpentil)-3-oxazolidinil)etil)carbamato		411-700-4	140921-24-0	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
616-080-00-0	4-(2-((3-etil-4-metil-2-oxo-pirrolin-1-il)carboxamido)etil)bencenosulfonamida)		411-850-0	119018-29-0	R52-53	R: 52/53 S: 61		
616-081-00-6	5-bromo-8-naftolactama		413-480-5	24856-00-6	Xn; R22 R43 N; R50-53	Xn; N R: 22-43-50/53 S: (2-)22-24-37-60-61		
616-082-00-1	*N*-(5-cloro-3-((4-(dietilamino)-2-metilfenil)imino-4-metil-6-oxo-1,4-ciclohexadien-1-il)-benzamida		413-200-1	129604-78-0	R43	Xi R: 43 S: (2-)24-37		
616-083-00-7	[2-[(4-nitrofenil)amino]etil]urea		410-700-1	27080-42-8	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)24-37-61		
616-084-00-2	2,4-bis[*N*'-(4-metilfenil)ureido]-tolueno		411-790-5	—	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-085-00-8	3-(2,4-diclorofenil)-6-fluoroquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona		412-190-6	168900-02-5	N; R50-53	N R: 50/53 S: 60-61		
616-086-00-3	2-acetilamino-6-cloro-4-[(4-dietilamino)2-metilfenil-imino]-5-metil-1-oxo-2,5-ciclohexadieno		412-250-1	102387-48-4	R53	R: 53 S: 61		
616-087-00-9	Mezcla de: prop-2-enoato de 7,9,9-trimetil-3,14-dioxa-4,13-dioxo-5,12-diazahexadecan-1,16-diilo; prop-2-enoato de 7,7,9-trimetil-3,14-dioxa-4,13-dioxo-5,12-diazahexadecan-1,16-diilo		412-260-6	52658-19-2	Xi; R36 R43 N; R51-53	Xi; N R: 36-43-51/53 S: (2-)26-36/37-61		

Nº índice	Denominación química	Notas explicativas sobre las sustancias	Nº CE	Nº CAS	Clasificación	Etiquetado	Límites de concentración	Notas explicativas sobre los preparados
616-088-00-4	2-aminosulfonil-*N*,*N*-dimetilnicotinamida		413-440-7	112006-75-4	R43 R52-53	Xi R: 43-52/53 S: (2-)24-37-61		
616-089-00-X	5-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina)-3- fluoro-2-hidroximetiltetrahidrofurano		415-360-8	41107-56-6	Muta. Cat. 3; R68	Xn R: 68 S: (2-)22-36/37		
616-090-00-5	1-(1,4-benzodioxan-2-ilcarbonil)piperazina clorhidrato		415-660-9	70918-74-0	T; R23/24/25 Xn; R48/22 N; R51-53	T; N R: 23/24/25-48/22-51/53 S: 53-45-61		
616-091-00-0	1,3,5-tris-[(2*S* y 2*R*)-2,3-epoxipropil]-1,3,5-triazina-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-triona	E	423-400-0	59653-74-6	Muta. Cat. 2; R46 T; R23 Xn; R22-48/22 Xi; R41 R43	T R: 46-22-23-41-43-48/22 S: 53-45		
617-016-00-4	2-etil-2-metilheptanoperoxoato de 3-hidroxi-1,1-dimetilbutilo		413-910-1	—	O; R7 R10 Xi; R38 N; R50-53	O; Xi; N R: 7-10-38-50/53 S: (2-)7/47-14-36/37/39-60-61		
617-017-00-X	Mezcla de: 2,2'-bis(*terc*-pentilperoxi)-*p*-diisopropilbenceno; 2,2'-bis(*terc*-pentilperoxi)-*m*-diisopropilbenceno		412-140-3	32144-25-5	O; R7 R53	O R: 7-53 S: (2-)3/7-14-36/37/39-61		

ANEXO 1D

Nº índice

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

ANEXO 1E

Nº índice

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

ANEXO 1F

Nº índice

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

ANEXO 1G

Nº índice

015-015-00-8

ANEXO 1H

Nº índice

603-001-00-X

ANEXO 1I

Nº índice

016-023-00-4	605-020-00-9	611-001-00-6
601-048-00-0	609-007-00-9	612-035-00-4
603-063-00-8	609-049-00-8	612-051-00-1

ANEXO 1J

Nº índice

604-005-00-4	**612-145-00-2**	**612-146-00-8**

ANEXO 2

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

ANEXO II

Símbolos e indicaciones de peligro de las sustancias y preparados peligrosos

BILAG II

Faresymboler og farebetegnelser for farlige stoffer og præparater

ANHANG II

Gefahrensymbole und -bezeichnungen für gefährliche Stoffe und Zubereitungen

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

Σύμβολα και ενδείξεις κινδύνου για επικίνδυνες ουσίες και παρασκευάσματα

ANNEX II

Symbols and indications of danger for dangerous substances and preparations

ANNEXE II

Symboles et indications de danger des substances et préparations dangereuses

ALLEGATO II

Simboli e indicazioni di pericolo delle sostanze e preparati pericolosi

BIJLAGE II

Gevaarsymbolen en -aanduidingen van gevaarlijke stoffen en preparaten

ANEXO II

Símbolos e indicações de perigo das substâncias e preparações perigosas

LIITE II

Varoitusmerkit ja niiden nimet vaarallisille aineille ja valmisteille

BILAGA II

Farosymboler och farobeteckningar för farliga ämnen och beredningar

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

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

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

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

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

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

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

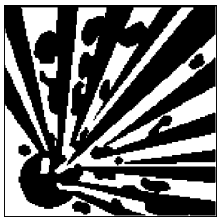
Opmerking: De letters E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi en N maken geen deel uit van het gevaarsymbool.

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

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

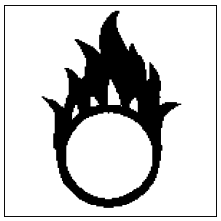
Anmärkning: Bokstäverna E, O, F, F+, T, T+, C, Xn, Xi och N utgör inte en del av symbolen.

E



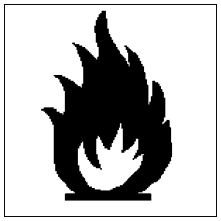
ES: Explosivo
DA: Eksplosiv
DE: Explosionsgefährlich
EL: Εκρηκτικό
EN: Explosive
FR: Explosif
IT: Esplosivo
NL: Ontplofbaar
PT: Explosivo
FI: Räjähtävä
SV: Explosivt

O



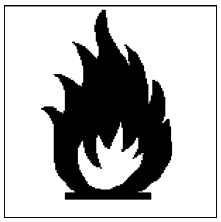
ES: Comburente
DA: Brandnærende
DE: Brandfördernd
EL: Οξειδωτικό
EN: Oxidising
FR: Comburant
IT: Comburente
NL: Oxiderend
PT: Comburente
FI: Hapettava
SV: Oxiderande

F



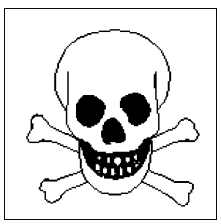
ES: Fácilmente inflamable
DA: Meget brandfarlig
DE: Leichtentzündlich
EL: Πολύ εύφλεκτο
EN: Highly flammable
FR: Facilement inflammable
IT: Facilmente infiammabile
NL: Licht ontvlambaar
PT: Facilmente inflamável
FI: Helposti syttyvä
SV: Mycket brandfarligt

F+



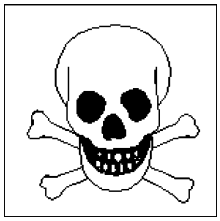
ES: Extremadamente inflamable
DA: Yderst brandfarlig
DE: Hochentzündlich
EL: Εξαιρετικά εύφλεκτο
EN: Extremely flammable
FR: Extrêmement inflammable
IT: Estremamente infiammabile
NL: Zeer licht ontvlambaar
PT: Extremamente inflamável
FI: Erittäin helposti syttyvä
SV: Extremt brandfarligt

T



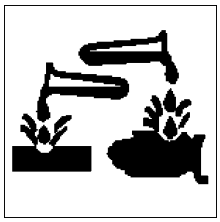
ES: Tóxico
DA: Giftig
DE: Giftig
EL: Τοξικό
EN: Toxic
FR: Toxique
IT: Tossico
NL: Vergiftig
PT: Tóxico
FI: Myrkyllinen
SV: Giftig

T+



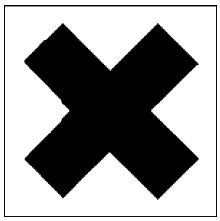
ES: Muy tóxico
DA: Meget giftig
DE: Sehr giftig
EL: Πολύ τοξικό
EN: Very toxic
FR: Très toxique
IT: Molto tossico
NL: Zeer vergiftig
PT: Muito tóxico
FI: Erittäin myrkyllinen
SV: Mycket giftig

C



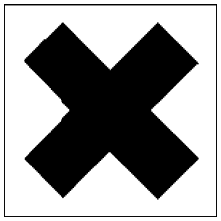
ES: Corrosivo
DA: Ætsende
DE: Ätzend
EL: Διαβρωτικό
EN: Corrosive
FR: Corrosif
IT: Corrosivo
NL: Bijtend
PT: Corrosivo
FI: Syövyttävä
SV: Frätande

Xn



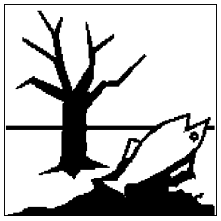
ES: Nocivo
DA: Sundhedsskadelig
DE: Gesundheitsschädlich
EL: Επιβλαβές
EN: Harmful
FR: Nocif
IT: Nocivo
NL: Schadelijk
PT: Nocivo
FI: Haitallinen
SV: Hälsoskadlig

Xi



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

N



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

ANEXO 3

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

ANEXO III

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

BILAG III

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

ANHANG III

Bezeichnungen der besonderen Gefahren bei gefährlichen Stoffen und Zubereitungen

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III

Φύση των ειδικών κινδύνων που αφορούν επικίνδυνες ουσίες και παρασκευάσματα

ANNEX III

Nature of special risks attributed to dangerous substances and preparations

ANNEXE III

Nature des risques particuliers attribués aux substances et préparations dangereuses

ALLEGATO III

Natura dei rischi specifici attribuiti alle sostanze e preparati pericolosi

BIJLAGE III

Aard der bijzondere gevaren toegeschreven aan gevaarlijke stoffen en preparaten

ANEXO III

Natureza dos riscos específicos atribuídos às substâncias e preparações perigosas

LIITE III

Erityisten vaarojen luonne liittyen vaarallisiin aineisiin ja valmisteisiin

BILAGA III

Riskfraser som tilldelas farliga ämnen och beredningar

R1

ES: Explosivo en estado seco.

DA: Eksplosiv i tør tilstand.

DE: In trockenem Zustand explosionsgefährlich.

EL: Εκρηκτικό σε ξηρή κατάσταση.

EN: Explosive when dry.

FR: Explosif à l'état sec.

IT: Esplosivo allo stato secco.

NL: In droge toestand ontplofbaar.

PT: Explosivo no estado seco.

FI: Räjähtävää kuivana.

SV: Explosivt i torrt tillstånd.

R2

ES: Riesgo de explosión por choque, fricción, fuego u otras fuentes de ignición.

DA: Eksplosionsfarlig ved stød, gnidning, ild eller andre antændelseskilder.

DE: Durch Schlag, Reibung, Feuer oder andere Zündquellen explosionsgefährlich.

EL: Κίνδυνος εκρήξεως από κρούση, τριβή, φωτιά ή άλλες πηγές αναφλέξεως.

EN: Risk of explosion by shock, friction, fire or other sources of ignition.

FR: Risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition.

IT: Rischio di esplosione per urto, sfregamento, fuoco o altre sorgenti d'ignizione.

NL: Ontploffingsgevaar door schok, wrijving, vuur of andere ontstekingsoorzaken.

PT: Risco de explosão por choque, fricção, fogo ou outras fontes de ignição.

FI: Räjähtävää iskun, hankauksen, avotulen tai muun sytytyslähteen vaikutuksesta.

SV: Explosivt vid stöt, friktion, eld eller annan antändningsorsak.

R3

ES: Alto riesgo de explosión por choque, fricción, fuego u otras fuentes de ignición.

DA: Meget eksplosionsfarlig ved stød, gnidning, ild eller andre antændelseskilder.

DE: Durch Schlag, Reibung, Feuer oder andere Zündquellen besonders explosionsgefährlich.

EL: Πολύ μεγάλος κίνδυνος εκρήξεως από κρούση, τριβή, φωτιά ή άλλες πηγές αναφλέξεως.

EN: Extreme risk of explosion by shock, friction, fire or other sources of ignition.

FR: Grand risque d'explosion par le choc, la friction, le feu ou d'autres sources d'ignition.

IT: Elevato rischio di esplosione per urto, sfregamento, fuoco o altre sorgenti d'ignizione.

NL: Ernstig ontploffingsgevaar door schok, wrijving, vuur of andere ontstekingsoorzaken.

PT: Grande risco de explosão por choque, fricção, fogo ou outras fontes de ignição.

FI: Erittäin helposti räjähtävää iskun, hankauksen, avotulen tai muun sytytyslähteen vaikutuksesta.

SV: Mycket explosivt vid stöt, friktion, eld eller annan antändningsorsak.

R4

ES: Forma compuestos metálicos explosivos muy sensibles.

DA: Danner meget følsomme eksplosive metalforbindelser.

DE: Bildet hochempfindliche explosionsgefährliche Metallverbindungen.

EL: Σχηματίζει πολύ ευαίσθητες εκρηκτικές μεταλλικές ενώσεις.

EN: Forms very sensitive explosive metallic compounds.

FR: Forme des composés métalliques explosifs très sensibles.

IT: Forma composti metallici esplosivi molto sensibili.

NL: Vormt met metalen zeer gemakkelijk ontplofbare verbindingen.

PT: Forma compostos metálicos explosivos muito sensíveis.

FI: Muodostaa erittäin herkästi räjähtäviä metalliyhdisteitä.

SV: Bildar mycket känsliga explosiva metallföreningar.

R5

ES: Peligro de explosión en caso de calentamiento.

DA: Eksplosionsfarlig ved opvarmning.

DE: Beim Erwärmen explosionsfähig.

EL: Η θέρμανση μπορεί να προκαλέσει έκρηξη.

EN: Heating may cause an explosion.

FR: Danger d'explosion sous l'action de la chaleur.

IT: Pericolo di esplosione per riscaldamento.

NL: Ontploffingsgevaar door verwarming.

PT: Perigo de explosão sob a acção do calor.

FI: Räjähdysvaarallinen kuumennettaessa.

SV: Explosivt vid uppvärmning.

R6

ES: Peligro de explosión, en contacto o sin contacto con el aire.

DA: Eksplosiv ved og uden kontakt med luft.

DE: Mit und ohne Luft explosionsfähig.

EL: Εκρηκτικό σε επαφή ή χωρίς επαφή με τον αέρα.

EN: Explosive with or without contact with air.

FR: Danger d'explosion en contact ou sans contact avec l'air.

IT: Esplosivo a contatto o senza contatto con l'aria.

NL: Ontplofbaar met en zonder lucht.

PT: Perigo de explosão com ou sem contacto com o ar.

FI: Räjähtävää sellaisenaan tai ilman kanssa.

SV: Explosivt vid kontakt och utan kontakt med luft.

R7

ES: Puede provocar incendios.

DA: Kan forårsage brand.

DE: Kann Brand verursachen.

EL: Μπορεί να προκαλέσει πυρκαγιά.

EN: May cause fire.

FR: Peut provoquer un incendie.

IT: Può provocare un incendio.

NL: Kan brand veroorzaken.

PT: Pode provocar incêndio.

FI: Aiheuttaa tulipalon vaaran.

SV: Kan orsaka brand.

R8

ES: Peligro de fuego en contacto con materias combustibles.

DA: Brandfarlig ved kontakt med brandbare stoffer.

DE: Feuergefahr bei Berührung mit brennbaren Stoffen.

EL: Η επαφή με καύσιμο υλικό μπορεί να προκαλέσει πυρκαγιά.

EN: Contact with combustible material may cause fire.

FR: Favorise l'inflammation des matières combustibles.

IT: Può provocare l'accensione di materie combustibili.

NL: Bevordert de ontbranding van brandbare stoffen.

PT: Favorece a inflamação de matérias combustíveis.

FI: Aiheuttaa tulipalon vaaran palavien aineiden kanssa.

SV: Kontakt med brännbart material kan orsaka brand.

R9

ES: Peligro de explosión al mezclar con materias combustibles.

DA: Eksplosionsfarlig ved blanding med brandbare stoffer.

DE: Explosionsgefahr bei Mischung mit brennbaren Stoffen.

EL: Εκρηκτικό όταν αναμειχθεί με καύσιμα υλικά.

EN: Explosive when mixed with combustible material.

FR: Peut exploser en mélange avec des matières combustibles.

IT: Esplosivo in miscela con materie combustibili.

NL: Ontploffingsgevaar bij menging met brandbare stoffen.

PT: Pode explodir quando misturado com matérias combustíveis.

FI: Räjähtävää sekoitettaessa palavien aineiden kanssa.

SV: Explosivt vid blandning med brännbart material.

R10

ES: Inflamable.

DA: Brandfarlig.

DE: Entzündlich.

EL: Εύφλεκτο.

EN: Flammable.

FR: Inflammable.

IT: Infiammabile.

NL: Ontvlambaar.

PT: Inflamável.

FI: Syttyvää.

SV: Brandfarligt.

R11

ES: Fácilmente inflamable.

DA: Meget brandfarlig.

DE: Leichtentzündlich.

EL: Πολύ εύφλεκτο.

EN: Highly flammable.

FR: Facilement inflammable.

IT: Facilmente infiammabile.

NL: Licht ontvlambaar.

PT: Facilmente inflamável.

FI: Helposti syttyvää.

SV: Mycket brandfarligt.

R12

ES: Extremadamente inflamable.

DA: Yderst brandfarlig.

DE: Hochentzündlich.

EL: Εξαιρετικά εύφλεκτο.

EN: Extremely flammable.

FR: Extrêmement inflammable.

IT: Estremamente infiammabile.

NL: Zeer licht ontvlambaar.

PT: Extremamente inflamável.

FI: Erittäin helposti syttyvää.

SV: Extremt brandfarligt.

R14

ES: Reacciona violentamente con el agua.

DA: Reagerer voldsomt med vand.

DE: Reagiert heftig mit Wasser.

EL: Αντιδρά βίαια με νερό.

EN: Reacts violently with water.

FR: Réagit violemment au contact de l'eau.

IT: Reagisce violentemente con l'acqua.

NL: Reageert heftig met water.

PT: Reage violentamente em contacto com a água.

FI: Reagoi voimakkaasti veden kanssa.

SV: Reagerar häftigt med vatten.

R15

ES: Reacciona con el agua liberando gases extremadamente inflamables.

DA: Reagerer med vand under dannelse af yderst brandfarlige gasser.

DE: Reagiert mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase.

EL: Σε επαφή με το νερό εκλύει εξαιρετικά εύφλεκτα αέρια.

EN: Contact with water liberates extremely flammable gases.

FR: Au contact de l'eau, dégage des gaz extrêmement inflammables.

IT: A contatto con l'acqua libera gas estremamente infiammabili.

NL: Vormt zeer licht ontvlambaar gas in contact met water.

PT: Em contacto com a água liberta gases extremamente inflamáveis.

FI: Vapauttaa erittäin helposti syttyviä kaasuja veden kanssa.

SV: Vid kontakt med vatten bildas extremt brandfarliga gaser.

R16

ES: Puede explosionar en mezcla con substancias comburentes.

DA: Eksplosionsfarlig ved blanding med oxiderende stoffer.

DE: Explosionsgefährlich in Mischung mit brandfördernden Stoffen.

EL: Εκρηκτικό όταν αναμειχθεί με οξειδωτικές ουσίες.

EN: Explosive when mixed with oxidising substances.

FR: Peut exploser en mélange avec des substances comburantes.

IT: Pericolo di esplosione se mescolato con sostanze comburenti.

NL: Ontploffingsgevaar bij menging met oxiderende stoffen.

PT: Explosivo quando misturado com substâncias comburentes.

FI: Räjähtävää hapettavien aineiden kanssa.

SV: Explosivt vid blandning med oxiderande ämnen.

R17

ES: Se inflama espontáneamente en contacto con el aire.

DA: Selvantændelig i luft.

DE: Selbstentzündlich an der Luft.

EL: Αυτοαναφλέγεται στον αέρα.

EN: Spontaneously flammable in air.

FR: Spontanément inflammable à l'air.

IT: Spontaneamente infiammabile all'aria.

NL: Spontaan ontvlambaar in lucht.

PT: Espontaneamente inflamável ao ar.

FI: Itsestään syttyvää ilmassa.

SV: Självantänder i luft.

R18

ES: Al usarlo pueden formarse mezclas aire-vapor explosivas/inflamables.

DA: Ved brug kan brandbare dampe/eksplosive damp-luftblandinger dannes.

DE: Bei Gebrauch Bildung explosionsfähiger/leichtentzündlicher Dampf/Luft-Gemische möglich.

EL: Κατά τη χρήση μπορεί να σχηματίσει εύφλεκτα/εκρηκτικά μείγματα ατμού-αέρος.

EN: In use, may form flammable/explosive vapour-air mixture.

FR: Lors de l'utilisation, formation possible de mélange vapeur-air inflammable/explosif.

IT: Durante l'uso può formare con aria miscele esplosive/infiammabili.

NL: Kan bij gebruik een ontvlambaar/ontplofbaar damp-luchtmengsel vormen.

PT: Pode formar mistura vapor-ar explosiva/inflamável durante a utilização.

FI: Käytössä voi muodostua syttyvä/räjähtävä höyry-ilmaseos.

SV: Vid användning kan brännbara/explosiva ång-luftblandningar bildas.

R19

ES: Puede formar peróxidos explosivos.

DA: Kan danne eksplosive peroxider.

DE: Kann explosionsfähige Peroxide bilden.

EL: Μπορεί να σχηματίσει εκρηκτικά υπεροξείδια.

EN: May form explosive peroxides.

FR: Peut former des peroxydes explosifs.

IT: Può formare perossidi esplosivi.

NL: Kan ontplofbare peroxiden vormen.

PT: Pode formar peróxidos explosivos.

FI: Saattaa muodostaa räjähtäviä peroksideja.

SV: Kan bilda explosiva peroxider.

R20

ES: Nocivo por inhalación.

DA: Farlig ved indånding.

DE: Gesundheitsschädlich beim Einatmen.

EL: Επιβλαβές όταν εισπνέεται.

EN: Harmful by inhalation.

FR: Nocif par inhalation.

IT: Nocivo per inalazione.

NL: Schadelijk bij inademing.

PT: Nocivo por inalação.

FI: Terveydelle haitallista hengitettynä.

SV: Farligt vid inandning.

R21

ES: Nocivo en contacto con la piel.

DA: Farlig ved hudkontakt.

DE: Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut.

EL: Επιβλαβές σε επαφή με το δέρμα.

EN: Harmful in contact with skin.

FR: Nocif par contact avec la peau.

IT: Nocivo a contatto con la pelle.

NL: Schadelijk bij aanraking met de huid.

PT: Nocivo em contacto com a pele.

FI: Terveydelle haitallista joutuessaan iholle.

SV: Farligt vid hudkontakt.

R22

ES: Nocivo por ingestión.

DA: Farlig ved indtagelse.

DE: Gesundheitsschädlich beim Verschlucken.

EL: Επιβλαβές σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Harmful if swallowed.

FR: Nocif en cas d'ingestion.

IT: Nocivo per ingestione.

NL: Schadelijk bij opname door de mond.

PT: Nocivo por ingestão.

FI: Terveydelle haitallista nieltynä.

SV: Farligt vid förtäring.

R23

ES: Tóxico por inhalación.

DA: Giftig ved indånding.

DE: Giftig beim Einatmen.

EL: Τοξικό όταν εισπνέεται.

EN: Toxic by inhalation.

FR: Toxique par inhalation.

IT: Tossico per inalazione.

NL: Vergiftig bij inademing.

PT: Tóxico por inalação.

FI: Myrkyllistä hengitettynä.

SV: Giftigt vid inandning.

R24

ES: Tóxico en contacto con la piel.

DA: Giftig ved hudkontakt.

DE: Giftig bei Berührung mit der Haut.

EL: Τοξικό σε επαφή με το δέρμα.

EN: Toxic in contact with skin.

FR: Toxique par contact avec la peau.

IT: Tossico a contatto con la pelle.

NL: Vergiftig bij aanraking met de huid.

PT: Tóxico em contacto com a pele.

FI: Myrkyllistä joutuessaan iholle.

SV: Giftigt vid hudkontakt.

R25

ES: Tóxico por ingestión.

DA: Giftig ved indtagelse.

DE: Giftig beim Verschlucken.

EL: Τοξικό σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Toxic if swallowed.

FR: Toxique en cas d'ingestion.

IT: Tossico per ingestione.

NL: Vergiftig bij opname door de mond.

PT: Tóxico por ingestão.

FI: Myrkyllistä nieltynä.

SV: Giftigt vid förtäring.

R26

ES: Muy tóxico por inhalación.

DA: Meget giftig ved indånding.

DE: Sehr giftig beim Einatmen.

EL: Πολύ τοξικό όταν εισπνέεται.

EN: Very toxic by inhalation.

FR: Très toxique par inhalation.

IT: Molto tossico per inalazione.

NL: Zeer vergiftig bij inademing.

PT: Muito tóxico por inalação.

FI: Erittäin myrkyllistä hengitettynä.

SV: Mycket giftigt vid inandning.

R27

ES: Muy tóxico en contacto con la piel.

DA: Meget giftig ved hudkontakt.

DE: Sehr giftig bei Berührung mit der Haut.

EL: Πολύ τοξικό σε επαφή με το δέρμα.

EN: Very toxic in contact with skin.

FR: Très toxique par contact avec la peau.

IT: Molto tossico a contatto con la pelle.

NL: Zeer vergiftig bij aanraking met de huid.

PT: Muito tóxico em contacto com a pele.

FI: Erittäin myrkyllistä joutuessaan iholle.

SV: Mycket giftigt vid hudkontakt.

R28

ES: Muy tóxico por ingestión.

DA: Meget giftig ved indtagelse.

DE: Sehr giftig beim Verschlucken.

EL: Πολύ τοξικό σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Very toxic if swallowed.

FR: Très toxique en cas d'ingestion.

IT: Molto tossico per ingestione.

NL: Zeer vergiftig bij opname door de mond.

PT: Muito tóxico por ingestão.

FI: Erittäin myrkyllistä nieltynä.

SV: Mycket giftigt vid förtäring.

R29

ES: En contacto con agua libera gases tóxicos.

DA: Udvikler giftig gas ved kontakt med vand.

DE: Entwickelt bei Berührung mit Wasser giftige Gase.

EL: Σε επαφή με το νερό ελευθερώνονται τοξικά αέρια.

EN: Contact with water liberates toxic gas.

FR: Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques.

IT: A contatto con l'acqua libera gas tossici.

NL: Vormt vergiftig gas in contact met water.

PT: Em contacto com a água liberta gases tóxicos.

FI: Kehittää myrkyllistä kaasua veden kanssa.

SV: Utvecklar giftig gas vid kontakt med vatten.

R30

ES: Puede inflamarse fácilmente al usarlo.

DA: Kan blive meget brandfarlig under brug.

DE: Kann bei Gebrauch leicht entzündlich werden.

EL: Κατά τη χρήση γίνεται πολύ εύφλεκτο.

EN: Can become highly flammable in use.

FR: Peut devenir facilement inflammable pendant l'utilisation.

IT: Può divenire facilmente infiammabile durante l'uso.

NL: Kan bij gebruik licht ontvlambaar worden.

PT: Pode tornar-se facilmente inflamável durante o uso.

FI: Käytettäessä voi muuttua helposti syttyväksi.

SV: Kan bli mycket brandfarligt vid användning.

R31

ES: En contacto con ácidos libera gases tóxicos.

DA: Udvikler giftig gas ved kontakt med syre.

DE: Entwickelt bei Berührung mit Säure giftige Gase.

EL: Σε επαφή με οξέα ελευθερώνονται τοξικά αέρια.

EN: Contact with acids liberates toxic gas.

FR: Au contact d'un acide, dégage un gaz toxique.

IT: A contatto con acidi libera gas tossico.

NL: Vormt vergiftige gassen in contact met zuren.

PT: Em contacto com ácidos liberta gases tóxicos.

FI: Kehittää myrkyllistä kaasua hapon kanssa.

SV: Utvecklar giftig gas vid kontakt med syra.

R32

ES: En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos.

DA: Udvikler meget giftig gas ved kontakt med syre.

DE: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.

EL: Σε επαφή με οξέα ελευθερώνονται πολύ τοξικά αέρια.

EN: Contact with acids liberates very toxic gas.

FR: Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique.

IT: A contatto con acidi libera gas molto tossico.

NL: Vormt zeer vergiftige gassen in contact met zuren.

PT: Em contacto com ácidos liberta gases muito tóxicos.

FI: Kehittää erittäin myrkyllistä kaasua hapon kanssa.

SV: Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra.

R33

ES: Peligro de efectos acumulativos.

DA: Kan ophobes i kroppen efter gentagen brug.

DE: Gefahr kumulativer Wirkungen.

EL: Κίνδυνος αθροιστικών επιδράσεων.

EN: Danger of cumulative effects.

FR: Danger d'effets cumulatifs.

IT: Pericolo di effetti cumulativi.

NL: Gevaar voor cumulatieve effecten.

PT: Perigo de efeitos cumulativos.

FI: Terveydellisten haittojen vaara pitkäaikaisessa altistuksessa.

SV: Kan ansamlas i kroppen och ge skador.

R34

ES: Provoca quemaduras.

DA: Ætsningsfare.

DE: Verursacht Verätzungen.

EL: Προκαλεί εγκαύματα.

EN: Causes burns.

FR: Provoque des brûlures.

IT: Provoca ustioni.

NL: Veroorzaakt brandwonden.

PT: Provoca queimaduras.

FI: Syövyttävää.

SV: Frätande.

R35

ES: Provoca quemaduras graves.

DA: Alvorlig ætsningsfare.

DE: Verursacht schwere Verätzungen.

EL: Προκαλεί σοβαρά εγκαύματα.

EN: Causes severe burns.

FR: Provoque de graves brûlures.

IT: Provoca gravi ustioni.

NL: Veroorzaakt ernstige brandwonden.

PT: Provoca queimaduras graves.

FI: Voimakkaasti syövyttävää.

SV: Starkt frätande.

R36

ES: Irrita los ojos.

DA: Irriterer øjnene.

DE: Reizt die Augen.

EL: Ερεθίζει τα μάτια.

EN: Irritating to eyes.

FR: Irritant pour les yeux.

IT: Irritante per gli occhi.

NL: Irriterend voor de ogen.

PT: Irritante para os olhos.

FI: Ärsyttää silmiä.

SV: Irriterar ögonen.

R37

ES: Irrita las vías respiratorias.

DA: Irriterer åndedrætsorganerne.

DE: Reizt die Atmungsorgane.

EL: Ερεθίζει το αναπνευστικό σύστημα.

EN: Irritating to respiratory system.

FR: Irritant pour les voies respiratoires.

IT: Irritante per le vie respiratorie.

NL: Irriterend voor de ademhalingswegen.

PT: Irritante para as vias respiratórias.

FI: Ärsyttää hengityselimiä.

SV: Irriterar andningsorganen.

R38

ES: Irrita la piel.

DA: Irriterer huden.

DE: Reizt die Haut.

EL: Ερεθίζει το δέρμα.

EN: Irritating to skin.

FR: Irritant pour la peau.

IT: Irritante per la pelle.

NL: Irriterend voor de huid.

PT: Irritante para a pele.

FI: Ärsyttää ihoa.

SV: Irriterar huden.

R39

ES: Peligro de efectos irreversibles muy graves.

DA: Fare for varig alvorlig skade på helbred.

DE: Ernste Gefahr irreversiblen Schadens.

EL: Κίνδυνος πολύ σοβαρών μονίμων επιδράσεων.

EN: Danger of very serious irreversible effects.

FR: Danger d'effets irréversibles très graves.

IT: Pericolo di effetti irreversibili molto gravi.

NL: Gevaar voor ernstige onherstelbare effecten.

PT: Perigo de efeitos irreversíveis muito graves.

FI: Erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara.

SV: Risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador.

R40

ES: Posibles efectos cancerígenos.

DA: Mulighed for kræftfremkaldende effekt.

DE: Verdacht auf krebserzeugende Wirkung.

EL: Ύποπτο καρκινογένεσης.

EN: Limited evidence of a carcinogenic effect.

FR: Effet cancérogène suspecté — preuves insuffisantes.

IT: Possibilità di effetti cancerogeni — prove insufficienti.

NL: Carcinogene effecten zijn niet uitgesloten.

PT: Possibilidade de efeitos cancerígenos.

FI: Epäillään aiheuttavan syöpäsairauden vaaraa.

SV: Misstänks kunna ge cancer.

R41

ES: Riesgo de lesiones oculares graves.

DA: Risiko for alvorlig øjenskade.

DE: Gefahr ernster Augenschäden.

EL: Κίνδυνος σοβαρών οφθαλμικών βλαβών.

EN: Risk of serious damage to eyes.

FR: Risque de lésions oculaires graves.

IT: Rischio di gravi lesioni oculari.

NL: Gevaar voor ernstig oogletsel.

PT: Risco de lesões oculares graves .

FI: Vakavan silmävaurion vaara.

SV: Risk för allvarliga ögonskador.

R42

ES: Posibilidad de sensibilización por inhalación.

DA: Kan give overfølsomhed ved indånding.

DE: Sensibilisierung durch Einatmen möglich.

EL: Μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση όταν εισπνέεται.

EN: May cause sensitisation by inhalation.

FR: Peut entraîner une sensibilisation par inhalation.

IT: Può provocare sensibilizzazione per inalazione.

NL: Kan overgevoeligheid veroorzaken bij inademing.

PT: Pode causar sensibilização por inalação.

FI: Altistuminen hengitysteitse voi aiheuttaa herkistymistä.

SV: Kan ge allergi vid inandning

R43

ES: Posibilidad de sensibilización en contacto con la piel.

DA: Kan give overfølsomhed ved kontakt med huden.

DE: Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich.

EL: Μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση σε επαφή με το δέρμα.

EN: May cause sensitisation by skin contact.

FR: Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau.

IT: Può provocare sensibilizzazione per contatto con la pelle.

NL: Kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid.

PT: Pode causar sensibilização em contacto com a pele.

FI: Ihokosketus voi aiheuttaa herkistymistä.

SV: Kan ge allergi vid hudkontakt.

R44

ES: Riesgo de explosión al calentarlo en ambiente confinado.

DA: Eksplosionsfarlig ved opvarmning under indeslutning.

DE: Explosionsgefahr bei Erhitzen unter Einschluss.

EL: Κίνδυνος εκρήξεως εάν θερμανθεί υπό περιορισμό.

EN: Risk of explosion if heated under confinement.

FR: Risque d'explosion si chauffé en ambiance confinée.

IT: Rischio di esplosione per riscaldamento in ambiente confinato.

NL: Ontploffingsgevaar bij verwarming in afgesloten toestand.

PT: Risco de explosão se aquecido em ambiente fechado.

FI: Räjähdysvaara kuumennettaessa suljetussa astiassa.

SV: Explosionsrisk vid uppvärmning i sluten behållare.

R45

ES: Puede causar cáncer.

DA: Kan fremkalde kræft.

DE: Kann Krebs erzeugen.

EL: Μπορεί να προκαλέσει καρκίνο.

EN: May cause cancer.

FR: Peut provoquer le cancer.

IT: Può provocare il cancro.

NL: Kan kanker veroorzaken.

PT: Pode causar cancro.

FI: Aiheuttaa syöpäsairauden vaaraa.

SV: Kan ge cancer.

R46

ES: Puede causar alteraciones genéticas hereditarias.

DA: Kan forårsage arvelige genetiske skader.

DE: Kann vererbbare Schäden verursachen.

EL: Μπορεί να προκαλέσει κληρονομικές γενετικές βλάβες.

EN: May cause heritable genetic damage.

FR: Peut provoquer des altérations génétiques héréditaires.

IT: Può provocare alterazioni genetiche ereditarie.

NL: Kan erfelijke genetische schade veroorzaken.

PT: Pode causar alterações genéticas hereditárias.

FI: Saattaa aiheuttaa periytyviä perimävaurioita.

SV: Kan ge ärftliga genetiska skador.

R48

ES: Riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada.

DA: Alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning.

DE: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition.

EL: Κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα απο παρατεταμένη έκθεση.

EN: Danger of serious damage to health by prolonged exposure.

FR: Risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée.

IT: Pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata.

NL: Gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling.

PT: Risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada.

FI: Pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle.

SV: Risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering.

R49

ES: Puede causar cáncer por inhalación.

DA: Kan fremkalde kræft ved indånding.

DE: Kann Krebs erzeugen beim Einatmen.

EL: Μπορεί να προκαλέσει καρκίνο όταν εισπνέεται.

EN: May cause cancer by inhalation.

FR: Peut provoquer le cancer par inhalation.

IT: Può provocare il cancro per inalazione.

NL: Kan kanker veroorzaken bij inademing.

PT: Pode causar cancro por inalação.

FI: Aiheuttaa syöpäsairauden vaaraa hengitettynä.

SV: Kan ge cancer vid inandning.

R50

ES: Muy tóxico para los organismos acuáticos.

DA: Meget giftig for organismer, der lever i vand.

DE: Sehr giftig für Wasserorganismen.

EL: Πολύ τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς.

EN: Very toxic to aquatic organisms.

FR: Très toxique pour les organismes aquatiques.

IT: Altamente tossico per gli organismi acquatici.

NL: Zeer vergiftig voor in het water levende organismen.

PT: Muito tóxico para os organismos aquáticos.

FI: Erittäin myrkyllistä vesieliöille.

SV: Mycket giftigt för vattenlevande organismer.

R51

ES: Tóxico para los organismos acuáticos.

DA: Giftig for organismer, der lever i vand.

DE: Giftig für Wasserorganismen.

EL: Τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς.

EN: Toxic to aquatic organisms.

FR: Toxique pour les organismes aquatiques.

IT: Tossico per gli organismi acquatici.

NL: Vergiftig voor in het water levende organismen.

PT: Tóxico para os organismos aquáticos.

FI: Myrkyllistä vesieliöille.

SV: Giftigt för vattenlevande organismer.

R52

ES: Nocivo para los organismos acuáticos.

DA: Skadelig for organismer, der lever i vand.

DE: Schädlich für Wasserorganismen.

EL: Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς.

EN: Harmful to aquatic organisms.

FR: Nocif pour les organismes aquatiques.

IT: Nocivo per gli organismi acquatici.

NL: Schadelijk voor in het water levende organismen.

PT: Nocivo para os organismos aquáticos.

FI: Haitallista vesieliöille.

SV: Skadligt för vattenlevande organismer.

R53

ES: Puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático.

DA: Kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet.

DE: Kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.

EL: Μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στο υδάτινο περιβάλλον.

EN: May cause long-term adverse effects in the aquatic environment.

FR: Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.

IT: Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.

NL: Kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.

PT: Pode causar efeitos nefastos a longo prazo no ambiente aquático.

FI: Voi aiheuttaa pitkäaikaisia haittavaikutuksia vesiympäristössä.

SV: Kan orsaka skadliga långtidseffekter i vattenmiljön.

R54

ES: Tóxico para la flora.

DA: Giftig for planter.

DE: Giftig für Pflanzen.

EL: Τοξικό για τη χλωρίδα.

EN: Toxic to flora.

FR: Toxique pour la flore.

IT: Tossico per la flora.

NL: Vergiftig voor planten.

PT: Tóxico para a flora.

FI: Myrkyllistä kasveille.

SV: Giftigt för växter.

R55

ES: Tóxico para la fauna.

DA: Giftig for dyr.

DE: Giftig für Tiere.

EL: Τοξικό για την πανίδα.

EN: Toxic to fauna.

FR: Toxique pour la faune.

IT: Tossico per la fauna.

NL: Vergiftig voor dieren.

PT: Tóxico para a fauna.

FI: Myrkyllistä eläimille.

SV: Giftigt för djur.

R56

ES: Tóxico para los organismos del suelo.

DA: Giftig for organismer i jordbunden.

DE: Giftig für Bodenorganismen.

EL: Τοξικό για τους οργανισμούς του εδάφους.

EN: Toxic to soil organisms.

FR: Toxique pour les organismes du sol.

IT: Tossico per gli organismi del terreno.

NL: Vergiftig voor bodemorganismen.

PT: Tóxico para os organismos do solo.

FI: Myrkyllistä maaperäeliöille.

SV: Giftigt för marklevande organismer.

R57

ES: Tóxico para las abejas.

DA: Giftig for bier.

DE: Giftig für Bienen.

EL: Τοξικό για τις μέλισσες.

EN: Toxic to bees.

FR: Toxique pour les abeilles.

IT: Tossico per le api.

NL: Vergiftig voor bijen.

PT: Tóxico para as abelhas.

FI: Myrkyllistä mehiläisille.

SV: Giftigt för bin.

R58

ES: Puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente.

DA: Kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i miljøet.

DE: Kann längerfristig schädliche Wirkungen auf die Umwelt haben.

EL: Μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στο περιβάλλον.

EN: May cause long-term adverse effects in the environment.

FR: Peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement.

IT: Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente.

NL: Kan in het milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.

PT: Pode causar efeitos nefastos a longo prazo no ambiente.

FI: Voi aiheuttaa pitkäaikaisia haittavaikutuksia ympäristössä.

SV: Kan orsaka skadliga långtidseffekter i miljön.

R59

ES: Peligroso para la capa de ozono.

DA: Farlig for ozonlaget.

DE: Gefährlich für die Ozonschicht.

EL: Επικίνδυνο για τη στιβάδα του όζοντος.

EN: Dangerous for the ozone layer.

FR: Dangereux pour la couche d'ozone.

IT: Pericoloso per lo strato di ozono.

NL: Gevaarlijk voor de ozonlaag.

PT: Perigoso para a camada de ozono.

FI: Vaarallista otsonikerrokselle.

SV: Farligt för ozonskiktet.

R60

ES: Puede perjudicar la fertilidad.

DA: Kan skade forplantningsevnen.

DE: Kann die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen.

EL: Μπορεί να εξασθενίσει τη γονιμότητα.

EN: May impair fertility.

FR: Peut altérer la fertilité.

IT: Può ridurre la fertilità.

NL: Kan de vruchtbaarheid schaden.

PT: Pode comprometer a fertilidade.

FI: Voi heikentää hedelmällisyyttä.

SV: Kan ge nedsatt fortplantningsförmåga.

R61

ES: Riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto.

DA: Kan skade barnet under graviditeten.

DE: Kann das Kind im Mutterleib schädigen.

EL: Μπορεί να βλάψει το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης.

EN: May cause harm to the unborn child.

FR: Risque pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

IT: Può danneggiare i bambini non ancora nati.

NL: Kan het ongeboren kind schaden.

PT: Risco durante a gravidez com efeitos adversos na descendência.

FI: Vaarallista sikiölle.

SV: Kan ge fosterskador.

R62

ES: Posible riesgo de perjudicar la fertilidad.

DA: Mulighed for skade på forplantningsevnen.

DE: Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen.

EL: Πιθανός κίνδυνος για εξασθένηση της γονιμότητας.

EN: Possible risk of impaired fertility.

FR: Risque possible d'altération de la fertilité.

IT: Possibile rischio di ridotta fertilità.

NL: Mogelijk gevaar voor verminderde vruchtbaarheid.

PT: Possíveis riscos de comprometer a fertilidade.

FI: Voi mahdollisesti heikentää hedelmällisyyttä.

SV: Möjlig risk för nedsatt fortplantningsförmåga.

R63

ES: Posible riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto.

DA: Mulighed for skade på barnet under graviditeten.

DE: Kann das Kind im Mutterleib möglicherweise schädigen.

EL: Πιθανός κίνδυνος δυσμενών επιδράσεων στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης.

EN: Possible risk of harm to the unborn child.

FR: Risque possible pendant la grossesse d'effets néfastes pour l'enfant.

IT: Possibile rischio di danni ai bambini non ancora nati.

NL: Mogelijk gevaar voor beschadiging van het ongeboren kind.

PT: Possíveis riscos durante a gravidez com efeitos adversos na descendência.

FI: Voi olla vaarallista sikiölle.

SV: Möjlig risk för fosterskador.

R64

ES: Puede perjudicar a los niños alimentados con leche materna.

DA: Kan skade børn i ammeperioden.

DE: Kann Säuglinge über die Muttermilch schädigen.

EL: Μπορεί να βλάψει τα βρέφη που τρέφονται με μητρικό γάλα.

EN: May cause harm to breastfed babies.

FR: Risque possible pour les bébés nourris au lait maternel.

IT: Possibile rischio per i bambini allattati al seno.

NL: Kan schadelijk zijn via de borstvoeding.

PT: Pode causar danos às crianças alimentadas com leite materno.

FI: Saattaa aiheuttaa haittaa rintaruokinnassa olevilleen lapsille.

SV: Kan skada spädbarn under amningsperioden.

R65

ES: Nocivo: si se ingiere puede causar daño pulmonar.

DA: Farlig: kan give lungeskade ved indtagelse.

DE: Gesundheitsschädlich: kann beim Verschlucken Lungenschäden verursachen.

EL: Επιβλαβές: μπορεί να προκαλέσει βλάβη στους πνεύμονες σε περίπτωση κατάποσης.

EN: Harmful: may cause lung damage if swallowed.

FR: Nocif: peut provoquer une atteinte des poumons en cas d'ingestion.

IT: Nocivo: può causare danni ai polmoni in caso di ingestione.

NL: Schadelijk: kan longschade veroorzaken na verslikken.

PT: Nocivo: pode causar danos nos pulmões se ingerido.

FI: Haitallista: voi aiheuttaa keuhkovaurion nieltäessä.

SV: Farligt: kan ge lungskador vid förtäring.

R66

ES: La exposición repetida puede provocar sequedad o formación de grietas en la piel.

DA: Gentagen udsættelse kan give tør eller revnet hud.

DE: Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen.

EL: Η παρατεταμένη έκθεση μπορεί να προκαλέσει ξηρότητα δέρματος ή σκάσιμο.

EN: Repeated exposure may cause skin dryness or cracking.

FR: L'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau.

IT: L'esposizione ripetuta può provocare secchezza e screpolature della pelle.

NL: Herhaalde blootstelling kan een droge of een gebarsten huid veroorzaken.

PT: Pode provocar secura da pele ou fissuras, por exposição repetida.

FI: Toistuva altistus voi aiheuttaa ihon kuivumista tai halkeilua.

SV: Upprepad kontakt kan ge torr hud eller hudsprickor.

R67

ES: La inhalación de vapores puede provocar somnolencia y vértigo.

DA: Dampe kan give sløvhed og svimmelhed.

DE: Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen.

EL: Η εισπνοή ατμών μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και ζάλη.

EN: Vapours may cause drowsiness and dizziness.

FR: L'inhalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges.

IT: L'inalazione dei vapori può provocare sonnolenza e vertigini.

NL: Dampen kunnen slaperigheid en duizeligheid veroorzaken.

PT: Pode provocar sonolência e vertigens, por inalação dos vapores.

FI: Höyryt voivat aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta.

SV: Ångor kan göra att man blir dåsig och omtöcknad.

R68

ES: Posibilidad de efectos irreversibles.

DA: Mulighed for varig skade på helbred.

DE: Irreversibler Schaden möglich.

EL: Πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων.

EN: Possible risk of irreversible effects.

FR: Possibilité d'effets irréversibles.

IT: Possibilità di effetti irreversibili.

NL: Onherstelbare effecten zijn niet uitgesloten.

PT: Possibilidade de efeitos irreversíveis.

FI: Pysyvien vaurioiden vaara.

SV: Möjlig risk för bestående hälsoskador.

Combinación de frases-R

Kombination af R-sætninger

Kombination der R-Sätze

Συνδυασμός των P-φράσεων

Combination of R-phrases

Combinaison des phrases R

Combinazioni delle frasi R

Combinatie van R-zinnen

Combinação das frases R

Yhdistetyt R-lausekkeet

Sammansatta R-fraser

R14/15

ES: Reacciona violentamente con el agua, liberando gases extremadamente inflamables.

DA: Reagerer voldsomt med vand under dannelse af yderst brandfarlige gasser.

DE: Reagiert heftig mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase.

EL: Αντιδρά βίαια σε επαφή με νερό εκλύοντας αέρια εξόχως εύφλεκτα.

EN: Reacts violently with water, liberating extremely flammable gases.

FR: Réagit violemment au contact de l'eau en dégageant des gaz extrêmement inflammables.

IT: Reagisce violentemente con l'acqua liberando gas estremamente infiammabili.

NL: Reageert heftig met water en vormt daarbij zeer ontvlambaar gas.

PT: Reage violentamente com a água libertando gases extremamente inflamáveis.

FI: Reagoi voimakkaasti veden kanssa vapauttaen helposti syttyviä kaasuja.

SV: Reagerar häftigt med vatten varvid extremt brandfarliga gaser bildas.

R15/29

ES: En contacto con el agua, libera gases tóxicos y extremadamente inflamables.

DA: Reagerer med vand under dannelse af giftige og yderst brandfarlige gasser.

DE: Reagiert mit Wasser unter Bildung giftiger und hochentzündlicher Gase.

EL: Σε επαφή με νερό ελευθερώνονται τοξικά, εξόχως εύφλεκτα αέρια.

EN: Contact with water liberates toxic, extremely flammable gas.

FR: Au contact de l'eau, dégage des gaz toxiques et extrêmement inflammables.

IT: A contatto con acqua libera gas tossici ed estremamente infiammabili.

NL: Vormt vergiftig en zeer ontvlambaar gas in contact met water.

PT: Em contacto com a água liberta gases tóxicos e extremamente inflamáveis.

FI: Vapauttaa myrkyllisiä, helposti syttyviä kaasuja veden kanssa.

SV: Utvecklar giftig och extremt brandfarlig gas vid kontakt med vatten.

R20/21

ES: Nocivo por inhalación y en contacto con la piel.

DA: Farlig ved indånding og ved hudkontakt.

DE: Gesundheitsschädlich beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut.

EL: Επιβλαβές όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.

EN: Harmful by inhalation and in contact with skin.

FR: Nocif par inhalation et par contact avec la peau.

IT: Nocivo per inalazione e contatto con la pelle.

NL: Schadelijk bij inademing en bij aanraking met de huid.

PT: Nocivo por inalação e em contacto com a pele.

FI: Terveydelle haitallista hengitettynä ja joutuessaan iholle.

SV: Farligt vid inandning och hudkontakt.

R20/22

ES: Nocivo por inhalación y por ingestión.

DA: Farlig ved indånding og ved indtagelse.

DE: Gesundheitsschädlich beim Einatmen und Verschlucken.

EL: Επιβλαβές όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Harmful by inhalation and if swallowed.

FR: Nocif par inhalation et par ingestion.

IT: Nocivo per inalazione e ingestione.

NL: Schadelijk bij inademing en opname door de mond.

PT: Nocivo por inalação e ingestão.

FI: Terveydelle haitallista hengitettynä ja nieltynä.

SV: Farligt vid inandning och förtäring.

R20/21/22

ES: Nocivo por inhalación, por ingestión y en contacto con la piel.

DA: Farlig ved indånding, ved hudkontakt og ved indtagelse.

DE: Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut.

EL: Επιβλαβές όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Harmful by inhalation, in contact with skin and if swallowed.

FR: Nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Nocivo per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione.

NL: Schadelijk bij inademing, opname door de mond en aanraking met de huid.

PT: Nocivo por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.

FI: Terveydelle haitallista hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Farligt vid inandning, hudkontakt och förtäring.

R21/22

ES: Nocivo en contacto con la piel y por ingestión.

DA: Farlig ved hudkontakt og ved indtagelse.

DE: Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken.

EL: Επιβλαβές σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Harmful in contact with skin and if swallowed.

FR: Nocif par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Nocivo a contatto con la pelle e per ingestione.

NL: Schadelijk bij aanraking met de huid en bij opname door de mond.

PT: Nocivo em contacto com a pele e por ingestão.

FI: Terveydelle haitallista joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Farligt vid hudkontakt och förtäring.

R23/24

ES: Tóxico por inhalación y en contacto con la piel.

DA: Giftig ved indånding og ved hudkontakt.

DE: Giftig beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut.

EL: Τοξικό όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.

EN: Toxic by inhalation and in contact with skin.

FR: Toxique par inhalation et par contact avec la peau.

IT: Tossico per inalazione e contatto con la pelle.

NL: Vergiftig bij inademing en bij aanraking met de huid.

PT: Tóxico por inalação e em contacto com a pele.

FI: Myrkyllistä hengitettynä ja joutuessaan iholle.

SV: Giftigt vid inandning och hudkontakt.

R23/25

ES: Tóxico por inhalación y por ingestión.

DA: Giftig ved indånding og ved indtagelse.

DE: Giftig beim Einatmen und Verschlucken.

EL: Τοξικό όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Toxic by inhalation and if swallowed.

FR: Toxique par inhalation et par ingestion.

IT: Tossico per inalazione e ingestione.

NL: Vergiftig bij inademing en opname door de mond.

PT: Tóxico por inalação e ingestão.

FI: Myrkyllistä hengitettynä ja nieltynä.

SV: Giftigt vid inandning och förtäring.

R23/24/25

ES: Tóxico por inhalación, por ingestión y en contacto con la piel.

DA: Giftig ved indånding, ved hudkontakt og ved indtagelse.

DE: Giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut.

EL: Τοξικό όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed.

FR: Toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Tossico per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione.

NL: Vergiftig bij inademing, opname door de mond en aanraking met de huid.

PT: Tóxico por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.

FI: Myrkyllistä hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Giftigt vid inandning, hudkontakt och förtäring.

R24/25

ES: Tóxico en contacto con la piel y por ingestión.

DA: Giftig ved hudkontakt og ved indtagelse.

DE: Giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken.

EL: Τοξικό σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Toxic in contact with skin and if swallowed.

FR: Toxique par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Tossico a contatto con la pelle e per ingestione.

NL: Vergiftig bij aanraking met de huid en bij opname door de mond.

PT: Tóxico em contacto com a pele e por ingestão.

FI: Myrkyllistä joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Giftigt vid hudkontakt och förtäring.

R26/27

ES: Muy tóxico por inhalación y en contacto con la piel.

DA: Meget giftig ved indånding og ved hudkontakt.

DE: Sehr giftig beim Einatmen und bei Berührung mit der Haut.

EL: Πολύ τοξικό όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.

EN: Very toxic by inhalation and in contact with skin.

FR: Très toxique par inhalation et par contact avec la peau.

IT: Molto tossico per inalazione e contatto con la pelle.

NL: Zeer vergiftig bij inademing en bij aanraking met de huid.

PT: Muito tóxico por inalação e em contacto com a pele.

FI: Erittäin myrkyllistä hengitettynä ja joutuessaan iholle.

SV: Mycket giftigt vid inandning och hudkontakt.

R26/28

ES: Muy tóxico por inhalación y por ingestión.

DA: Meget giftig ved indånding og ved indtagelse.

DE: Sehr giftig beim Einatmen und Verschlucken.

EL: Πολύ τοξικό όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Very toxic by inhalation and if swallowed.

FR: Très toxique par inhalation et par ingestion.

IT: Molto tossico per inalazione e per ingestione.

NL: Zeer vergiftig bij inademing en opname door de mond.

PT: Muito tóxico por inalação e ingestão.

FI: Erittäin myrkyllistä hengitettynä ja nieltynä.

SV: Mycket giftigt vid inandning och förtäring.

R26/27/28

ES: Muy tóxico por inhalación, por ingestión y en contacto con la piel.

DA: Meget giftig ved indånding, ved hudkontakt og ved indtagelse.

DE: Sehr giftig beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut.

EL: Πολύ τοξικό όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Very toxic by inhalation, in contact with skin and if swallowed.

FR: Très toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Molto tossico per inalazione, contatto con la pelle e per ingestione.

NL: Zeer vergiftig bij inademing, opname door de mond en aanraking met de huid.

PT: Muito tóxico por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.

FI: Erittäin myrkyllistä hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Mycket giftigt vid inandning, hudkontakt och förtäring.

R27/28

ES: Muy tóxico en contacto con la piel y por ingestión.

DA: Meget giftig ved hudkontakt og ved indtagelse.

DE: Sehr giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken.

EL: Πολύ τοξικό σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Very toxic in contact with skin and if swallowed.

FR: Très toxique par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Molto tossico a contatto con la pelle e per ingestione.

NL: Zeer vergiftig bij aanraking met de huid en bij opname door de mond.

PT: Muito tóxico em contacto com a pele e por ingestão.

FI: Erittäin myrkyllistä joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Mycket giftigt vid hudkontakt och förtäring.

R36/37

ES: Irrita los ojos y las vías respiratorias.

DA: Irriterer øjnene og åndedrætsorganerne.

DE: Reizt die Augen und die Atmungsorgane.

EL: Ερεθίζει τα μάτια και το αναπνευστικό σύστημα.

EN: Irritating to eyes and respiratory system.

FR: Irritant pour les yeux et les voies respiratoires.

IT: Irritante per gli occhi e le vie respiratorie.

NL: Irriterend voor de ogen en de ademhalingswegen.

PT: Irritante para os olhos e vias respiratórias.

FI: Ärsyttää silmiä ja hengityselimiä.

SV: Irriterar ögonen och andningsorganen.

R36/38

ES: Irrita los ojos y la piel.

DA: Irriterer øjnene og huden.

DE: Reizt die Augen und die Haut.

EL: Ερεθίζει τα μάτια και το δέρμα.

EN: Irritating to eyes and skin.

FR: Irritant pour les yeux et la peau.

IT: Irritante per gli occhi e la pelle.

NL: Irriterend voor de ogen en de huid.

PT: Irritante para os olhos e pele.

FI: Ärsyttää silmiä ja ihoa.

SV: Irriterar ögonen och huden.

R36/37/38

ES: Irrita los ojos, la piel y las vías respiratorias.

DA: Irriterer øjnene, åndedrætsorganerne og huden.

DE: Reizt die Augen, die Atmungsorgane und die Haut.

EL: Ερεθίζει τα μάτια, το αναπνευστικό σύστημα και το δέρμα.

EN: Irritating to eyes, respiratory system and skin.

FR: Irritant pour les yeux, les voies respiratoires et la peau.

IT: Irritante per gli occhi, le vie respiratorie e la pelle.

NL: Irriterend voor de ogen, de ademhalingswegen en de huid.

PT: Irritante para os olhos, vias respiratórias e pele.

FI: Ärsyttää silmiä, hengityselimiä ja ihoa.

SV: Irriterar ögonen, andningsorganen och huden.

R37/38

ES: Irrita las vías respiratorias y la piel.

DA: Irriterer åndedrætsorganerne og huden.

DE: Reizt die Atmungsorgane und die Haut.

EL: Ερεθίζει το αναπνευστικό σύστημα και το δέρμα.

EN: Irritating to respiratory system and skin.

FR: Irritant pour les voies respiratoires et la peau.

IT: Irritante per le vie respiratorie e la pelle.

NL: Irriterend voor de ademhalingswegen en de huid.

PT: Irritante para as vias respiratórias e pele.

FI: Ärsyttää hengityselimiä ja ihoa.

SV: Irriterar andningsorganen och huden.

R39/23

ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación.

DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding.

DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen.

EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται.

EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation.

FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation.

IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione.

NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing.

PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação.

FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä.

SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning.

R39/24

ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por contacto con la piel.

DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved hudkontakt.

DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut.

EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα.

EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects in contact with skin.

FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau.

IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle.

NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij aanraking met de huid.

PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves em contacto com a pele.

FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara joutuessaan iholle.

SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid hudkontakt.

R39/25

ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por ingestión.

DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indtagelse.

DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Verschlucken.

EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects if swallowed.

FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par ingestion.

IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per ingestione.

NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij opname door de mond.

PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por ingestão.

FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara nieltynä.

SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid förtäring.

R39/23/24

ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación y contacto con la piel.

DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding og hudkontakt.

DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut.

EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.

EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation and in contact with skin.

FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par contact avec la peau.

IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e a contatto con la pelle.

NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing en aanraking met de huid.

PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação e em contacto com a pele.

FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä ja joutuessaan iholle.

SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning och hudkontakt.

R39/23/25

ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación e ingestión.

DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding og indtagelse.

DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken.

EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation and if swallowed.

FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par ingestion.

IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e ingestione.

NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing en opname door de mond.

PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação e ingestão.

FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä ja nieltynä.

SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning och förtäring.

R39/24/25

ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por contacto con la piel e ingestión.

DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved hudkontakt og indtagelse.

DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.

EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects in contact with skin and if swallowed.

FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle e per ingestione.

NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij aanraking met de huid en opname door de mond.

PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves em contacto com a pele e por ingestão.

FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid hudkontakt och förtäring.

R39/23/24/25

ES: Tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación, contacto con la piel e ingestión.

DA: Giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding, hudkontakt og indtagelse.

DE: Giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.

EL: Τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation, in contact with skin and if swallowed.

FR: Toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione.

NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond.

PT: Tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.

FI: Myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning, hudkontakt och förtäring.

R39/26

ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación.

DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding.

DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen.

EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται.

EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation.

FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation.

IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione.

NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing.

PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação.

FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä.

SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning.

R39/27

ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por contacto con la piel.

DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved hudkontakt.

DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut.

EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα.

EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects in contact with skin.

FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau.

IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle.

NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij aanraking met de huid.

PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves em contacto com a pele.

FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara joutuessaan iholle.

SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid hudkontakt.

R39/28

ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por ingestión.

DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indtagelse.

DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Verschlucken.

EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects if swallowed.

FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par ingestion.

IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per ingestione.

NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij opname door de mond.

PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por ingestão.

FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara nieltynä.

SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid förtäring.

R39/26/27

ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación y contacto con la piel.

DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding og hudkontakt.

DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut.

EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.

EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation and in contact with skin.

FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par contact avec la peau.

IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e a contatto con la pelle.

NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing en aanraking met de huid.

PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação e em contacto com a pele.

FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä ja joutuessaan iholle.

SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning och hudkontakt.

R39/26/28

ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación e ingestión.

DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding og indtagelse.

DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken.

EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation and if swallowed.

FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation et par ingestion.

IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e ingestione.

NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing en opname door de mond.

PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação e ingestão.

FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä ja nieltynä.

SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning och förtäring.

R39/27/28

ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por contacto con la piel e ingestión.

DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved hudkontakt og indtagelse.

DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.

EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects in contact with skin and if swallowed.

FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle e per ingestione.

NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij aanraking met de huid en opname door de mond.

PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves em contacto com a pele e por ingestão.

FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid hudkontakt och förtäring.

R39/26/27/28

ES: Muy tóxico: peligro de efectos irreversibles muy graves por inhalación, contacto con la piel e ingestión.

DA: Meget giftig: fare for varig alvorlig skade på helbred ved indånding, hudkontakt og indtagelse.

DE: Sehr giftig: ernste Gefahr irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.

EL: Πολύ τοξικό: κίνδυνος πολύ σοβαρών μόνιμων επιδράσεων όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Very toxic: danger of very serious irreversible effects through inhalation, in contact with skin and if swallowed.

FR: Très toxique: danger d'effets irréversibles très graves par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione.

NL: Zeer vergiftig: gevaar voor ernstige onherstelbare effecten bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond.

PT: Muito tóxico: perigo de efeitos irreversíveis muito graves por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.

FI: Erittäin myrkyllistä: erittäin vakavien pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Mycket giftigt: risk för mycket allvarliga bestående hälsoskador vid inandning, hudkontakt och förtäring.

R42/43

ES: Posibilidad de sensibilización por inhalación y por contacto con la piel.

DA: Kan give overfølsomhed ved indånding og ved kontakt med huden.

DE: Sensibilisierung durch Einatmen und Hautkontakt möglich.

EL: Μπορεί να προκαλέσει ευαισθητοποίηση όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.

EN: May cause sensitisation by inhalation and skin contact.

FR: Peut entraîner une sensibilisation par inhalation et par contact avec la peau.

IT: Può provocare sensibilizzazione per inalazione e contatto con la pelle.

NL: Kan overgevoeligheid veroorzaken bij inademing of contact met de huid.

PT: Pode causar sensibilização por inalação e em contacto com a pele.

FI: Altistuminen hengitysteitse ja ihokosketus voi aiheuttaa herkistymistä.

SV: Kan ge allergi vid inandning och hudkontakt.

R48/20

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

DA: Farlig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indånding.

DE: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen.

EL: Επιβλαβές: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται.

EN: Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure through inhalation.

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

IT: Nocivo: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per inalazione.

NL: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing.

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

FI: Terveydelle haitallista: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle hengitettynä.

SV: Farligt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom inandning.

R48/21

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

DA: Farlig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved hudkontakt.

DE: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Berührung mit der Haut.

EL: Επιβλαβές: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε επαφή με το δέρμα.

EN: Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure in contact with skin.

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

IT: Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle.

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

PT: Nocivo: risco de efeitos graves para a saúde em caso de exposição prolongada em contacto com a pele.

FI: Terveydelle haitallista: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle joutuessaan iholle.

SV: Farligt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom hudkontakt.

R48/22

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

DA: Farlig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indtagelse.

DE: Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Verschlucken.

EL: Επιβλαβές: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure if swallowed.

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

IT: Nocivo: pericolo di gravi danni alla salute in caso di esposizione prolungata per ingestione.

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

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

FI: Terveydelle haitallista: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle nieltynä.

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

R48/20/21

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R48/20/22

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R48/21/22

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

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

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

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

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

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

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

NL: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij aanraking met de huid en opname door de mond.

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

FI: Terveydelle haitallista: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Farligt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom hudkontakt och förtäring.

R48/20/21/22

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

DA: Farlig: alvorlig sundhedsfare ved længere tids påvirkning ved indånding, hudkontakt og indtagelse.

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

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

EN: Harmful: danger of serious damage to health by prolonged exposure through inhalation, in contact with skin and if swallowed.

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

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

NL: Schadelijk: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond.

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

FI: Terveydelle haitallista: pitkäaikainen altistus voi aiheuttaa vakavaa haittaa terveydelle hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Farligt: risk för allvarliga hälsoskador vid långvarig exponering genom inandning, hudkontakt och förtäring.

R48/23

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

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

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

EL: Τοξικό: κίνδυνος σοβαρής βλάβης της υγείας ύστερα από παρατεταμένη έκθεση όταν εισπνέεται.

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

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

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

NL: Vergiftig: gevaar voor ernstige schade aan de gezondheid bij langdurige blootstelling bij inademing.

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

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

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

R48/24

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R48/25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R48/23/24

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R48/23/25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R48/24/25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R48/23/24/25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R50/53

ES: Muy tóxico para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático.

DA: Meget giftig for organismer, der lever i vand; kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet.

DE: Sehr giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.

EL: Πολύ τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς, μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στο υδάτινο περιβάλλον.

EN: Very toxic to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment.

FR: Très toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.

IT: Altamente tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.

NL: Zeer vergiftig voor in het water levende organismen; kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.

PT: Muito tóxico para os organismos aquáticos, podendo causar efeitos nefastos a longo prazo no ambiente aquático.

FI: Erittäin myrkyllistä vesieliöille, voi aiheuttaa pitkäaikaisia haittavaikutuksia vesiympäristössä.

SV: Mycket giftigt för vattenlevande organismer, kan orsaka skadliga långtidseffekter i vattenmiljön.

R51/53

ES: Tóxico para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático.

DA: Giftig for organismer, der lever i vand; kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet.

DE: Giftig für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.

EL: Τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς, μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στο υδάτινο περιβάλλον.

EN: Toxic to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment.

FR: Toxique pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.

IT: Tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.

NL: Vergiftig voor in het water levende organismen; kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.

PT: Tóxico para os organismos aquáticos, podendo causar efeitos nefastos a longo prazo no ambiente aquático.

FI: Myrkyllistä vesieliöille, voi aiheuttaa pitkäaikaisia haittavaikutuksia vesiympäristössä.

SV: Giftigt för vattenlevande organismer, kan orsaka skadliga långtidseffekter i vattenmiljön.

R52/53

ES: Nocivo para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático.

DA: Skadelig for organismer, der lever i vand; kan forårsage uønskede langtidsvirkninger i vandmiljøet.

DE: Schädlich für Wasserorganismen, kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.

EL: Επιβλαβές για τους υδρόβιους οργανισμούς, μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις στο υδάτινο περιβάλλον.

EN: Harmful to aquatic organisms, may cause long-term adverse effects in the aquatic environment.

FR: Nocif pour les organismes aquatiques, peut entraîner des effets néfastes à long terme pour l'environnement aquatique.

IT: Nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico.

NL: Schadelijk voor in het water levende organismen; kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.

PT: Nocivo para os organismos aquáticos, podendo causar efeitos nefastos a longo prazo no ambiente aquático.

FI: Haitallista vesieliöille, voi aiheuttaa pitkäaikaisia haittavaikutuksia vesiympäristössä.

SV: Skadligt för vattenlevande organismer, kan orsaka skadliga långtidseffekter i vattenmiljön.

R68/20

ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por inhalación.

DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved indånding.

DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen.

EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων όταν εισπνέεται.

EN: Harmful: possible risk of irreversible effects through inhalation.

FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par inhalation.

IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione.

NL: Schadelijk: bij inademing zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.

PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis por inalação.

FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä.

SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid inandning.

R68/21

ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por contacto con la piel

DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved hudkontakt.

DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut.

EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα.

EN: Harmful: possible risk of irreversible effects in contact with skin.

FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par contact avec la peau.

IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili a contatto con la pelle.

NL: Schadelijk: bij aanraking met de huid zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.

PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis em contacto com a pele.

FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara joutuessaan iholle.

SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid hudkontakt.

R68/22

ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por ingestión.

DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved indtagelse.

DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Verschlucken.

EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Harmful: possible risk of irreversible effects if swallowed.

FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par ingestion.

IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per ingestione.

NL: Schadelijk: bij opname door de mond zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.

PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis por ingestão.

FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara nieltynä.

SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid förtäring.

R68/20/21

ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por inhalación y contacto con la piel.

DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved indånding og hudkontakt.

DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und bei Berührung mit der Haut.

EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε επαφή με το δέρμα.

EN: Harmful: possible risk of irreversible effects through inhalation and in contact with skin.

FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par inhalation et par contact avec la peau.

IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione e a contatto con la pelle.

NL: Schadelijk: bij inademing en aanraking met de huid zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.

PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis por inalação e em contacto com a pele.

FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä ja joutuessaan iholle.

SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid inandning och hudkontakt.

R68/20/22

ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por inhalación e ingestión.

DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved indånding og indtagelse.

DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen und durch Verschlucken.

EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων όταν εισπνέεται και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Harmful: possible risk of irreversible effects through inhalation and if swallowed.

FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par inhalation et par ingestion.

IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione e ingestione.

NL: Schadelijk: bij inademing en opname door de mond zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.

PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis por inalação e ingestão.

FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä ja nieltynä.

SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid inandning och förtäring.

R68/21/22

ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por contacto con la piel e ingestión.

DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved hudkontakt og indtagelse.

DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens bei Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.

EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Harmful: possible risk of irreversible effects in contact with skin and if swallowed.

FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili a contatto con la pelle e per ingestione.

NL: Schadelijk: bij aanraking met de huid en opname door de mond zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.

PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis em contacto com a pele e por ingestão.

FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid hudkontakt och förtäring.

R68/20/21/22

ES: Nocivo: posibilidad de efectos irreversibles por inhalación, contacto con la piel e ingestión.

DA: Farlig: mulighed for varig skade på helbred ved indånding, hudkontakt og indtagelse.

DE: Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.

EL: Επιβλαβές: πιθανοί κίνδυνοι μονίμων επιδράσεων όταν εισπνέεται, σε επαφή με το δέρμα και σε περίπτωση καταπόσεως.

EN: Harmful: possible risk of irreversible effects through inhalation, in contact with skin and if swallowed.

FR: Nocif: possibilité d'effets irréversibles par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

IT: Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione.

NL: Schadelijk: bij inademing, aanraking met de huid en opname door de mond zijn onherstelbare effecten niet uitgesloten.

PT: Nocivo: possibilidade de efeitos irreversíveis por inalação, em contacto com a pele e por ingestão.

FI: Terveydelle haitallista: pysyvien vaurioiden vaara hengitettynä, joutuessaan iholle ja nieltynä.

SV: Farligt: möjlig risk för bestående hälsoskador vid inandning, hudkontakt och förtäring.

ANEXO 4

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

ANEXO IV

Consejos de prudencia relativos a las sustancias y preparados peligrosos

BILAG IV

Forsigtighedsregler for farlige stoffer og præparater

ANHANG IV

Sicherheitsratschläge für gefährliche Stoffe und Zubereitungen

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

Οδηγίες ασφαλούς χρήσης που αφορούν επικίνδυνες χημικές ουσίες και παρασκευάσματα

ANNEX IV

Safety advice concerning dangerous substances and preparations

ANNEXE IV

Conseils de prudence concernant les substances et préparations dangereuses

ALLEGATO IV

Consigli di prudenza riguardanti le sostanze e preparati pericolosi

BIJLAGE IV

Veiligheidsaanbevelingen met betrekking tot gevaarlijke stoffen en preparaten

ANEXO IV

Conselhos de prudência relativos a substâncias e preparações perigosas

LIITE IV

Vaarallisten aineiden ja valmisteiden turvallisuusohjeet

BILAGA IV

Skyddsfraser för farliga ämnen och beredningar

S1

ES: Consérvese bajo llave.

DA: Opbevares under lås.

DE: Unter Verschluss aufbewahren.

EL: Να φυλάσσεται κλειδωμένο.

EN: Keep locked up.

FR: Conserver sous clé.

IT: Conservare sotto chiave.

NL: Achter slot bewaren.

PT: Guardar fechado à chave.

FI: Säilytettävä lukitussa tilassa.

SV: Förvaras i låst utrymme.

S2

ES: Manténgase fuera del alcance de los niños.

DA: Opbevares utilgængeligt for børn.

DE: Darf nicht in die Hände von Kindern gelangen.

EL: Μακρυά από παιδιά.

EN: Keep out of the reach of children.

FR: Conserver hors de portée des enfants.

IT: Conservare fuori della portata dei bambini.

NL: Buiten bereik van kinderen bewaren.

PT: Manter fora do alcance das crianças.

FI: Säilytettävä lasten ulottumattomissa.

SV: Förvaras oåtkomligt för barn.

S3

ES: Consérvese en lugar fresco.

DA: Opbevares køligt.

DE: Kühl aufbewahren.

EL: Να φυλάσσεται σε δροσερό μέρος.

EN: Keep in a cool place.

FR: Conserver dans un endroit frais.

IT: Conservare in luogo fresco.

NL: Op een koele plaats bewaren.

PT: Guardar em lugar fresco.

FI: Säilytettävä viileässä.

SV: Förvaras svalt.

S4

ES: Manténgase lejos de locales habitados.

DA: Må ikke opbevares i nærheden af beboelse.

DE: Von Wohnplätzen fernhalten.

EL: Μακρυά από κατοικημένους χώρους.

EN: Keep away from living quarters.

FR: Conserver à l'écart de tout local d'habitation.

IT: Conservare lontano da locali di abitazione.

NL: Verwijderd van woonruimten opbergen.

PT: Manter fora de qualquer zona de habitação.

FI: Ei saa säilyttää asuintiloissa.

SV: Förvaras avskilt från bostadsutrymmen.

S5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

S6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

S7

ES: Manténgase el recipiente bien cerrado.

DA: Emballagen skal holdes tæt lukket.

DE: Behälter dicht geschlossen halten.

EL: Το δοχείο να διατηρείται ερμητικά κλεισμένο.

EN: Keep container tightly closed.

FR: Conserver le récipient bien fermé.

IT: Conservare il recipiente ben chiuso.

NL: In goed gesloten verpakking bewaren.

PT: Manter o recipiente bem fechado.

FI: Säilytettävä tiiviisti suljettuna.

SV: Förpackningen förvaras väl tillsluten.

S8

ES: Manténgase el recipiente en lugar seco.

DA: Emballagen skal opbevares tørt.

DE: Behälter trocken halten.

EL: Το δοχείο να προστατεύεται από την υγρασία.

EN: Keep container dry.

FR: Conserver le récipient à l'abri de l'humidité.

IT: Conservare al riparo dall'umidità.

NL: Verpakking droog houden.

PT: Manter o recipiente ao abrigo da humidade.

FI: Säilytettävä kuivana.

SV: Förpackningen förvaras torrt.

S9

ES: Consérvese el recipiente en lugar bien ventilado.

DA: Emballagen skal opbevares på et godt ventileret sted.

DE: Behälter an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren.

EL: Το δοχείο να διατηρείται σε καλά αεριζόμενο μέρος.

EN: Keep container in a well-ventilated place.

FR: Conserver le récipient dans un endroit bien ventilé.

IT: Conservare il recipiente in luogo ben ventilato.

NL: Op een goed geventileerde plaats bewaren.

PT: Manter o recipiente num local bem ventilado.

FI: Säilytettävä paikassa, jossa on hyvä ilmanvaihto.

SV: Förpackningen förvaras på väl ventilerad plats.

S12

ES: No cerrar el recipiente herméticamente.

DA: Emballagen må ikke lukkes tæt.

DE: Behälter nicht gasdicht verschließen.

EL: Μη διατηρείτε το δοχείο ερμητικά κλεισμένο.

EN: Do not keep the container sealed.

FR: Ne pas fermer hermétiquement le récipient.

IT: Non chiudere ermeticamente il recipiente.

NL: De verpakking niet hermetisch sluiten.

PT: Não fechar o recipiente hermeticamente.

FI: Pakkausta ei saa sulkea ilmatiiviisti.

SV: Förpackningen får inte tillslutas lufttätt.

S13

ES: Manténgase lejos de alimentos, bebidas y piensos.

DA: Må ikke opbevares sammen med fødevarer, drikkevarer og foderstoffer.

DE: Von Nahrungsmitteln, Getränken und Futtermitteln fernhalten.

EL: Μακρυά από τρόφιμα, ποτά και ζωοτροφές.

EN: Keep away from food, drink and animal feedingstuffs.

FR: Conserver à l'écart des aliments et boissons, y compris ceux pour animaux.

IT: Conservare lontano da alimenti o mangimi e da bevande.

NL: Verwijderd houden van eet- en drinkwaren en van diervoeder.

PT: Manter afastado de alimentos e bebidas, incluindo os dos animais.

FI: Ei saa säilyttää yhdessä elintarvikkeiden eikä eläinravinnon kanssa.

SV: Förvaras åtskilt från livsmedel och djurfoder.

S14

ES: Consérvese lejos de … (*materiales incompatibles a especificar por el fabricante*).

DA: Opbevares adskilt fra … (*uforligelige stoffer, som angives af fabrikanten*).

DE: Von … fernhalten (*inkompatible Substanzen sind vom Hersteller anzugeben*).

EL: Μακρυά από … (*ασύμβατες ουσίες καθορίζονται από τον παραγωγό*).

EN: Keep away from … (*incompatible materials to be indicated by the manufacturer*).

FR: Conserver à l'écart des … (*matières incompatibles à indiquer par le fabricant*).

IT: Conservare lontano da … (*sostanze incompatibili da precisare da parte del produttore*).

NL: Verwijderd houden van … (*stoffen waarmee contact vermeden dient te worden aan te geven door de fabrikant*).

PT: Manter afastado de … (*matérias incompatíveis a indicar pelo produtor*).

FI: Säilytettävä erillään … (*yhteensopimattomat aineet ilmoittaa valmistaja/maahantuoja*).

SV: Förvaras åtskilt från … (*oförenliga ämnen anges av tillverkaren*).

S15

ES: Conservar alejado del calor.

DA: Må ikke udsættes for varme.

DE: Vor Hitze schützen.

EL: Μακρυά από θερμότητα.

EN: Keep away from heat.

FR: Conserver à l'écart de la chaleur.

IT: Conservare lontano dal calore.

NL: Verwijderd houden van warmte.

PT: Manter afastado do calor.

FI: Suojattava lämmöltä.

SV: Får inte utsättas för värme.

S16

ES: Conservar alejado de toda llama o fuente de chispas — No fumar.

DA: Holdes væk fra antændelseskilder — Rygning forbudt.

DE: Von Zündquellen fernhalten — Nicht rauchen.

EL: Μακρυά από πηγές ανάφλεξης — Απαγορεύεται το κάπνισμα.

EN: Keep away from sources of ignition — No smoking.

FR: Conserver à l'écart de toute flamme ou source d'étincelles — Ne pas fumer.

IT: Conservare lontano da fiamme e scintille — Non fumare.

NL: Verwijderd houden van ontstekingsbronnen — Niet roken.

PT: Manter afastado de qualquer chama ou fonte de ignição — Não fumar.

FI: Eristettävä sytytyslähteistä — Tupakointi kielletty.

SV: Förvaras åtskilt från antändningskällor – Rökning förbjuden.

S17

ES: Manténgase lejos de materias combustibles.

DA: Holdes væk fra brandbare stoffer.

DE: Von brennbaren Stoffen fernhalten.

EL: Μακρυά από καύσιμα υλικά.

EN: Keep away from combustible material.

FR: Tenir à l'écart des matières combustibles.

IT: Tenere lontano da sostanze combustibili.

NL: Verwijderd houden van brandbare stoffen.

PT: Manter afastado de matérias combustíveis.

FI: Säilytettävä erillään syttyvistä kemikaaleista.

SV: Förvaras åtskilt från brandfarliga ämnen.

S18

ES: Manipúlese y ábrase el recipiente con prudencia.

DA: Emballagen skal behandles og åbnes med forsigtighed.

DE: Behälter mit Vorsicht öffnen und handhaben.

EL: Χειριστείτε και ανοίξτε το δοχείο προσεκτικά.

EN: Handle and open container with care.

FR: Manipuler et ouvrir le récipient avec prudence.

IT: Manipolare ed aprire il recipiente con cautela.

NL: Verpakking voorzichtig behandelen en openen.

PT: Manipular e abrir o recipiente com prudência.

FI: Pakkauksen käsittelyssä ja avaamisessa on noudatettava varovaisuutta.

SV: Förpackningen hanteras och öppnas försiktigt.

S20

ES: No comer ni beber durante su utilización.

DA: Der må ikke spises eller drikkes under brugen.

DE: Bei der Arbeit nicht essen und trinken.

EL: Μην τρώτε ή πίνετε όταν το χρησιμοποιείτε.

EN: When using do not eat or drink.

FR: Ne pas manger et ne pas boire pendant l'utilisation.

IT: Non mangiare né bere durante l'impiego.

NL: Niet eten of drinken tijdens gebruik.

PT: Não comer nem beber durante a utilização.

FI: Syöminen ja juominen kielletty kemikaalia käsiteltäessä.

SV: Ät inte eller drick inte under hanteringen

S21

ES: No fumar durante su utilización.

DA: Der må ikke ryges under brugen.

DE: Bei der Arbeit nicht rauchen.

EL: Μην καπνίζετε όταν το χρησιμοποιείτε.

EN: When using do not smoke.

FR: Ne pas fumer pendant l'utilisation.

IT: Non fumare durante l'impiego.

NL: Niet roken tijdens gebruik.

PT: Não fumar durante a utilização.

FI: Tupakointi kielletty kemikaalia käytettäessä.

SV: Rök inte under hanteringen.

S22

ES: No respirar el polvo.

DA: Undgå indånding af støv.

DE: Staub nicht einatmen.

EL: Μην αναπνέετε την σκόνη.

EN: Do not breathe dust.

FR: Ne pas respirer les poussières.

IT: Non respirare le polveri.

NL: Stof niet inademen.

PT: Não respirar as poeiras.

FI: Vältettävä pölyn hengittämistä.

SV: Undvik inandning av damm.

S23

ES: No respirar los gases/humos/vapores/aerosoles [*denominación(es) adecuada(s) a especificar por el fabricante*].

DA: Undgå indånding af gas/røg/dampe/aerosol-tåger (*den eller de pågældende betegnelser angives af fabrikanten*).

DE: Gas/Rauch/Dampf/Aerosol nicht einatmen (*geeignete Bezeichnung(en) vom Hersteller anzugeben*).

EL: Μην αναπνέετε αέρια/αναθυμιάσεις/ατμούς/εκνεφώματα (*η κατάλληλη διατύπωση καθορίζεται από τον παραγωγό*).

EN: Do not breathe gas/fumes/vapour/spray (*appropriate wording to be specified by the manufacturer*).

FR: Ne pas respirer les gaz/fumées/vapeurs/aérosols [*terme(s) approprié(s) à indiquer par le fabricant*].

IT: Non respirare i gas/fumi/vapori/aerosoli [*termine(i) appropriato(i) da precisare da parte del produttore*].

NL: Gas/rook/damp/spuitnevel niet inademen (*toepasselijke term(en) aan te geven door de fabrikant*).

PT: Não respirar os gases/vapores/fumos/aerossóis [*termo(s) apropriado(s) a indicar pelo produtor*].

FI: Vältettävä kaasun/huurun/höyryn/sumun hengittämistä (*oikean sanamuodon valitsee valmistaja/maahantuoja*).

SV: Undvik inandning av gas/rök/ånga/dimma (*lämplig formulering anges av tillverkaren*).

S24

ES: Evítese el contacto con la piel.

DA: Undgå kontakt med huden.

DE: Berührung mit der Haut vermeiden.

EL: Αποφεύγετε την επαφή με το δέρμα.

EN: Avoid contact with skin.

FR: Éviter le contact avec la peau.

IT: Evitare il contatto con la pelle.

NL: Aanraking met de huid vermijden.

PT: Evitar o contacto com a pele.

FI: Varottava kemikaalin joutumista iholle.

SV: Undvik kontakt med huden.

S25

ES: Evítese el contacto con los ojos.

DA: Undgå kontakt med øjnene.

DE: Berührung mit den Augen vermeiden.

EL: Αποφεύγετε την επαφή με τα μάτια.

EN: Avoid contact with eyes.

FR: Éviter le contact avec les yeux.

IT: Evitare il contatto con gli occhi.

NL: Aanraking met de ogen vermijden.

PT: Evitar o contacto com os olhos.

FI: Varottava kemikaalin joutumista silmiin.

SV: Undvik kontakt med ögonen.

S26

ES: En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase a un médico.

DA: Kommer stoffet i øjnene, skylles straks grundigt med vand og læge kontaktes.

DE: Bei Berührung mit den Augen sofort gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren.

EL: Σε περίπτωση επαφής με τα μάτια πλύνετέ τα αμέσως με άφθονο νερό και ζητήστε ιατρική συμβουλή.

EN: In case of contact with eyes, rinse immediately with plenty of water and seek medical advice.

FR: En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste.

IT: In caso di contatto con gli occhi, lavare immediatamente e abbondantemente con acqua e consultare un medico.

NL: Bij aanraking met de ogen onmiddellijk met overvloedig water afspoelen en deskundig medisch advies inwinnen.

PT: Em caso de contacto com os olhos, lavar imediata e abundantemente com água e consultar um especialista.

FI: Roiskeet silmistä huuhdeltava välittömästi runsaalla vedellä ja mentävä lääkäriin.

SV: Vid kontakt med ögonen, spola genast med mycket vatten och kontakta läkare.

S27

ES: Quítese inmediatamente la ropa manchada o salpicada.

DA: Tilsmudset tøj tages straks af.

DE: Beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen.

EL: Αφαιρέστε αμέσως όλα τα ενδύματα που έχουν μολυνθεί.

EN: Take off immediately all contaminated clothing.

FR: Enlever immédiatement tout vêtement souillé ou éclaboussé.

IT: Togliersi di dosso immediatamente gli indumenti contaminati.

NL: Verontreinigde kleding onmiddellijk uittrekken.

PT: Retirar imediatamente todo o vestuário contaminado.

FI: Riisuttava välittömästi saastunut vaatetus.

SV: Tag genast av alla nedstänkta kläder.

S28

ES: En caso de contacto con la piel, lávese inmediata y abundantemente con … (*productos a especificar por el fabricante*).

DA: Kommer stof på huden vaskes straks med store mængder … (*angives af fabrikanten*).

DE: Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel … (*vom Hersteller anzugeben*).

EL: Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, πλυθείτε αμέσως με άφθονο … (*το είδος του υγρού καθορίζεται από τον παραγωγό*).

EN: After contact with skin, wash immediately with plenty of … (*to be specified by the manufacturer*).

FR: Après contact avec la peau, se laver immédiatement et abondamment avec … (*produits appropriés à indiquer par le fabricant*).

IT: In caso di contatto con la pelle lavarsi immediatamente ed abbondantemente con … (*prodotti idonei da indicarsi da parte del fabbricante*).

NL: Na aanraking met de huid onmiddellijk wassen met veel … (*aan te geven door de fabrikant*).

PT: Após contacto com a pele, lavar imediata e abundantemente com … (*produtos adequados a indicar pelo produtor*).

FI: Roiskeet iholta huuhdeltava välittömästi runsaalla määrällä … (*aineen ilmoittaa valmistaja/maahantuoja*).

SV: Vid kontakt med huden tvätta genast med mycket … (*anges av tillverkaren*).

S29

ES: No tirar los residuos por el desagüe.

DA: Må ikke tømmes i kloakafløb.

DE: Nicht in die Kanalisation gelangen lassen.

EL: Μην αδειάζετε το υπόλοιπο του περιεχομένου στην αποχέτευση.

EN: Do not empty into drains.

FR: Ne pas jeter les résidus à l'égout.

IT: Non gettare i residui nelle fognature.

NL: Afval niet in de gootsteen werpen.

PT: Não deitar os resíduos no esgoto.

FI: Ei saa tyhjentää viemäriin.

SV: Töm ej i avloppet.

S30

ES: No echar jamás agua a este producto.

DA: Hæld aldrig vand på eller i produktet.

DE: Niemals Wasser hinzugießen.

EL: Ποτέ μην προσθέτετε νερό στο προϊόν αυτό.

EN: Never add water to this product.

FR: Ne jamais verser de l'eau dans ce produit.

IT: Non versare acqua sul prodotto.

NL: Nooit water op deze stof gieten.

PT: Nunca adicionar água a este produto.

FI: Tuotteeseen ei saa lisätä vettä.

SV: Häll aldrig vatten på eller i produkten.

S33

ES: Evítese la acumulación de cargas electroestáticas.

DA: Træf foranstaltninger mod statisk elektricitet.

DE: Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen.

EL: Λάβετε προστατευτικά μέτρα έναντι ηλεκτροστατικών εκκενώσεων.

EN: Take precautionary measures against static discharges.

FR: Éviter l'accumulation de charges électrostatiques.

IT: Evitare l'accumulo di cariche elettrostatiche.

NL: Maatregelen treffen tegen ontladingen van statische elektriciteit.

PT: Evitar acumulação de cargas electrostáticas.

FI: Estettävä staattisen sähkön aiheuttama kipinöinti.

SV: Vidtag åtgärder mot statisk elektricitet.

S35

ES: Elimínense los residuos del producto y sus recipientes con todas las precauciones posibles.

DA: Materialet og dets beholder skal bortskaffes på en sikker måde.

DE: Abfälle und Behälter müssen in gesicherter Weise beseitigt werden.

EL: Το υλικό και ο περιέκτης του πρέπει να διατεθεί με ασφαλή τρόπο.

EN: This material and its container must be disposed of in a safe way.

FR: Ne se débarrasser de ce produit et de son récipient qu'en prenant toutes les précautions d'usage.

IT: Non disfarsi del prodotto e del recipiente se non con le dovute precauzioni.

NL: Deze stof en de verpakking op veilige wijze afvoeren.

PT: Não se desfazer deste produto e do seu recipiente sem tomar as precauções de segurança devidas.

FI: Tämä aine ja sen pakkaus on hävitettävä turvallisesti.

SV: Produkt och förpackning skall oskadliggöras på säkert sätt.

S36

ES: Úsese indumentaria protectora adecuada.

DA: Brug særligt arbejdstøj.

DE: Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen.

EL: Να φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία.

EN: Wear suitable protective clothing.

FR: Porter un vêtement de protection approprié.

IT: Usare indumenti protettivi adatti.

NL: Draag geschikte beschermende kleding.

PT: Usar vestuário de protecção adequado.

FI: Käytettävä sopivaa suojavaatetusta.

SV: Använd lämpliga skyddskläder.

S37

ES: Úsense guantes adecuados.

DA: Brug egnede beskyttelseshandsker under arbejdet.

DE: Geeignete Schutzhandschuhe tragen.

EL: Να φοράτε κατάλληλα γάντια.

EN: Wear suitable gloves.

FR: Porter des gants appropriés.

IT: Usare guanti adatti.

NL: Draag geschikte handschoenen.

PT: Usar luvas adequadas.

FI: Käytettävä sopivia suojakäsineitä.

SV: Använd lämpliga skyddshandskar.

S38

ES: En caso de ventilación insuficiente, úsese equipo respiratorio adecuado.

DA: Brug egnet åndedrætsværn, hvis effektiv ventilation ikke er mulig.

DE: Bei unzureichender Belüftung Atemschutzgerät anlegen.

EL: Σε περίπτωση ανεπαρκούς αερισμού, χρησιμοποιείτε κατάλληλη αναπνευστική συσκευή.

EN: In case of insufficient ventilation, wear suitable respiratory equipment.

FR: En cas de ventilation insuffisante, porter un appareil respiratoire approprié.

IT: In caso di ventilazione insufficiente, usare un apparecchio respiratorio adatto.

NL: Bij ontoereikende ventilatie een geschikte adembescherming dragen.

PT: Em caso de ventilação insuficiente, usar equipamento respiratório adequado.

FI: Kemikaalin käyttö edellyttää tehokasta ilmanvaihtoa tai sopivaa hengityksensuojainta.

SV: Använd lämpligt andningsskydd vid otillräcklig ventilation.

S39

ES: Úsese protección para los ojos/la cara.

DA: Brug beskyttelsesbriller/ansigtsskærm under arbejdet.

DE: Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.

EL: Χρησιμοποιείτε συσκευή προστασίας ματιών/προσώπου.

EN: Wear eye/face protection.

FR: Porter un appareil de protection des yeux/du visage.

IT: Proteggersi gli occhi/la faccia.

NL: Een bescherming voor de ogen/voor het gezicht dragen.

PT: Usar um equipamento protector para os olhos/face.

FI: Käytettävä silmien- tai kasvonsuojainta.

SV: Använd skyddsglasögon eller ansiktsskydd.

S40

ES: Para limpiar el suelo y los objetos contaminados por este producto, úsese … (*a especificar por el fabricante*).

DA: Gulvet og tilsmudsede genstande renses med … (*midlerne angives af fabrikanten*).

DE: Fußboden und verunreinigte Gegenstände mit … reinigen (*Material vom Hersteller anzugeben*).

EL: Για τον καθαρισμό του δαπέδου και όλων των αντικειμένων που έχουν μολυνθεί από το υλικό αυτό χρησιμοποιείτε … (*το είδος καθορίζεται από τον παραγωγό*).

EN: To clean the floor and all objects contaminated by this material, use … (*to be specified by the manufacturer*).

FR: Pour nettoyer le sol ou les objets souillés par ce produit, utiliser … (*à préciser par le fabricant*).

IT: Per pulire il pavimento e gli oggetti contaminati da questo prodotto, usare … (*da precisare da parte del produttore*).

NL: Voor de reiniging van de vloer en alle voorwerpen verontreinigd met dit materiaal, … gebruiken (*aan te geven door de fabrikant*).

PT: Para limpeza do chão e objectos contaminados por este produto, utilizar … (*a especificar pelo produtor*).

FI: Kemikaali puhdistettava pinnoilta käyttäen … (*kemikaalin ilmoittaa valmistaja/maahantuoja*).

SV: Golv och förorenade föremål tvättas med … (*anges av tillverkaren*).

S41

ES: En caso de incendio y/o de explosión no respire los humos.

DA: Undgå at indånde røgen ved brand eller eksplosion.

DE: Explosions- und Brandgase nicht einatmen.

EL: Σε περίπτωση πυρκαγιάς ή/και εκρήξεως μην αναπνέετε τους καπνούς.

EN: In case of fire and/or explosion do not breathe fumes.

FR: En cas d'incendie et/ou d'explosion, ne pas respirer les fumées.

IT: In caso di incendio e/o esplosione non respirare i fumi.

NL: In geval van brand en/of explosie inademen van rook vermijden.

PT: Em caso de incêndio e/ou explosão não respirar os fumos.

FI: Vältettävä palamisessa tai räjähdyksessä muodostuvan savun hengittämistä.

SV: Undvik inandning av rök vid brand eller explosion.

S42

ES: Durante las fumigaciones/pulverizaciones, úsese equipo respiratorio adecuado [*denominación(es) adecuada(s) a especificar por el fabricante*].

DA: Brug egnet åndedrætsværn ved rygning/sprøjtning (*den eller de pågældende betegnelser angives af fabrikanten*).

DE: Beim Räuchern/Versprühen geeignetes Atemschutzgerät anlegen (*geeignete Bezeichnung(en) vom Hersteller anzugeben*).

EL: Κατά τη διάρκεια υποκαπνισμού/ψεκάσματος χρησιμοποιείτε κατάλληλη αναπνευστική συσκευή (*η κατάλληλη διατύπωση καθορίζεται από τον παραγωγό*).

EN: During fumigation/spraying wear suitable respiratory equipment (*appropriate wording to be specified by the manufacturer*).

FR: Pendant les fumigations/pulvérisations, porter un appareil respiratoire approprié [*terme(s) approprié(s) à indiquer par le fabricant*].

IT: Durante le fumigazioni/polimerizzazioni usare un apparecchio respiratorio adatto [*termine(i) appropriato(i) da precisare da parte del produttore*].

NL: Tijdens de ontsmetting/bespuiting een geschikte adembescherming dragen (*geschikte term(en) door de fabrikant aan te geven*).

PT: Durante as fumigações/pulverizações usar equipamento respiratório adequado [*termo(s) adequado(s) a indicar pelo produtor*].

FI: Kaasutuksen/ruiskutuksen aikana käytettävä sopivaa hengityksensuojainta (*oikean sanamuodon valitsee valmistaja/maahantuoja*).

SV: Använd lämpligt andningsskydd vid gasning/sprutning (*specificeras av tillverkaren*).

S43

ES: En caso de incendio, utilizar … (*los medios de extinción los debe especificar el fabricante*). (*Si el agua aumenta el riesgo, se deberá añadir: «No usar nunca agua»*).

DA: Brug … ved brandslukning (*den nøjagtige type brandslukningsudstyr angives af fabrikanten. Såfremt vand ikke må bruges tilføjes: »Brug ikke vand«*).

DE: Zum Löschen … (*vom Hersteller anzugeben*) verwenden. (*Wenn Wasser die Gefahr erhöht, anfügen: „Kein Wasser verwenden“.*).

EL: Σε περίπτωση πυρκαγιάς χρησιμοποιείτε … (*Αναφέρεται το ακριβές είδος μέσων πυρόσβεσης. Εάν το νερό αυξάνει τον κίνδυνο, προστίθεται: «Μη χρησιμοποιείτε ποτέ νερό»*).

EN: In case of fire, use … (*indicate in the space the precise type of fire-fighting equipment. If water increases risk, add 'Never use water'*).

FR: En cas d'incendie, utiliser … (*moyens d'extinction à préciser par le fabricant. Si l'eau augmente les risques, ajouter: «Ne jamais utiliser d'eau»*).

IT: In caso di incendio usare … (*mezzi estinguenti idonei da indicarsi da parte del fabbricante. Se l'acqua aumenta il rischio precisare «Non usare acqua»*).

NL: In geval van brand … gebruiken (*blusmiddelen aan te duiden door de fabrikant. Indien water het risico vergroot toevoegen: „Nooit water gebruiken.”*).

PT: Em caso de incêndio, utilizar … (*meios de extinção a especificar pelo produtor. Se a água aumentar os riscos, acrescentar «Nunca utilizar água»*).

FI: Sammutukseen käytettävä … (*ilmoitettava sopiva sammutusmenetelmä. Jos vesi lisää vaaraa, lisättävä sanat: Sammutukseen ei saa käyttää vettä*).

SV: Vid brandsläckning använd … (*ange lämplig metod. Om vatten ökar riskerna, lägg till: ”Använd aldrig vatten”*).

S45

ES: En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta).

DA: Ved ulykkestilfælde eller ved ildebefindende er omgående lægebehandling nødvendig; vis etiketten, hvis det er muligt.

DE: Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich, dieses Etikett vorzeigen).

EL: Σε περίπτωση ατυχήματος ή αν αισθανθείτε αδιαθεσία ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή (δείξτε την ετικέττα αν είναι δυνατό).

EN: In case of accident or if you feel unwell, seek medical advice immediately (show the label where possible).

FR: En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible, lui montrer l'étiquette).

IT: In caso di incidente o di malessere consultare immediatamente il medico (se possibile, mostrargli l'etichetta).

NL: Bij een ongeval of indien men zich onwel voelt, onmiddellijk een arts raadplegen (indien mogelijk hem dit etiket tonen).

PT: Em caso de acidente ou de indisposição, consultar imediatamente o médico (se possível mostrar-lhe o rótulo).

FI: Onnettomuuden sattuessa tai tunnettaessa pahoinvointia hakeuduttava heti lääkärin hoitoon (näytettävä tätä etikettiä, mikäli mahdollista).

SV: Vid olycksfall, illamående eller annan påverkan, kontakta omedelbart läkare. Visa om möjligt etiketten.

S46

ES: En caso de ingestión, acúdase inmediatamente al médico y muéstresele la etiqueta o el envase.

DA: Ved indtagelse, kontakt omgående læge og vis denne beholder eller etiket.

DE: Bei Verschlucken sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder Etikett vorzeigen.

EL: Σε περίπτωση κατάποσης ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε αυτό το δοχείο ή την ετικέττα.

EN: If swallowed, seek medical advice immediately and show this container or label.

FR: En cas d'ingestion, consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.

IT: In caso d'ingestione consultare immediatamente il medico e mostrargli il contenitore o l'etichetta.

NL: In geval van inslikken onmiddellijk een arts raadplegen en verpakking of etiket tonen.

PT: Em caso de ingestão, consultar imediatamente o médico e mostrar-lhe a embalagem ou o rótulo.

FI: Jos ainetta on nielty, hakeuduttava heti lääkärin hoitoon ja näytettävä tämä pakkaus tai etiketti.

SV: Vid förtäring kontakta genast läkare och visa denna förpackning eller etiketten.

S47

ES: Consérvese a una temperatura no superior a … °C (*a especificar por el fabricante*).

DA: Må ikke opbevares ved temperaturer på over … °C (*angives af fabrikanten*).

DE: Nicht bei Temperaturen über … °C aufbewahren (*vom Hersteller anzugeben*).

EL: Να διατηρείται σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους … °C (*καθορίζεται από τον παραγωγό*).

EN: Keep at temperature not exceeding … °C (*to be specified by the manufacturer*).

FR: Conserver à une température ne dépassant pas … °C (*à préciser par le fabricant*).

IT: Conservare a temperatura non superiore a … °C (*da precisare da parte del fabbricante*).

NL: Bewaren bij een temperatuur beneden … °C (*aan te geven door de fabrikant*).

PT: Conservar a uma temperatura que não exceda … °C (*a especificar pelo produtor*).

FI: Säilytettävä alle … °C:n lämpötilassa (*valmistaja/maahantuoja ilmoittaa lämpötilan*).

SV: Förvaras vid en temperatur som inte överstiger … °C (*anges av tillverkaren*).

S48

ES: Consérvese húmedo con … (*medio apropiado a especificar por el fabricante*).

DA: Holdes befugtet med … (*passende middel angives af fabrikanten*).

DE: Feucht halten mit … (*geeignetes Mittel vom Hersteller anzugeben*).

EL: Να διατηρείται υγρό με … (*το κατάλληλο υλικό καθορίζεται από τον παραγωγό*).

EN: Keep wet with … (*appropriate material to be specified by the manufacturer*).

FR: Maintenir humide avec … (*moyen approprié à préciser par le fabricant*).

IT: Mantenere umido con … (*mezzo appropriato da precisare da parte del fabbricante*).

NL: Inhoud vochtig houden met … (*middel aan te geven door de fabrikant*).

PT: Manter húmido com … (*material adequado a especificar pelo produtor*).

FI: Säilytettävä kosteana … (*valmistaja/maahantuoja ilmoittaa sopivan aineen*).

SV: Innehållet skall hållas fuktigt med … (*lämpligt material anges av tillverkaren*).

S49

ES: Consérvese únicamente en el recipiente de origen.

DA: Må kun opbevares i den originale emballage.

DE: Nur im Originalbehälter aufbewahren.

EL: Διατηρείται μόνο μέσα στο αρχικό δοχείο.

EN: Keep only in the original container.

FR: Conserver uniquement dans le récipient d'origine.

IT: Conservare soltanto nel recipiente originale.

NL: Uitsluitend in de oorspronkelijke verpakking bewaren.

PT: Conservar unicamente no recipiente de origem.

FI: Säilytettävä vain alkuperäispakkauksessa.

SV: Förvaras endast i originalförpackningen.

S50

ES: No mezclar con … (*a especificar por el fabricante*).

DA: Må ikke blandes med … (*angives af fabrikanten*).

DE: Nicht mischen mit … (*vom Hersteller anzugeben*).

EL: Να μην αναμειχθεί με … (*καθορίζεται από τον παραγωγό*).

EN: Do not mix with … (*to be specified by the manufacturer*).

FR: Ne pas mélanger avec … (*à spécifier par le fabricant*).

IT: Non mescolare con … (*da specificare da parte del fabbricante*).

NL: Niet vermengen met … (*aan te geven door de fabrikant*).

PT: Não misturar com … (*a especificar pelo produtor*).

FI: Ei saa sekoittaa … (*valmistaja/maahantuoja ilmoittaa aineen) kanssa*.

SV: Blanda inte med … (*anges av tillverkaren*).

S51

ES: Úsese únicamente en lugares bien ventilados.

DA: Må kun bruges på steder med god ventilation.

DE: Nur in gut gelüfteten Bereichen verwenden.

EL: Να χρησιμοποιείται μόνο σε καλά αεριζόμενο χώρο.

EN: Use only in well-ventilated areas.

FR: Utiliser seulement dans des zones bien ventilées.

IT: Usare soltanto in luogo ben ventilato.

NL: Uitsluitend op goed geventileerde plaatsen gebruiken.

PT: Utilizar somente em locais bem ventilados.

FI: Huolehdittava hyvästä ilmanvaihdosta.

SV: Sörj för god ventilation.

S52

ES: No usar sobre grandes superficies en locales habitados.

DA: Bør ikke anvendes til større flader i beboelses- eller opholdsrum.

DE: Nicht großflächig für Wohn- und Aufenthaltsräume zu verwenden.

EL: Δεν συνιστάται η χρήση σε ευρείες επιφάνειες σε εσωτερικούς χώρους.

EN: Not recommended for interior use on large surface areas.

FR: Ne pas utiliser sur de grandes surfaces dans les locaux habités.

IT: Non utilizzare su grandi superfici in locali abitati.

NL: Niet voor gebruik op grote oppervlakken in woon- en verblijfruimten.

PT: Não utilizar em grandes superfícies nos locais habitados.

FI: Ei suositella sisäkäyttöön laajoilla pinnoilla.

SV: Olämpligt för användning inomhus vid behandling av stora ytor.

S53

ES: Evítese la exposición — recábense instrucciones especiales antes del uso.

DA: Undgå enhver kontakt — indhent særlige anvisninger før brug.

DE: Exposition vermeiden — vor Gebrauch besondere Anweisungen einholen.

EL: Αποφεύγετε την έκθεση — εφοδιαστείτε με τις ειδικές οδηγίες πριν από τη χρήση.

EN: Avoid exposure — obtain special instructions before use.

FR: Éviter l'exposition — se procurer des instructions spéciales avant l'utilisation.

IT: Evitare l'esposizione — procurarsi speciali istruzioni prima dell'uso.

NL: Blootstelling vermijden — vóór gebruik speciale aanwijzingen raadplegen.

PT: Evitar a exposição — obter instruções específicas antes da utilização.

FI: Vältettävä altistumista — ohjeet luettava ennen käyttöä.

SV: Undvik exponering – Begär specialinstruktioner före användning.

S56

ES: Elimínense esta sustancia y su recipiente en un punto de recogida pública de residuos especiales o peligrosos.

DA: Aflever dette materiale og dets beholder til et indsamlingssted for farligt affald og problemaffald.

DE: Dieses Produkt und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen.

EL: Το υλικό αυτό και ο περιέκτης του να εναποτεθούν σε χώρο συλλογής επικινδύνων ή ειδικών αποβλήτων.

EN: Dispose of this material and its container to hazardous or special waste collection point.

FR: Éliminer ce produit et son récipient dans un centre de collecte des déchets dangereux ou spéciaux.

IT: Smaltire questo materiale e i relativi contenitori in un punto di raccolta rifiuti pericolosi o speciali.

NL: Deze stof en de verpakking naar inzamelpunt voor gevaarlijk of bijzonder afval brengen.

PT: Eliminar este produto e o seu recipiente, enviando-os para local autorizado para a recolha de resíduos perigosos ou especiais.

FI: Tämä aine ja sen pakkaus on toimitettava ongelmajätteen vastaanottopaikkaan.

SV: Lämna detta material och dess behållare till insamlingsställe för farligt avfall.

S57

ES: Utilícese un envase de seguridad adecuado para evitar la contaminación del medio ambiente.

DA: Skal indesluttes forsvarligt for at undgå miljøforurening.

DE: Zur Vermeidung einer Kontamination der Umwelt geeigneten Behälter verwenden.

EL: Να χρησιμοποιηθεί ο κατάλληλος περιέκτης για να αποφευχθεί μόλυνση του περιβάλλοντος.

EN: Use appropriate container to avoid environmental contamination.

FR: Utiliser un récipient approprié pour éviter toute contamination du milieu ambiant.

IT: Usare contenitori adeguati per evitare l'inquinamento ambientale.

NL: Neem passende maatregelen om verspreiding in het milieu te voorkomen.

PT: Utilizar um recipiente adequado para evitar a contaminação do ambiente.

FI: Käytettävä sopivaa säilytystapaa ympäristön likaantumisen ehkäisemiseksi.

SV: Förvaras på lämpligt sätt för att undvika miljöförorening.

S59

ES: Remitirse al fabricante o proveedor para obtener información sobre su recuperación/reciclado.

DA: Indhent oplysninger om genvinding/genanvendelse hos producenten/leverandøren.

DE: Informationen zur Wiederverwendung/Wiederverwertung beim Hersteller/Lieferanten erfragen.

EL: Ζητήστε πληροφορίες από τον παραγωγό/προμηθευτή για ανάκτηση/ανακύκλωση.

EN: Refer to manufacturer/supplier for information on recovery/recycling.

FR: Consulter le fabricant/fournisseur pour des informations relatives à la récupération/au recyclage.

IT: Richiedere informazioni al produttore/fornitore per il recupero/riciclaggio.

NL: Raadpleeg fabrikant/leverancier voor informatie over terugwinning/recycling.

PT: Solicitar ao produtor/fornecedor informações relativas à sua recuperação/reciclagem.

FI: Hanki valmistajalta/luovuttajalta tietoja uudelleenkäytöstä/kierrätyksestä.

SV: Rådfråga tillverkare/leverantör om återvinning/återanvändning.

S60

ES: Elimínense el producto y su recipiente como residuos peligrosos.

DA: Dette materiale og dets beholder skal bortskaffes som farligt affald.

DE: Dieses Produkt und sein Behälter sind als gefährlicher Abfall zu entsorgen.

EL: Το υλικό και ο περιέκτης του να θεωρηθούν κατά τη διάθεση τους επικίνδυνα απόβλητα.

EN: This material and its container must be disposed of as hazardous waste.

FR: Éliminer le produit et son récipient comme un déchet dangereux.

IT: Questo materiale e il suo contenitore devono essere smaltiti come rifiuti pericolosi.

NL: Deze stof en de verpakking als gevaarlijk afval afvoeren.

PT: Este produto e o seu recipiente devem ser eliminados como resíduos perigosos.

FI: Tämä aine ja sen pakkaus on käsiteltävä ongelmajätteenä.

SV: Detta material och dess behållare skall tas om hand som farligt avfall.

S61

ES: Evítese su liberación al medio ambiente. Recábense instrucciones específicas de la ficha de datos de seguridad.

DA: Undgå udledning til miljøet. Se særlig vejledning/leverandørbrugsanvisning.

DE: Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisungen einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen.

EL: Αποφύγετε την ελευθέρωσή του στο περιβάλλον. Αναφερθείτε σε ειδικές οδηγίες/δελτίο δεδομένων ασφαλείας.

EN: Avoid release to the environment. Refer to special instructions/safety data sheets.

FR: Éviter le rejet dans l'environnement. Consulter les instructions spéciales/la fiche de données de sécurité.

IT: Non disperdere nell'ambiente. Riferirsi alle istruzioni speciali/ schede informative in materia di sicurezza.

NL: Voorkom lozing in het milieu. Vraag om speciale instructies/veiligheidskaart.

PT: Evitar a libertação para o ambiente. Obter instruções específicas/fichas de segurança.

FI: Vältettävä päästämistä ympäristöön. Lue erityisohjeet/käyttöturvallisuustiedote.

SV: Undvik utsläpp till miljön. Läs särskilda instruktioner/varuinformationsblad.

S62

ES: En caso de ingestión no provocar el vómito: acúdase inmediatamente al médico y muéstresele la etiqueta o el envase.

DA: Ved indtagelse, undgå at fremprovokere opkastning: kontakt omgående læge og vis denne beholder eller etiket.

DE: Bei Verschlucken kein Erbrechen herbeiführen. Sofort ärztlichen Rat einholen und Verpackung oder dieses Etikett vorzeigen.

EL: Σε περίπτωση κατάποσης να μην προκληθεί εμετός: ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε αυτό το δοχείο ή την ετικέττα του.

EN: If swallowed, do not induce vomiting: seek medical advice immediately and show this container or label.

FR: En cas d'ingestion, ne pas faire vomir. Consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'emballage ou l'étiquette.

IT: In caso di ingestione non provocare il vomito: consultare immediatamente il medico e mostrargli il contenitore o l'etichetta.

NL: Bij inslikken niet het braken opwekken; direct een arts raadplegen en de verpakking of het etiket tonen.

PT: Em caso de ingestão, não provocar o vómito. Consultar imediatamente um médico e mostrar-lhe a embalagem ou o rótulo.

FI: Jos kemikaalia on nielty, ei saa oksennuttaa: hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon ja näytettävä tämä pakkaus tai etiketti.

SV: Vid förtäring, framkalla ej kräkning. Kontakta genast läkare och visa denna förpackning eller etiketten.

S63

ES: En caso de accidente por inhalación, alejar a la víctima de la zona contaminada y mantenerla en reposo.

DA: Ved ulykkestilfælde ved indånding bringes tilskadekomne ud i frisk luft og holdes i ro.

DE: Bei Unfall durch Einatmen: Verunfallten an die frische Luft bringen und ruhigstellen.

EL: Σε περίπτωση ατυχήματος λόγω εισπονής: απομακρύνετε το θύμα από το μολυσμένο χώρο και αφήστε το να ηρεμήσει.

EN: In case of accident by inhalation: remove casualty to fresh air and keep at rest.

FR: En cas d'accident par inhalation, transporter la victime hors de la zone contaminée et la garder au repos.

IT: In caso di incidente per inalazione, allontanare l'infortunato dalla zona contaminata e mantenerlo a riposo.

NL: Bij een ongeval door inademing: slachtoffer in de frisse lucht brengen en laten rusten.

PT: Em caso de inalação acidental, remover a vítima da zona contaminada e mantê-la em repouso.

FI: Jos ainetta on onnettomuuden sattuessa hengitetty: siirrä henkilö raittiiseen ilmaan ja pidä hänet levossa.

SV: Vid olycksfall via inandning, flytta den drabbade till frisk luft och låt vila.

S64

ES: En caso de ingestión, enjuáguese la boca con agua (solamente si la persona está consciente).

DA: Ved indtagelse, skyl munden med vand (kun hvis personen er ved bevidsthed).

DE: Bei Verschlucken Mund mit Wasser ausspülen (nur wenn Verunfallter bei Bewusstsein ist).

EL: Σε περίπτωση κατάποσης, ξεπλύνετε το στόμα με νερό (μόνο εφόσον το θύμα διατηρεί τις αισθήσεις του).

EN: If swallowed, rinse mouth with water (only if the person is conscious).

FR: En cas d'ingestion, rincer la bouche avec de l'eau (seulement si la personne est consciente).

IT: In caso di ingestione, sciacquare la bocca con acqua (solamente se l'infortunato è cosciente).

NL: Bij inslikken, mond met water spoelen (alleen als de persoon bij bewustzijn is).

PT: Em caso de ingestão, lavar repetidamente a boca com água (apenas se a vítima estiver consciente).

FI: Jos ainetta on nielty, huuhtele suu vedellä (vain jos henkilö on tajuissaan).

SV: Vid förtäring, skölj munnen med vatten (endast om personen är vid medvetande)

Combinación de frases-S

Kombination af S-sætninger

Kombination der S-Sätze

Συνδυασμός των S-φράσεων

Combination of S-phrases

Combinaison des phrases S

Combinazioni delle frasi S

Combinatie van S-zinnen

Combinação das frases S

Yhdistetyt S-lausekkeet

Sammansatta S-fraser

S1/2

ES: Consérvese bajo llave y manténgase fuera del alcance de los niños.

DA: Opbevares under lås og utilgængeligt for børn.

DE: Unter Verschluss und für Kinder unzugänglich aufbewahren.

EL: Φυλάξτε το κλειδωμένο και μακρυά από παιδιά.

EN: Keep locked up and out of the reach of children.

FR: Conserver sous clef et hors de portée des enfants.

IT: Conservare sotto chiave e fuori della portata dei bambini.

NL: Achter slot en buiten bereik van kinderen bewaren.

PT: Guardar fechado à chave e fora do alcance das crianças.

FI: Säilytettävä lukitussa tilassa ja lasten ulottumattomissa.

SV: Förvaras i låst utrymme och oåtkomligt för barn.

S3/7

ES: Consérvese el recipiente bien cerrado y en lugar fresco.

DA: Emballagen opbevares tæt lukket på et køligt sted.

DE: Behälter dicht geschlossen halten und an einem kühlen Ort aufbewahren.

EL: Διατηρείστε το δοχείο ερμητικά κλεισμένο σε δροσερό μέρος.

EN: Keep container tightly closed in a cool place.

FR: Conserver le récipient bien fermé dans un endroit frais.

IT: Tenere il recipiente ben chiuso in luogo fresco.

NL: Gesloten verpakking op een koele plaats bewaren.

PT: Conservar em recipiente bem fechado em lugar fresco.

FI: Säilytettävä tiiviisti suljettuna viileässä paikassa.

SV: Förpackningen förvaras väl tillsluten och svalt.

S3/9/14

ES: Consérvese en lugar fresco y bien ventilado y lejos de … (*materiales incompatibles, a especificar por el fabricante*).

DA: Opbevares køligt, godt ventileret og adskilt fra … (*uforligelige stoffer angives af fabrikanten*).

DE: An einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von … aufbewahren (*die Stoffe, mit denen Kontakt vermieden werden muss, sind vom Hersteller anzugeben*).

EL: Διατηρείται σε δροσερό και καλά αεριζόμενο μέρος μακρυά από … (*ασύμβατα υλικά που υποδεικνύονται από τον παραγωγό*).

EN: Keep in a cool, well-ventilated place away from … (*incompatible materials to be indicated by the manufacturer*).

FR: Conserver dans un endroit frais et bien ventilé à l'écart des … (*matières incompatibles à indiquer par le fabricant*).

IT: Conservare in luogo fresco e ben ventilato lontano da … (*materiali incompatibili da precisare da parte del fabbricante*).

NL: Bewaren op een koele, goed geventileerde plaats verwijderd van … (*stoffen waarmee contact vermeden dient te worden, aan te geven door de fabrikant*).

PT: Conservar em lugar fresco e bem ventilado ao abrigo de … (*matérias incompatíveis a indicar pelo produtor*).

FI: Säilytettävä erillään … (*yhteensopimattomat aineet ilmoittaa valmistaja/maahantuoja) viileässä paikassa, jossa on hyvä ilmanvaihto*.

SV: Förvaras svalt, på väl ventilerad plats åtskilt från … (*oförenliga ämnen anges av tillverkaren*).

S3/9/14/49

ES: Consérvese únicamente en el recipiente de origen, en lugar fresco y bien ventilado y lejos de … (*materiales incompatibles, a especificar por el fabricante*).

DA: Må kun opbevares i originalemballagen på et køligt, godt ventileret sted og adskilt fra … (*uforligelige stoffer angives af fabrikanten*).

DE: Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort, entfernt von … aufbewahren (*die Stoffe, mit denen Kontakt vermieden werden muss, sind vom Hersteller anzugeben*).

EL: Διατηρείται μόνο μέσα στο αρχικό δοχείο σε δροσερό και καλά αεριζόμενο μέρος μακρυά από … (*ασύμβατα υλικά που υποδεικνύονται από τον παραγωγό*).

EN: Keep only in the original container in a cool, well-ventilated place away from … (*incompatible materials to be indicated by the manufacturer*).

FR: Conserver uniquement dans le récipient d'origine dans un endroit frais et bien ventilé à l'écart de … (*matières incompatibles à indiquer par le fabricant*).

IT: Conservare soltanto nel contenitore originale in luogo fresco e ben ventilato lontano da … (*materiali incompatibili da precisare da parte del fabbricante*).

NL: Uitsluitend in de oorspronkelijke verpakking bewaren op een koele, goed geventileerde plaats verwijderd van … (*stoffen waarmee contact vermeden dient te worden, aan te geven door de fabrikant*).

PT: Conservar unicamente no recipiente de origem, em lugar fresco e bem ventilado ao abrigo de … (*matérias incompatíveis a indicar pelo produtor*).

FI: Säilytettävä alkuperäispakkauksessa viileässä paikassa, jossa on hyvä ilmanvaihto erillään … (*yhteensopimattomat aineet ilmoittaa valmistaja/maahantuoja*).

SV: Förvaras endast i originalförpackningen på sval, väl ventilerad plats åtskilt från … (*oförenliga ämnen anges av tillverkaren*).

S3/9/49

ES: Consérvese únicamente en el recipiente de origen, en lugar fresco y bien ventilado.

DA: Må kun opbevares i originalemballagen på et køligt, godt ventileret sted.

DE: Nur im Originalbehälter an einem kühlen, gut gelüfteten Ort aufbewahren.

EL: Διατηρείται μόνο μέσα στο αρχικό δοχείο σε δροσερό και καλά αεριζόμενο μέρος.

EN: Keep only in the original container in a cool, well-ventilated place.

FR: Conserver uniquement dans le récipient d'origine dans un endroit frais et bien ventilé.

IT: Conservare soltanto nel contenitore originale in luogo fresco e ben ventilato.

NL: Uitsluitend in de oorspronkelijke verpakking bewaren op een koele, goed geventileerde plaats.

PT: Conservar unicamente no recipiente de origem, em lugar fresco e bem ventilado.

FI: Säilytettävä alkuperäispakkauksessa viileässä paikassa, jossa on hyvä ilmanvaihto.

SV: Förvaras endast i originalförpackningen på sval, väl ventilerad plats.

S3/14

ES: Consérvese en lugar fresco y lejos de … (*materiales incompatibles, a especificar por el fabricante*).

DA: Opbevares køligt og adskilt fra … (*uforligelige stoffer angives af fabrikanten*).

DE: An einem kühlen, von … entfernten Ort aufbewahren (*die Stoffe, mit denen Kontakt vermieden werden muss, sind vom Hersteller anzugeben*).

EL: Διατηρείται σε δροσερό μέρος μακρυά από … (*ασύμβατα υλικά που υποδεικνύονται από τον παραγωγό*).

EN: Keep in a cool place away from … (*incompatible materials to be indicated by the manufacturer*).

FR: Conserver dans un endroit frais à l'écart des … (*matières incompatibles à indiquer par le fabricant*).

IT: Conservare in luogo fresco lontano da … (*materiali incompatibili da precisare da parte del fabbricante*).

NL: Bewaren op een koele plaats verwijderd van … (*stoffen waarmee contact vermeden dient te worden, aan te geven door de fabrikant*).

PT: Conservar em lugar fresco ao abrigo de … (*matérias incompatíveis a indicar pelo produtor*).

FI: Säilytettävä viileässä erillään … (*yhteensopimattomat aineet ilmoittaa valmistaja/maahantuoja*).

SV: Förvaras svalt och åtskilt från … (*oförenliga ämnen anges av tillverkaren*).

S7/8

ES: Manténgase el recipiente bien cerrado y en lugar seco.

DA: Emballagen skal holdes tæt lukket og opbevares tørt.

DE: Behälter trocken und dicht geschlossen halten.

EL: Το δοχείο να διατηρείται ερμητικά κλεισμένο και να προστατεύεται από την υγρασία.

EN: Keep container tightly closed and dry.

FR: Conserver le récipient bien fermé et à l'abri de l'humidité.

IT: Conservare il recipiente ben chiuso e al riparo dall'umidità.

NL: Droog houden en in een goed gesloten verpakking bewaren.

PT: Conservar o recipiente bem fechado e ao abrigo da humidade.

FI: Säilytettävä kuivana ja tiiviisti suljettuna.

SV: Förpackningen förvaras väl tillsluten och torrt.

S7/9

ES: Manténgase el recipiente bien cerrado y en lugar bien ventilado.

DA: Emballagen skal holdes tæt lukket og opbevares på et godt ventileret sted.

DE: Behälter dicht geschlossen an einem gut gelüfteten Ort aufbewahren.

EL: Το δοχείο να διατηρείται ερμητικά κλεισμένο και σε καλά αεριζόμενο μέρος.

EN: Keep container tightly closed and in a well-ventilated place.

FR: Conserver le récipient bien fermé et dans un endroit bien ventilé.

IT: Tenere il recipiente ben chiuso e in luogo ben ventilato.

NL: Gesloten verpakking op een goed geventileerde plaats bewaren.

PT: Manter o recipiente bem fechado em local bem ventilado.

FI: Säilytettävä tiiviisti suljettuna paikassa, jossa on hyvä ilmanvaihto.

SV: Förpackningen förvaras väl tillsluten på väl ventilerad plats.

S7/47

ES: Manténgase el recipiente bien cerrado y consérvese a una temperatura no superior a … °C (*a especificar por el fabricante*).

DA: Emballagen skal holdes tæt lukket og opbevares ved temperaturer på ikke over … °C (*angives af fabrikanten*).

DE: Behälter dicht geschlossen und nicht bei Temperaturen über … °C aufbewahren (*vom Hersteller anzugeben*).

EL: Διατηρείστε το δοχείο καλά κλεισμένο σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους … °C (*να καθοριστεί από τον παραγωγό*).

EN: Keep container tightly closed and at a temperature not exceeding … °C (*to be specified by the manufacturer*).

FR: Conserver le récipient bien fermé et à une température ne dépassant pas … °C (*à préciser par le fabricant*).

IT: Tenere il recipiente ben chiuso e a temperatura non superiore a … °C (*da precisare da parte del fabbricante*).

NL: Gesloten verpakking bewaren bij een temperatuur beneden … °C (*aan te geven door de fabrikant*).

PT: Manter o recipiente bem fechado e conservar a uma temperatura que não exceda … °C (*a especificar pelo produtor*).

FI: Säilytettävä tiiviisti suljettuna ja alle … °C:n lämpötilassa (*valmistaja/maahantuoja ilmoittaa lämpötilan*).

SV: Förpackningen förvaras väl tillsluten vid en temperatur som inte överstiger … °C (*anges av tillverkaren*).

S20/21

ES: No comer, ni beber, ni fumar durante su utilización.

DA: Der må ikke spises, drikkes eller ryges under brugen.

DE: Bei der Arbeit nicht essen, trinken oder rauchen.

EL: Όταν το χρησιμοποιείτε μην τρώτε, μην πίνετε, μην καπνίζετε.

EN: When using do not eat, drink or smoke.

FR: Ne pas manger, ne pas boire et ne pas fumer pendant l'utilisation.

IT: Non mangiare, né bere, né fumare durante l'impiego.

NL: Niet eten, drinken of roken tijdens gebruik.

PT: Não comer, beber ou fumar durante a utilização.

FI: Syöminen, juominen ja tupakointi kielletty kemikaalia käytettäessä.

SV: Ät inte, drick inte eller rök inte under hanteringen.

S24/25

ES: Evítese el contacto con los ojos y la piel.

DA: Undgå kontakt med huden og øjnene.

DE: Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden.

EL: Αποφεύγετε επαφή με το δέρμα και τα μάτια.

EN: Avoid contact with skin and eyes.

FR: Éviter le contact avec la peau et les yeux.

IT: Evitare il contatto con gli occhi e con la pelle.

NL: Aanraking met de ogen en de huid vermijden.

PT: Evitar o contacto com a pele e os olhos.

FI: Varottava kemikaalin joutumista iholle ja silmiin.

SV: Undvik kontakt med huden och ögonen.

S27/28

ES: Después del contacto con la piel, quítese inmediatamente toda la ropa manchada o salpicada y lávese inmediata y abundantemente con … (*productos a especificar por el fabricante*).

DA: Kommer stof på huden, tages tilsmudset tøj straks af og der vaskes med store mængder … (*angives af fabrikanten*).

DE: Bei Berührung mit der Haut beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen und Haut sofort abwaschen mit viel … (*vom Hersteller anzugeben*).

EL: Σε περίπτωση επαφής με το δέρμα, αφαιρέστε αμέσως όλα τα μολυσμένα ρούχα και πλύνετε αμέσως με άφθονο … (*το είδος του υγρού καθορίζεται από τον παραγωγό*).

EN: After contact with skin, take off immediately all contaminated clothing, and wash immediately with plenty of … (*to be specified by the manufacturer*).

FR: Après contact avec la peau, enlever immédiatement tout vêtement souillé ou éclaboussé et se laver immédiatement et abondamment avec … (*produits appropriés à indiquer par le fabricant*).

IT: In caso di contatto con la pelle, togliersi di dosso immediatamente gli indumenti contaminati e lavarsi immediatamente e abbondantemente con … (*prodotti idonei da indicarsi da parte del fabbricante*).

NL: Na contact met de huid, alle besmette kleding onmiddellijk uittrekken en de huid onmiddellijk wassen met veel … (*aan te geven door de fabrikant*).

PT: Em caso de contacto com a pele, retirar imediatamente toda a roupa contaminada e lavar imediata e abundantemente com … (*produto adequado a indicar pelo produtor*).

FI: Ihokosketuksen jälkeen, saastunut vaatetus on riisuttava välittömästi ja roiskeet huuhdeltava välittömästi runsaalla määrällä … (*aineen ilmoittaa valmistaja/maahantuoja*).

SV: Vid kontakt med huden, tag genast av alla nedstänkta kläder och tvätta genast med mycket … (*anges av tillverkaren*).

S29/35

ES: No tirar los residuos por el desagüe; elimínense los residuos del producto y sus recipientes con todas las precauciones posibles.

DA: Må ikke tømmes i kloakafløb; materialet og dets beholder skal bortskaffes på en sikker måde.

DE: Nicht in die Kanalisation gelangen lassen; Abfälle und Behälter müssen in gesicherter Weise beseitigt werden.

EL: Μην αδειάζετε το υπόλοιπο τουπεριεχομένου στην αποχέτευση, διαθέστε αυτό το υλικό και τον περιέκτη του κατά ασφαλή τρόπο.

EN: Do not empty into drains; dispose of this material and its container in a safe way.

FR: Ne pas jeter les résidus à l'égout; ne se débarrasser de ce produit et de son récipient qu'en prenant toutes les précautions d'usage.

IT: Non gettare i residui nelle fognature; non disfarsi del prodotto e del recipiente se non con le dovute precauzioni.

NL: Afval niet in de gootsteen werpen; stof en verpakking op veilige wijze afvoeren.

PT: Não deitar os resíduos no esgoto; não eliminar o produto e o seu recipiente sem tomar as precauções de segurança devidas.

FI: Ei saa tyhjentää viemäriin; tämä aine ja sen pakkaus on hävitettävä turvallisesti.

SV: Töm ej i avloppet, oskadliggör produkt och förpackning på säkert sätt.

S29/56

ES: No tirar los residuos por el desagüe; elimínese esta sustancia y su recipiente en un punto de recogida pública de residuos especiales o peligrosos.

DA: Må ikke tømmes i kloakafløb, aflever dette materiale og dets beholder til et indsamlingssted for farligt affald og problemaffald.

DE: Nicht in die Kanalisation gelangen lassen; dieses Produkt und seinen Behälter der Problemabfallentsorgung zuführen.

EL: Μην αδειάζετε το υπόλοιπο του περιεχομένου στην αποχέτευση. Το υλικό αυτό και ο περιέκτης του να εναποτεθούν σε δημόσιο χώρο συλλογής επικινδύνων ή ειδικών αποβλήτων.

EN: Do not empty into drains, dispose of this material and its container at hazardous or special waste collection point.

FR: Ne pas jeter les résidus à l'égout, éliminer ce produit et son récipient dans un centre de collecte des déchets dangereux ou spéciaux.

IT: Non gettare i residui nelle fognature; smaltire questo materiale e i relativi contenitori in un punto di raccolta rifiuti pericolosi o speciali.

NL: Afval niet in de gootsteen werpen; deze stof en de verpakking naar een inzamelpunt voor gevaarlijk of bijzonder afval brengen.

PT: Não deitar os resíduos no esgoto; eliminar este produto e o seu recipiente enviando-os para local autorizado para a recolha de resíduos perigosos ou especiais.

FI: Ei saa tyhjentää viemäriin; tämä aine ja sen pakkaus on toimitettava ongelmajätteen vastaanottopaikkaan.

SV: Töm ej i avloppet, lämna detta material och dess behållare till insamlingsställe för farligt avfall.

S36/37

ES: Úsense indumentaria y guantes de protección adecuados.

DA: Brug særligt arbejdstøj og egnede beskyttelseshandsker.

DE: Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen.

EL: Φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία και γάντια.

EN: Wear suitable protective clothing and gloves.

FR: Porter un vêtement de protection et des gants appropriés.

IT: Usare indumenti protettivi e guanti adatti.

NL: Draag geschikte handschoenen en beschermende kleding.

PT: Usar vestuário de protecção e luvas adequadas.

FI: Käytettävä sopivaa suojavaatetusta ja suojakäsineitä.

SV: Använd lämpliga skyddskläder och skyddshandskar.

S36/37/39

ES: Úsense indumentaria y guantes adecuados y protección para los ojos/la cara.

DA: Brug særligt arbejdstøj, egnede beskyttelseshandsker og -briller/ansigtsskærm.

DE: Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.

EL: Φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία, γάντια και συσκευή προστασίας ματιών/προσώπου.

EN: Wear suitable protective clothing, gloves and eye/face protection.

FR: Porter un vêtement de protection approprié, des gants et un appareil de protection des yeux/du visage.

IT: Usare indumenti protettivi e guanti adatti e proteggersi gli occhi/la faccia.

NL: Draag geschikte beschermende kleding, handschoenen en een beschermingsmiddel voor de ogen/het gezicht.

PT: Usar vestuário de protecção, luvas e equipamento protector para os olhos/face adequados.

FI: Käytettävä sopivaa suojavaatetusta, suojakäsineitä ja silmien- tai kasvonsuojainta.

SV: Använd lämpliga skyddskläder, skyddshandskar samt skyddsglasögon eller ansiktsskydd.

S36/39

ES: Úsense indumentaria adecuada y protección para los ojos/la cara.

DA: Brug særligt arbejdstøj og egnede beskyttelsesbriller/ansigtsskærm.

DE: Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.

EL: Φοράτε κατάλληλη προστατευτική ενδυμασία και συσκευή προστασίας ματιών/προσώπου.

EN: Wear suitable protective clothing and eye/face protection.

FR: Porter un vêtement de protection approprié et un appareil de protection des yeux/du visage.

IT: Usare indumenti protettivi adatti e proteggersi gli occhi/la faccia.

NL: Draag geschikte beschermende kleding en een beschermingsmiddel voor de ogen/het gezicht.

PT: Usar vestuário de protecção e equipamento protector para os olhos/face adequados.

FI: Käytettävä sopivaa suojavaatetusta ja silmien- tai kasvonsuojainta.

SV: Använd lämpliga skyddskläder samt skyddsglasögon eller ansiktsskydd.

S37/39

ES: Úsense guantes adecuados y protección para los ojos/la cara.

DA: Brug egnede beskyttelseshandsker og -briller/ansigtsskærm under arbejdet.

DE: Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.

EL: Φοράτε κατάλληλα γάντια και συσκευή προστασίας ματιών/προσώπου.

EN: Wear suitable gloves and eye/face protection.

FR: Porter des gants appropriés et un appareil de protection des yeux/du visage.

IT: Usare guanti adatti e proteggersi gli occhi/la faccia.

NL: Draag geschikte handschoenen en een beschermingsmiddel voor de ogen/het gezicht.

PT: Usar luvas e equipamento protector para os olhos/face adequados.

FI: Käytettävä sopivia suojakäsineitä ja silmien- tai kasvonsuojainta.

SV: Använd lämpliga skyddshandskar samt skyddsglasögon eller ansiktsskydd.

S47/49

ES: Consérvese únicamente en el recipiente de origen y a temperatura no superior a … °C (*a especificar por el fabricante*).

DA: Må kun opbevares i originalemballagen ved en temperatur på ikke over … °C (*angives af fabrikanten*).

DE: Nur im Originalbehälter bei einer Temperatur von nicht über … °C (*vom Hersteller anzugeben) aufbewahren.*

EL: Διατηρείται μόνο μέσα στο αρχικό δοχείο σε θερμοκρασία που δέν υπερβαίνει τους … °C (*καθορίζεται από τον παραγωγό*).

EN: Keep only in the original container at a temperature not exceeding … °C (*to be specified by the manufacturer*).

FR: Conserver uniquement dans le récipient d'origine à une température ne dépassant pas … °C (*à préciser par le fabricant*).

IT: Conservare soltanto nel contenitore originale a temperatura non superiore a … °C (*da precisare da parte del fabbricante*).

NL: Uitsluitend in de oorspronkelijke verpakking bewaren bij een temperatuur beneden … °C (*aan te geven door de fabrikant*).

PT: Conservar unicamente no recipiente de origem a temperatura que não exceda … °C (*a especificar pelo produtor*).

FI: Säilytettävä alkuperäispakkauksessa alle … °C:n lämpötilassa (*valmistaja/maahantuoja ilmoittaa lämpötilan*).

SV: Förvaras endast i originalförpackningen vid en temperatur som inte överstiger … °C (*anges av tillverkaren*).

ANEXO 5A

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

(No afecta a la versión ES)

(No afecta a la versión DA)

(No afecta a la versión DE)

(No afecta a la versión EL)

(No afecta a la versión FR)

(No afecta a la versión IT)

(No afecta a la versión NL)

(No afecta a la versión PT)

(No afecta a la versión FI)

(No afecta a la versión SV)

ANEXO 5B

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

(No afecta a la versión ES)

(No afecta a la versión DA)

(No afecta a la versión DE)

(No afecta a la versión EL)

(No afecta a la versión EN)

(No afecta a la versión IT)

(No afecta a la versión NL)

(No afecta a la versión PT)

(No afecta a la versión FI)

(No afecta a la versión SV)

ANEXO 5C

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

(No afecta a la versión ES)

(No afecta a la versión DA)

(No afecta a la versión DE)

(No afecta a la versión EL)

(No afecta a la versión FR)

(No afecta a la versión IT)

(No afecta a la versión NL)

(No afecta a la versión PT)

(No afecta a la versión FI)

(No afecta a la versión SV)

ANEXO 5D

B.26. ENSAYO DE TOXICIDAD ORAL SUBCRÓNICA

TOXICIDAD ORAL POR ADMINISTRACIÓN CONTINUADA (90 DÍAS) EN ROEDORES

1. MÉTODO

El presente método de ensayo de toxicidad oral subcrónica reproduce las directrices del documento OCDE TG 408 (1998).

1.1. INTRODUCCIÓN

Al determinar y evaluar las características tóxicas de una sustancia química, el estudio de la toxicidad oral subcrónica por administración continuada puede estar indicado cuando los ensayos de toxicidad aguda o por administración continuada durante 28 días hayan proporcionado información relativa a la toxicidad. El estudio de 90 días aporta información sobre los peligros que puede presentar para la salud una exposición continuada durante un período prolongado, que abarque la maduración posterior al destete y el crecimiento hasta la edad adulta. La información obtenida se refiere a los efectos tóxicos principales, los órganos diana y la posibilidad de acumulación, y puede proporcionar una estimación de la dosis de exposición sin efectos adversos observados, que puede emplearse para seleccionar las dosis de los estudios de toxicidad crónica y establecer los criterios de inocuidad de la exposición humana.

El presente método hace especial hincapié en los parámetros neurológicos y proporciona una indicación de los efectos sobre el sistema inmunitario y la reproducción. Cabe destacar la necesidad de realizar observaciones clínicas detenidas de los animales, a fin de obtener la máxima información posible. El método sirve para detectar sustancias químicas que pueden tener efectos tóxicos sobre el sistema nervioso, inmunitario o los órganos reproductores, lo cual puede justificar la realización de estudios más exhaustivos.

Véase también la introducción general de la Parte B.

1.2. DEFINICIONES

Dosis: cantidad de sustancia de ensayo administrada. Se expresa en peso (g, mg), en peso de sustancia de ensayo por unidad de peso del animal (por ejemplo, mg/kg) o en concentración constante en la dieta (ppm).

Posología: término general, que abarca la dosis administrada, su frecuencia y duración.

NOAEL: sigla inglesa referente a la dosis de exposición sin efectos adversos observados, es decir, la dosis más alta a la que no se observa ningún efecto adverso debido al tratamiento.

1.3. PRINCIPIO DEL MÉTODO DE ENSAYO

Se administra diariamente la sustancia de ensayo por vía oral en dosis graduadas a distintos lotes de animales de experimentación, a razón de una dosis por lote durante 90 días. A lo largo del período de administración, se observa atentamente a los animales por si aparecen signos de toxicidad. Se practica la autopsia a los animales que mueran o sean sacrificados durante el ensayo, así como a los que sobrevivan al final del mismo.

1.4. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1.4.1. **Preparación de los animales**

Deben emplearse animales sanos, que se hayan mantenido al menos 5 días en las condiciones de laboratorio para su aclimatación y que no hayan sido sometidos a experimentos previos. Se caracteriza la especie, cepa, procedencia, sexo, peso y/o edad de los animales de experimentación. Éstos se reparten al azar entre los lotes tratados y los de control. Las jaulas se disponen de forma que se reduzcan al mínimo los posibles efectos debidos al enjaulamiento. Se asigna a cada animal un número de identificación distinto.

1.4.2. **Preparación de las dosis**

La sustancia de ensayo se administra por sonda o con el alimento o el agua de bebida. El método de administración oral depende del objetivo del estudio y de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia.

En caso necesario, la sustancia de ensayo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Se recomienda considerar en primer lugar, siempre que sea posible, el uso de una solución o suspensión acuosa, después el uso de una solución o emulsión oleosa (por ejemplo, en aceite de maíz) y, por último, la posible disolución en otros vehículos. Si se emplean vehículos distintos del agua, deben conocerse sus características toxicológicas. Debe determinarse la estabilidad de la sustancia de ensayo en las condiciones de administración.

1.4.3. **Condiciones del ensayo**

1.4.3.1. *Animales de experimentación*

La especie idónea es la rata, si bien pueden emplearse otras especies de roedores como el ratón. Hay que utilizar animales adultos jóvenes y sanos de una cepa de laboratorio habitual. Las hembras han de ser nulíparas y no grávidas. La administración ha de empezar lo antes posible tras el destete y, en cualquier caso, antes de que los animales tengan nueve semanas de edad. Al principio del experimento, la diferencia de peso entre los animales empleados ha de ser mínima y no superar el ± 20 % del peso medio de cada sexo. Cuando el ensayo se realice, como fase previa de un estudio de toxicidad crónica a largo plazo, deben utilizarse en ambos estudios, animales de la misma cepa y procedencia.

1.4.3.2. *Número y sexo*

Deben utilizarse por lo menos 20 animales (10 hembras y 10 machos) para cada dosis. Si se van a sacrificar animales durante el experimento, habrá que añadir el número de animales que se haya previsto sacrificar antes de acabar el estudio. Sobre la base de los conocimientos previos relativos a la sustancia química u otra sustancia muy próxima, puede tratarse un lote satélite de 10 animales (5 de cada sexo) en el control y con la dosis más elevada para observar la reversibilidad o persistencia de efectos tóxicos una vez finalizado el tratamiento. La duración del período de observación posterior al tratamiento ha de establecerse adecuadamente en función de los efectos observados.

1.4.3.3. *Posología*

Se emplean al menos tres dosis de ensayo y un lote de control, salvo si se lleva a cabo un ensayo límite (véase el punto 1.4.3.4). Para establecer las dosis pueden emplearse los resultados de los estudios de administración continuada o de determinación de dosis y debe tomarse en consideración toda la información toxicológica y toxicocinética disponible sobre la sustancia de ensayo o productos afines. A menos que las características fisicoquímicas o los efectos biológicos de la sustancia de ensayo impongan restricciones, la dosis superior debe seleccionarse con el propósito de inducir efectos tóxicos, pero sin llegar a provocar la muerte ni un sufrimiento intenso. Se selecciona una serie de dosis decrecientes para poner de manifiesto las respuestas en función de la dosis. La dosis mínima será la dosis sin efectos adversos observados (NOAEL). Los intervalos del doble al cuádruple suelen ser óptimos para establecer las dosis decrecientes y a menudo es preferible añadir un cuarto lote de ensayo en lugar de utilizar intervalos muy amplios (por ejemplo, con un factor superior a 6-10) entre dosis.

El lote de control no recibe la sustancia de ensayo, pero sí recibe el vehículo en caso de que éste se utilice para la sustancia. A excepción de la administración de la sustancia de ensayo, los animales del lote de control deben tratarse de la misma manera que los de los lotes de ensayo. Si se emplea un vehículo, el lote de control ha de recibir el mayor volumen utilizado. Si la sustancia de ensayo se administra con los alimentos y provoca una disminución de la ingesta, puede ser útil utilizar un lote de control alimentado en paralelo para saber si la disminución se debe a las características organolépticas o a alteraciones toxicológicas del modelo de ensayo.

Debe prestarse atención a las siguientes características del vehículo u otros aditivos, según proceda: efectos sobre la absorción, distribución, metabolismo o retención de la sustancia de ensayo; efectos sobre las propiedades químicas de la sustancia de ensayo que puedan modificar su toxicidad y efectos sobre el consumo de alimentos y agua o sobre el estado nutricional de los animales.

1.4.3.4. *Ensayo límite*

Si en un ensayo con una sola dosis equivalente, al menos, a 1 000 mg/kg peso corporal/día y siguiendo el procedimiento descrito en el presente estudio, no se produce ningún efecto adverso observable y si, a la luz de los datos de sustancias estructuralmente afines, no cabe esperar efectos tóxicos, puede considerarse innecesario realizar un estudio completo con tres dosis. El ensayo límite es válido excepto cuando la exposición humana indique la necesidad de utilizar una dosis superior.

1.5. PROCEDIMIENTO

1.5.1. **Administración de las dosis**

Las dosis de ensayo se administran diariamente a los animales durante 90 días. Cualquier otra posología, por ejemplo, de cinco días por semana, debe justificarse. Si la sustancia de ensayo se administra por sonda, debe hacerse en una sola dosis y con una sonda gástrica o una cánula de intubación adecuada. El volumen máximo de líquido que puede administrarse de una sola vez depende del tamaño del animal y no debe superar 1 ml/100 g de peso corporal, salvo en el caso de las soluciones acuosas, en que puede llegarse a 2 ml/100 g de peso corporal. Excepto en el caso de sustancias irritantes o corrosivas que provoquen normalmente efectos exacerbados a concentraciones superiores, la variabilidad del volumen de ensayo debe reducirse al mínimo ajustando la concentración para que el volumen sea constante en todas las dosis.

En el caso de sustancias administradas con los alimentos o el agua de bebida, es importante cerciorarse de que las cantidades de sustancia de ensayo administradas no interfieren con la nutrición normal ni el equilibrio hídrico. Cuando la sustancia de ensayo se administre con los alimentos, puede utilizarse una concentración constante en la dieta (ppm) o bien una dosis constante en términos de peso corporal de los animales, pero debe indicarse qué método se ha elegido. Si la sustancia se administra por sonda, la dosis debe darse todos los días a la misma hora y ajustarse según sea necesario para mantener una dosis constante en términos de peso corporal del animal. Si se realiza un estudio de 90 días como fase previa de un estudio de toxicidad crónica a largo plazo, debe emplearse la misma dieta en ambos.

1.5.2. **Observaciones**

El período de observación debe durar al menos 90 días. Deben mantenerse animales en un lote satélite para las observaciones de seguimiento durante un período adecuado y sin tratamiento, a fin de detectar la persistencia o la desaparición de los efectos tóxicos.

Debe hacerse una observación clínica general al menos una vez al día, preferentemente a la misma hora y teniendo en cuenta el período más agudo de los efectos previstos tras la administración. Se registra el estado clínico de los animales. Se examinan todos los animales al menos dos veces al día, por lo general a primera y a última hora, para detectar signos de morbilidad y mortalidad.

Todos los animales deben someterse al menos a una observación clínica exhaustiva antes de la primera exposición (para poder realizar comparaciones en un mismo sujeto) y, después, a una por semana. Dichas observaciones han de efectuarse fuera de la jaula de alojamiento, de preferencia en un ambiente normal y siempre a la misma hora. Las observaciones se registran cuidadosamente, preferentemente mediante sistemas de puntuación definidos de forma explícita por el laboratorio de ensayo. Debe procurarse que las variaciones en las condiciones de observación sean mínimas. Los signos anotados deben incluir, sin ánimo de exhaustividad, los cambios de la piel, pelo, ojos, mucosas, presencia de secreciones y excreciones y actividad neurovegetativa (lagrimeo, piloerección, tamaño de la pupila, respiración anómala, etc.). Deben registrarse también los cambios en la marcha, postura y respuesta a la manipulación, así como la presencia de movimientos clónicos o tónicos, o estereotipados (por ejemplo, realización excesiva de movimientos de limpieza o recorridos circulares repetitivos) o comportamientos anómalos (automutilación, marcha hacia atrás, etc.) (1).

Debe realizarse una exploración oftalmológica con un oftalmoscopio o equipo similar adecuado antes de administrar la sustancia de ensayo y al término del estudio, a ser posible en todos los animales, pero al menos en el lote con la dosis más alta y en el lote de control. Si se observan cambios oculares en esos animales, deben examinarse todos los demás.

Hacia el final del período de exposición, pero en ningún caso antes de la undécima semana, debe evaluarse la reactividad sensorial frente a estímulos de distintos tipos (1) (por ejemplo, auditivos, visuales y propioceptivos) (2) (3) (4), la fuerza de prensión (5) y la actividad motriz (6). La bibliografía respectiva recoge más información sobre los métodos que pueden seguirse, si bien es posible emplear procedimientos distintos de los ahí descritos.

Las observaciones funcionales hacia el final del estudio pueden omitirse si se dispone de datos sobre dichas observaciones realizadas en otros estudios y las observaciones clínicas diarias no ponen de manifiesto alteraciones funcionales.

De forma excepcional, también pueden omitirse las observaciones funcionales en los lotes que muestren signos de toxicidad de otro tipo tales que interfieran significativamente con los resultados de las pruebas funcionales.

1.5.2.1. *Peso corporal y consumo de alimentos y agua*

Al menos una vez por semana deben pesarse todos los animales, medirse el consumo de alimentos y, si la sustancia de ensayo se administra con el agua de bebida, también el consumo de agua. Éste último puede vigilarse, asimismo, en los estudios en que la sustancia de ensayo se administra con los alimentos o mediante sonda y la ingestión de agua pueda verse alterada.

1.5.2.2. *Hematología y bioquímica clínica*

Las muestras de sangre deben tomarse de un punto indicado y conservarse, si procede, en condiciones adecuadas. Al final del período de ensayo, las muestras se toman justo antes del sacrificio de los animales o como parte del método de sacrificio.

Deben practicarse los siguientes exámenes hematológicos al final del período de ensayo y con las muestras tomadas a lo largo del mismo: hematocrito, concentración de hemoglobina, recuento de eritrocitos, recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas y medida del tiempo o capacidad de coagulación sanguínea.

Deben hacerse determinaciones bioquímicas para investigar efectos tóxicos importantes en los tejidos, y especialmente en el riñón y el hígado, con muestras sanguíneas obtenidas de todos los animales justo antes de su sacrificio o como parte del método de sacrificio (aparte de los moribundos o sacrificados a lo largo del ensayo). Al igual que los exámenes hematológicos, los análisis de bioquímica clínica pueden realizarse en muestras tomadas en el transcurso del ensayo. Se recomienda que los animales estén en ayunas desde el día anterior a la toma de muestras ([1]). Los parámetros medidos en el plasma y el suero deben incluir las concentraciones de sodio, potasio, glucosa, colesterol total, urea, nitrógeno residual en sangre, creatinina, proteínas totales y albúmina, y al menos dos enzimas indicadoras de los efectos hepatocelulares (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa o sorbitol deshidrogenasa). La determinación de otras enzimas (de origen hepático o no) y de ácidos biliares puede proporcionar información útil en ciertas circunstancias.

Pueden realizarse, con carácter facultativo, las siguientes determinaciones en la última semana del estudio utilizando la recogida programada de orina: aspecto, volumen, osmolalidad o densidad, pH, proteínas, glucosa, sangre y células sanguíneas.

Además de ello, debe plantearse el estudio de los marcadores séricos de lesiones tisulares generales. Otras determinaciones que deben realizarse si se sabe o sospecha que las propiedades conocidas de la sustancia de ensayo pueden afectar a las funciones metabólicas correspondientes incluyen la concentración de calcio, fósforo, triglicéridos en ayunas, hormonas específicas, metahemoglobina y colinesterasa. Debe valorarse la necesidad de hacer éstos análisis con las sustancias de determinadas clases o bien según cada caso.

Por lo general, debe aplicarse un enfoque flexible, en función de las especies y los efectos observados o esperados con una sustancia determinada.

Si los datos disponibles sobre antecedentes no son adecuados, debe plantearse la determinación de variables hematológicas y bioquímicas clínicas antes de iniciar la administración de la sustancia; por lo general, se desaconseja obtener dichos datos antes del tratamiento (7).

1.5.2.3. *Autopsia macroscópica*

Debe practicarse una autopsia macroscópica completa y detallada a todos los animales empleados en el estudio, que incluya un examen detenido de la superficie corporal externa, todos los orificios y las cavidades craneana, torácica y abdominal con su contenido. El hígado, los riñones, cápsulas suprarrenales, testículos, epidídimos, útero, ovarios, timo, bazo, cerebro y corazón de todos los animales (aparte de los moribundos y/o sacrificados a lo largo del ensayo) han de limpiarse de los tejidos adherentes, según convenga, y pesarse lo antes posible tras la disección para evitar su desecación.

([1]) El ayuno desde la víspera es preferible para ciertas medidas en el suero y el plasma, sobre todo para la determinación de glucosa. La razón principal es que el aumento de la variabilidad que provocaría necesariamente la toma de alimentos podría enmascarar efectos más sutiles y dificultar la interpretación. Por otra parte, no obstante, el ayuno desde la víspera puede inferir con el metabolismo general de los animales y, especialmente en los estudios en que la sustancia de ensayo se administra enn los alimentos, puede alterar la exposición diaria a dicha sustancia. Si se opta por el ayuno desde la víspera, las determinaciones de bioquímica clínica deben realizarse después de las observaciones funcionales del estudio.

Los tejidos que se enumeran a continuación deben conservarse en el medio de fijación más adecuado teniendo en cuenta tanto el tipo de tejido como el examen histopatológico a que vayan a someterse: todas las lesiones macroscópicas, encéfalo (zonas representativas, con inclusión del cerebro, cerebelo y protuberancia), médula espinal (cervical, torácica media y lumbar), hipófisis, tiroides, paratiroides, timo, esófago, glándulas salivares, estómago, intestino delgado y grueso (incluidas las placas de Peyer), hígado, páncreas, riñones, cápsulas suprarrenales, bazo, corazón, tráquea y pulmones (conservados mediante inflado con fijador, seguido de inmersión), aorta, gónadas, útero, órganos sexuales secundarios, glándula mamaria de las hembras, próstata, vejiga urinaria, vesícula biliar (ratón), ganglios linfáticos (preferentemente un ganglio relacionado con la vía de administración y otro distante de la misma para tener en cuenta los efectos sistémicos), nervios periféricos (ciático o tibial), preferentemente muy próximos al músculo, una sección de la médula ósea (y/o médula ósea aspirada y recién montada), piel y ojos (si se han observado cambios durante los exámenes oftalmológicos). Las observaciones clínicas y de otro tipo pueden indicar la necesidad de examinar otros tejidos. También deben conservarse todos los posibles órganos diana, según las propiedades conocidas de la sustancia de ensayo.

1.5.2.4. *Examen histopatológico*

Es preciso practicar un examen histopatológico completo de los órganos y tejidos conservados de todos los animales del lote expuesto a la dosis más elevada y del lote de control. En caso de que se hayan observado cambios relacionados con el tratamiento en el lote con la dosis más elevada, estos exámenes se ampliarán a animales de todos los demás lotes tratados.

Deben examinarse todas las lesiones macroscópicas.

Si se utiliza un lote satélite, debe hacerse un examen histopatológico de los órganos y tejidos que presenten efectos en los grupos tratados.

2. **RESULTADOS E INFORME**

2.1. RESULTADOS

Deben proporcionarse datos de cada animal. Además, deben resumirse todos los datos en un cuadro que recoja, para cada lote de ensayo, el número de animales al inicio del ensayo, el número de animales hallados muertos durante el mismo o sacrificados por razones compasivas, el momento de la muerte o sacrificio, el número de animales que presenten signos de toxicidad, una descripción de dichos signos (con inclusión del momento de su aparición, duración y gravedad), el número de animales que presenten lesiones, el tipo de lesiones y el porcentaje de animales afectado por cada tipo de lesión.

Siempre que sea posible, deben evaluarse los resultados numéricos mediante un método estadístico adecuado y comúnmente aceptado. La elección de los métodos estadísticos y de los datos que vayan a analizarse debe efectuarse en la fase de diseño del estudio.

2.2. INFORME DEL ENSAYO

El informe del ensayo debe incluir la información siguiente:

2.2.1. **Sustancia de ensayo:**

— naturaleza física, pureza y propiedades fisicoquímicas,

— identificación química,

— vehículo (si procede): justificación de la elección del vehículo, si es distinto del agua.

2.2.2. **Especie sometida a ensayo:**

— especie y cepa empleada,

— número, edad y sexo de los animales,

— procedencia, condiciones de alojamiento, dieta, etc.,

— peso de cada animal al inicio del ensayo.

2.2.3. **Condiciones de ensayo:**

— justificación de la elección de las dosis,

— datos sobre la formulación de la sustancia de ensayo o su preparación con los alimentos, concentración obtenida, estabilidad y homogeneidad del preparado,

— datos de la administración de la sustancia de ensayo,

— dosis reales (mg/kg peso corporal/día) y factor de conversión de la concentración (ppm) de la sustancia de ensayo en los alimentos o en el agua de bebida a dosis reales, en su caso,

— datos de la calidad de los alimentos y el agua.

2.2.4. **Resultados:**

— peso corporal y cambios en el mismo,

— consumo de alimentos y de agua, en su caso,

— datos de reacciones tóxicas por sexo y dosis, incluidos los signos de toxicidad,

— naturaleza, gravedad y duración de las observaciones clínicas (reversibles o no),

— resultados del examen oftalmológico,

— evaluación de la actividad sensorial, fuerza de prensión y actividad motriz (si procede),

— pruebas hematológicas con los correspondientes valores de referencia,

— pruebas de bioquímica clínica con los correspondientes valores de referencia,

— peso corporal y peso de los órganos en el momento del sacrificio, y relación peso órgano/peso corporal,

— hallazgos de la autopsia,

— descripción pormenorizada de todas las observaciones histopatológicas,

— datos sobre la absorción, si los hay,

— tratamiento estadístico de los resultados, si procede.

Discusión de los resultados.

Conclusiones.

3. **BIBLIOGRAFÍA**

(1) IPCS (1986). Principles and Methods for the Assessment of Neurotoxicity Associated with Exposure to Chemicals. Environmental Health Criteria Document No. 60.

(2) Tupper, D.E., Wallace, R.B. (1980). Utility of the Neurologic Examination in Rats. Acta Neurobiol. Exp., 40, 999-1003.

(3) Gad, S.C. (1982). A Neuromuscular Screen for Use in Industrial Toxicology. J.Toxicol. Environ. Health, 9, 691-704.

(4) Moser, V.C., Mc Daniel, K.M., Phillips, P.M. (1991). Rat Strain and Stock Comparisons Using a Functional Observational Battery: Baseline Values and Effects of Amitraz. Toxicol. Appl. Pharmacol., 108, 267-283.

(5) Meyer O.A., Tilson H.A., Byrd W.C., Riley M.T. (1979). A Method for the Routine Assesment of Fore- and Hind- limb grip Strength of Rats and Mice. Neurobehav. Toxicol., 1, 233-236.

(6) Crofton K.M., Howard J.L., Moser V.C., Gill M.W., Reiter L.W., Tilson H.A., MacPhail R.C. (1991). Interlaboratory Comparison of Motor Activity Experiments: Implication for Neurotoxicological Assessments. Neurotoxicol. Teratol., 13, 599-609.

(7) Weingand K., Brown G., Hall R. *et al.* (1996). 'Harmonisation of Animal Clinic Pathology Testing in Toxicity and Safety Studies', Fundam. & Appl. Toxicol., 29, 198-201.

ANEXO 5E

B.27. ENSAYO DE TOXICIDAD ORAL SUBCRÓNICA

TOXICIDAD ORAL POR ADMINISTRACIÓN CONTINUADA (90 DÍAS) EN NO ROEDORES

1. MÉTODO

El presente método de ensayo de toxicidad oral subcrónica reproduce las directrices del documento OCDE TG 409 (1998).

1.1. INTRODUCCIÓN

Al determinar y evaluar las características tóxicas de una sustancia química, el estudio de la toxicidad oral subcrónica por administración continuada puede estar indicado cuando los ensayos de toxicidad aguda o por administración continuada durante 28 días hayan proporcionado información relativa a la toxicidad. El estudio de 90 días aporta información sobre los peligros que puede presentar para la salud una exposición continuada durante un período de crecimiento rápido hasta el principio de la edad adulta. La información obtenida se refiere a los efectos tóxicos principales, los órganos diana y la posibilidad de acumulación, y puede proporcionar una estimación de la dosis de exposición sin efectos adversos observados, que puede emplearse para seleccionar las dosis de los estudios de toxicidad crónica y establecer los criterios de inocuidad de la exposición humana.

El presente ensayo pone de manifiesto los efectos adversos, en animales no roedores, de la exposición a sustancias químicas y está indicado sólo en los casos siguientes:

— cuando los efectos observados en otros estudios indiquen la necesidad de aclarar y precisar algunos aspectos en una especie no roedora, o

— cuando los estudios toxicocinéticos indiquen que los animales de experimentación idóneos han de pertenecer a una especie determinada no roedora, o

— cuando haya otros motivos concretos para emplear una especie no roedora.

Véase también la introducción general de la Parte B.

1.2. DEFINICIONES

Dosis: cantidad de sustancia de ensayo administrada. Se expresa en peso (g, mg), en peso de sustancia de ensayo por unidad de peso del animal (por ejemplo, mg/kg) o en concentración constante en la dieta (ppm).

Posología: término general, que abarca la dosis administrada, su frecuencia y duración.

NOAEL: sigla inglesa referente a la dosis de exposición sin efectos adversos observados, es decir, la dosis más alta a la que no se observa ningún efecto adverso debido al tratamiento.

1.3. PRINCIPIO DEL MÉTODO DE ENSAYO

Se administra diariamente la sustancia de ensayo por vía oral en dosis graduadas a distintos lotes de animales de experimentación, a razón de una dosis por lote durante 90 días. A lo largo del período de administración, se observa atentamente a los animales por si aparecen signos de toxicidad. Se practica la autopsia a los animales que mueran o sean sacrificados durante el ensayo, así como a los que sobrevivan al final del mismo.

1.4. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1.4.1. **Selección de la especie animal**

Suele emplearse el perro, preferiblemente de una raza definida. Con frecuencia se utiliza el sabueso. También pueden emplearse otras especies como el cerdo o el cerdo enano. No se recomiendan los primates; su uso ha de justificarse. Deben emplearse animales jóvenes y sanos y, en el caso del perro, la administración de sustancia de ensayo debe comenzar preferiblemente a la edad de 4-6 meses, pero nunca después de los 9 meses. Si el ensayo se realiza como fase previa de un estudio de toxicidad crónica a largo plazo, deben utilizarse en ambos estudios animales de la misma especie y raza.

1.4.2. **Preparación de los animales**

Deben emplearse animales jóvenes y sanos, que se hayan mantenido en las condiciones de laboratorio para su aclimatación y que no hayan sido sometidos a experimentos previos. La duración de la aclimatación dependerá de la especie de ensayo seleccionada y de su procedencia: se recomienda un mínimo de 5 días para los perros y los cerdos criados con ese propósito en un animalario del laboratorio, y de dos semanas si proceden de una fuente exterior. Se caracteriza la especie, cepa, procedencia, sexo, peso y/o edad de los animales de experimentación. Éstos se reparten al azar entre los lotes tratados y los de control. Las jaulas se ponen de forma que se reduzcan al mínimo los posibles efectos debidos al enjaulamiento. Se asigna a cada animal un número de identificación distinto.

1.4.3. **Preparación de las dosis**

La sustancia de ensayo se administra con el alimento o el agua de bebida, por sonda o en cápsulas. El método de administración oral depende del objetivo del estudio y de las propiedades fisicoquímicas de la sustancia.

En caso necesario, la sustancia de ensayo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Se recomienda considerar en primer lugar, siempre que sea posible, el uso de una solución o suspensión acuosa, después el uso de una solución o emulsión oleosa (por ejemplo, en aceite de maíz) y, por último, la posible disolución en otros vehículos. Si se emplean vehículos distintos del agua, deben conocerse sus características toxicológicas. Debe determinarse la estabilidad de la sustancia de ensayo en las condiciones de administración.

1.5. PROCEDIMIENTO

1.5.1. **Número y sexo de los animales**

Deben utilizarse por lo menos 8 animales (4 hembras y 4 machos) para cada dosis. Si se van a sacrificar animales durante el experimento, habrá que añadir el número de animales que se haya previsto sacrificar antes de acabar el estudio. El número de animales vivos al término del estudio debe permitir una evaluación significativa de los efectos tóxicos. Sobre la base de los conocimientos previos relativos a la sustancia química u otra sustancia muy próxima, puede tratarse un lote satélite de 8 animales (4 de cada sexo) en el control y con la dosis más elevada para observar la reversibilidad o persistencia de efectos tóxicos una vez finalizado el tratamiento. La duración del período de observación posterior al tratamiento ha de establecerse adecuadamente en función de los efectos observados.

1.5.2. **Posología**

Se emplean al menos tres dosis de ensayo y un lote de control, salvo si se lleva a cabo un ensayo límite (véase el punto 1.5.3). Para establecer las dosis pueden emplearse los resultados de los estudios de administración continuada o de determinación de dosis y debe tomarse en consideración toda la información toxicológica y toxicocinética disponible sobre la sustancia de ensayo o productos afines. A menos que las características fisicoquímicas o los efectos biológicos de la sustancia de ensayo impongan restricciones, la dosis superior debe seleccionarse con el propósito de inducir efectos tóxicos, pero sin llegar a provocar la muerte ni un sufrimiento intenso. Se selecciona una serie de dosis decrecientes para poner de manifiesto las respuestas en función de la dosis. La dosis mínima será la dosis sin efectos adversos observados (NOAEL). Los intervalos del doble al cuádruple suelen ser óptimos para establecer las dosis decrecientes y a menudo es preferible añadir un cuarto lote de ensayo en lugar de utilizar intervalos muy amplios (por ejemplo, con un factor superior a 6-10) entre dosis.

El lote de control no recibe la sustancia de ensayo, pero sí recibe el vehículo en caso de que éste se utilice para la sustancia. A excepción de la administración de la sustancia de ensayo, los animales del lote de control deben tratarse de la misma manera que los de los lotes de ensayo. Si se emplea un vehículo, el lote de control ha de recibir el mayor volumen utilizado. Si la sustancia de ensayo se administra con los alimentos y provoca una disminución de la ingesta, puede ser útil utilizar un lote de control alimentado en paralelo para saber si la disminución se debe a las características organolépticas o a alteraciones toxicológicas del modelo de ensayo.

Debe prestarse atención a las siguientes características del vehículo u otros aditivos, según proceda: efectos sobre la absorción, distribución, metabolismo o retención de la sustancia de ensayo, efectos sobre las propiedades químicas de la sustancia de ensayo que puedan modificar su toxicidad y efectos sobre el consumo de alimentos y agua o sobre el estado nutricional de los animales.

1.5.3. **Ensayo límite**

Si en un ensayo con una sola dosis equivalente, al menos, a 1 000 mg/kg peso corporal/día y siguiendo el procedimiento descrito en el presente estudio, no se produce ningún efecto adverso observable y si, a la luz de los datos de sustancias estructuralmente afines, no cabe esperar efectos tóxicos, puede considerarse innecesario realizar un estudio completo con tres dosis. El ensayo límite es válido excepto cuando la exposición humana indique la necesidad de utilizar una dosis superior.

1.5.4. **Administración de las dosis**

Las dosis de ensayo se administran diariamente a los animales durante 90 días. Cualquier otra posología, por ejemplo, de cinco días por semana, debe justificarse. Si la sustancia de ensayo se administra por sonda, debe hacerse en una sola dosis y con una sonda gástrica o una cánula de intubación adecuada. El volumen máximo de líquido que puede administrarse de una sola vez depende del tamaño del animal. Por lo general, el volumen ha de ser el mínimo posible. Excepto en el caso de sustancias irritantes o corrosivas que provoquen normalmente efectos exacerbados a concentraciones superiores, la variabilidad del volumen de ensayo debe reducirse al mínimo ajustando la concentración para que el volumen sea constante en todas las dosis.

En el caso de sustancias administradas con los alimentos o el agua de bebida, es importante cerciorarse de que las cantidades de sustancia de ensayo administradas no interfieren con la nutrición normal ni el equilibrio hídrico. Cuando la sustancia de ensayo se administre con los alimentos, puede utilizarse una concentración constante en la dieta (ppm) o bien una dosis constante en términos de peso corporal de los animales, pero debe indicarse qué método se ha elegido. Si la sustancia se administra por sonda o en cápsulas, la dosis debe darse todos los días a la misma hora y ajustarse según sea necesario para mantener una dosis constante en términos de peso corporal del animal. Si se realiza un estudio de 90 días como fase previa de un estudio de toxicidad crónica a largo plazo, debe emplearse la misma dieta en ambos.

1.5.5. **Observaciones**

El período de observación debe durar al menos 90 días. Deben mantenerse animales en un lote satélite para las observaciones de seguimiento durante un período adecuado y sin tratamiento, a fin de detectar la persistencia o la desaparición de los efectos tóxicos.

Debe hacerse una observación clínica general al menos una vez al día, preferentemente a la misma hora y teniendo en cuenta el período más agudo de los efectos previstos tras la administración. Se registra el estado clínico de los animales. Se examinan todos los animales al menos dos veces al día, por lo general a primera y a última hora, para detectar signos de morbilidad y mortalidad.

Todos los animales deben someterse al menos a una observación clínica exhaustiva antes de la primera exposición (para poder realizar comparaciones en un mismo sujeto) y, después, a una por semana. Dichas observaciones han de efectuarse, si es posible, fuera de la jaula de alojamiento en un ambiente normal y de preferencia siempre a la misma hora. Debe procurarse que las variaciones en las condiciones de observación sean mínimas. Los signos de toxicidad han de anotarse cuidadosamente, así como el momento de aparición, la gravedad y la duración. Las observaciones deben incluir, sin ánimo de exhaustividad, los cambios de la piel, pelo, ojos, mucosas, presencia de secreciones y excreciones y actividad neurovegetativa (lagrimeo, piloerección, tamaño de la pupila, respiración anómala, etc.). Deben registrarse también los cambios en la marcha, postura y respuesta a la manipulación, así como la presencia de movimientos clónicos o tónicos, o estereotipados (por ejemplo, realización excesiva de movimientos de limpieza o recorridos circulares repetitivos) o comportamientos anómalos.

Debe realizarse una exploración oftalmológica con un oftalmoscopio o equipo similar adecuado antes de administrar la sustancia de ensayo y al término del estudio, a ser posible, de todos los animales, pero al menos en el lote con la dosis más alta y en el lote de control. Si se observan en esos animales cambios oculares relacionados con el tratamiento, deben examinarse todos los demás.

1.5.5.1. *Peso corporal y consumo de alimentos y agua*

Al menos una vez por semana deben pesarse todos los animales, medirse el consumo de alimentos y, si la sustancia de ensayo se administra con el agua de bebida, también el consumo de agua. Éste último puede vigilarse, asimismo, en los estudios en que la sustancia de ensayo se administra con los alimentos o mediante sonda y la ingestión de agua pueda verse alterada.

1.5.5.2. *Hematología y bioquímica clínica*

Las muestras de sangre deben tomarse de un punto indicado y conservarse, si procede, en condiciones adecuadas. Al final del período de ensayo, las muestras se toman justo antes del sacrificio de los animales o como parte del método de sacrificio.

Al principio del ensayo y, a continuación, bien una vez al mes bien a la mitad del período de ensayo, así como al término del mismo, debe practicarse un examen hematológico que incluya hematocrito, concentración de hemoglobina, recuento de eritrocitos, recuento de leucocitos y fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas y medida de la capacidad de coagulación como el tiempo de coagulación, de protrombina o de tromboplastina.

Deben hacerse determinaciones bioquímicas para investigar efectos tóxicos importantes en los tejidos, y especialmente en el riñón y el hígado, con muestras sanguíneas obtenidas de todos los animales al principio del ensayo y, a continuación, bien una vez al mes bien a la mitad del período de ensayo, así como al término del mismo. Debe estudiarse el equilibrio electrolítico, el metabolismo glucídico y las funciones hepática y renal. La elección de determinados análisis dependerá de las observaciones sobre el modo de actuación de la sustancia de ensayo. Los animales deben estar en ayunas antes de las tomas de sangre, durante un período adecuado según la especie. Se propone determinar el calcio, fósforo, cloro, sodio, potasio, glucosa en ayunas, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, ornitina descarboxilasa, gamma-glutamil transpeptidasa, nitrógeno residual, albúmina, creatinina en sangre, bilirrubina total y proteínas séricas totales.

Deben practicarse análisis de orina, como mínimo, al inicio, a la mitad y al final del ensayo, utilizando la recogida programada, con el fin de estudiar los parámetros siguientes: aspecto, volumen, osmolalidad o densidad, pH, proteínas, glucosa, sangre y células sanguíneas. Si es necesario, pueden analizarse otros parámetros adicionales para profundizar el estudio de los efectos observados.

Además de ello, debe plantearse el estudio de los marcadores de lesiones tisulares generales. Para realizar una evaluación toxicológica adecuada pueden ser necesarias otras determinaciones como el análisis de los lípidos, hormonas, equilibrio ácido-básico, metahemoglobina e inhibición de la colinesterasa. Si es preciso, pueden realizarse análisis de bioquímica clínica adicionales para profundizar el estudio de los efectos observados. Debe valorarse la necesidad de hacer éstos análisis con las sustancias de determinadas clases o bien según cada caso.

Por lo general, debe aplicarse un enfoque flexible, en función de las especies y los efectos observados o esperados con una sustancia determinada.

1.5.5.3. *Autopsia macroscópica*

Debe practicarse una autopsia macroscópica completa y detallada a todos los animales empleados en el estudio, que incluya un examen detenido de la superficie corporal externa, todos los orificios y las cavidades craneana, torácica y abdominal con su contenido. El hígado y la vesícula biliar, los riñones, cápsulas suprarrenales, testículos, epidídimos, ovarios, útero, glándulas tiroides y paratiroides, timo, bazo, cerebro y corazón de todos los animales (aparte de los moribundos y/o sacrificados a lo largo del ensayo) han de limpiarse de los tejidos adherentes, según convenga, y pesarse lo antes posible tras la disección para evitar su desecación.

Los tejidos que se enumeran a continuación deben conservarse en el medio de fijación más adecuado teniendo en cuenta tanto el tipo de tejido como el examen histopatológico a que vayan a someterse: todas las lesiones macroscópicas, encéfalo (zonas representativas, con inclusión del cerebro, cerebelo y protuberancia), médula espinal (cervical, torácica media y lumbar), hipófisis, ojos, tiroides, paratiroides, timo, esófago, glándulas salivares, estómago, intestino delgado y grueso (incluidas las placas de Peyer), hígado, vesícula biliar, páncreas, riñones, cápsulas suprarrenales, bazo, corazón, tráquea y pulmones, aorta, gónadas, útero, órganos sexuales secundarios, glándula mamaria de las hembras, próstata, vejiga urinaria, ganglios linfáticos (de preferencia un ganglio relacionado con la vía de administración y otro distante de la misma para

tener en cuenta los efectos sistémicos), nervios periféricos (ciático o tibial), preferentemente muy próximos al músculo, una sección de la médula ósea (y/o médula ósea aspirada y recién montada) y piel. Las observaciones clínicas y de otro tipo pueden indicar la necesidad de examinar otros tejidos. También deben conservarse todos los posibles órganos diana, según las propiedades conocidas de la sustancia de ensayo.

1.5.5.4. *Examen histopatológico*

Es preciso practicar un examen histopatológico completo de los órganos y tejidos conservados, al menos, de todos los animales del lote expuesto a la dosis más elevada y del lote de control. En caso de que se hayan observado cambios relacionados con el tratamiento en el lote con la dosis más elevada, este examen se ampliará a animales de todos los demás lotes tratados.

Deben examinarse todas las lesiones macroscópicas.

Si se utiliza un lote satélite, debe hacerse un examen histopatológico de los órganos y tejidos que presenten efectos en los grupos tratados.

2. RESULTADOS E INFORME

2.1. RESULTADOS

Deben proporcionarse datos de cada animal. Además, deben resumirse todos los datos en un cuadro que recoja, para cada lote de ensayo, el número de animales al inicio del ensayo, el número de animales hallados muertos durante el mismo o sacrificados por razones compasivas, el momento de la muerte o sacrificio, el número de animales que presenten signos de toxicidad, una descripción de dichos signos (con inclusión del momento de su aparición, duración y gravedad), el número de animales que presenten lesiones, el tipo de lesiones y el porcentaje de animales afectado por cada tipo de lesión.

Siempre que sea posible, deben evaluarse los resultados numéricos mediante un método estadístico adecuado y comúnmente aceptado. La elección de los métodos estadísticos y de los datos que vayan a analizarse debe efectuarse en la fase de diseño del estudio.

2.2. INFORME DEL ENSAYO

El informe del ensayo debe incluir la información siguiente:

2.2.1. **Sustancia de ensayo:**

— naturaleza física, pureza y propiedades fisicoquímicas,

— identificación química,

— vehículo (si procede): justificación de la elección del vehículo, si es distinto del agua.

2.2.2. **Especie sometida a ensayo:**

— especie y cepa empleada,

— número, edad y sexo de los animales,

— procedencia, condiciones de alojamiento, dieta, etc.,

— peso de cada animal al inicio del ensayo.

2.2.3. **Condiciones de ensayo:**

— justificación de la elección de las dosis,

— datos sobre la formulación de la sustancia de ensayo o su preparación con los alimentos, concentración obtenida, estabilidad y homogeneidad del preparado,

— datos de la administración de la sustancia de ensayo,

— dosis reales (mg/kg peso corporal/día) y factor de conversión de la concentración (ppm) de la sustancia de ensayo en los alimentos o en el agua de bebida a dosis reales, en su caso,

— datos de la calidad de los alimentos y el agua.

2.2.4. **Resultados:**

— peso corporal y cambios en el mismo,

— consumo de alimentos y de agua, en su caso,

— datos de reacciones tóxicas por sexo y dosis, incluidos los signos de toxicidad,

— naturaleza, gravedad y duración de las observaciones clínicas (reversibles o no),

— examen oftalmológico,

— pruebas hematológicas con los correspondientes valores de referencia,

— pruebas de bioquímica clínica con los correspondientes valores de referencia,

— peso corporal y peso de los órganos en el momento del sacrificio, y relación peso órgano/peso corporal,

— hallazgos de la autopsia,

— descripción pormenorizada de todas las observaciones histopatológicas,

— datos sobre la absorción, si los hay,

— tratamiento estadístico de los resultados, si procede.

Discusión de los resultados.

Conclusiones.

ANEXO 5F

C.14. ENSAYO DE CRECIMIENTO EN PECES JUVENILES

1. MÉTODO

El presente método de ensayo de toxicidad para el crecimiento reproduce las directrices del documento OCDE TG 215 (2000).

1.1. INTRODUCCIÓN

El presente ensayo tiene por objeto determinar los efectos de la exposición prolongada a sustancias químicas sobre el crecimiento de peces juveniles y se funda en un método elaborado y sometido a un estudio interlaboratorios (1) (3) en la Unión Europea para valorar los efectos de las sustancias químicas en el crecimiento de juveniles de trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*) en condiciones dinámicas. Pueden emplearse otras especies de peces bien estudiadas. Por ejemplo, se dispone de una cierta experiencia en ensayos de crecimiento con el pez cebra (*Danio rerio*) (2) (4) (5) y el medaka (*Oryzias latipes*) (6) (7) (8).

Véase también la parte C de la introducción general.

1.2. DEFINICIONES

Concentración mínima con efecto observado (LOEC): concentración más baja de sustancia de ensayo con la que se observa un efecto significativo (para $p < 0,05$) en comparación con el control. Además, todas las concentraciones de ensayo superiores a la LOEC han de provocar un efecto nocivo superior o igual al que se observa con dicha concentración.

Concentración (máxima) sin efecto observado (NOEC): concentración de ensayo inmediatamente inferior a la LOEC.

EC_x: en el presente método de ensayo, concentración de sustancia de ensayo que produce una variación del *x* % en la tasa de crecimiento de los peces respecto a los controles.

Tasa de carga: peso húmedo de peces por unidad de volumen de agua.

Densidad de población: número de peces por unidad de volumen de agua.

Tasa de crecimiento específico de cada pez: tasa de crecimiento de un pez respecto a su peso inicial.

Tasa de crecimiento específico medio por recipiente: tasa de crecimiento medio de la población de un recipiente a una concentración determinada.

Tasa de crecimiento pseudoespecífico: tasa de crecimiento individual respecto al peso inicial medio de la población del recipiente.

1.3. PRINCIPIO DEL MÉTODO DE ENSAYO

Después de haberlos pesado, se colocan peces juveniles en fase de crecimiento exponencial en recipientes de ensayo y se exponen a una gama de concentraciones subletales de la sustancia de ensayo disuelta en agua, preferiblemente en condiciones dinámicas (flujo continuo) o, de no ser posible, en condiciones semiestáticas adecuadas (renovación discontinua). La duración del ensayo es de 28 días. Se proporciona alimento a los peces todos los días. La ración alimentaria se determina en función del peso inicial de los peces y puede volverse a calcular transcurridos 14 días. Al final del ensayo, se vuelven a pesar los peces. Se analizan los efectos sobre la tasa de crecimiento mediante un modelo de regresión con el fin de estimar la concentración que produciría una variación del *x* % de dicha tasa, es decir, EC_x (EC_{10}, EC_{20} o EC_{30}, por ejemplo). También pueden compararse los datos con los valores de los controles para determinar la concentración mínima con efecto observado (LOEC) y, de ahí, la concentración (máxima) sin efecto observado (NOEC).

1.4. INFORMACIÓN RELATIVA A LA SUSTANCIA DE ENSAYO

Debe disponerse de los resultados de un ensayo de toxicidad aguda (véase el método C.1) efectuado preferiblemente con la especie objeto del presente ensayo y conocerse la solubilidad en el agua y la presión de vapor de la sustancia de ensayo. Para calcular la cantidad de sustancia en las soluciones de ensayo debe aplicarse un método analítico fiable, cuyo límite de detección y precisión sean conocidos y figuren en el informe.

La información útil para establecer las condiciones de ensayo incluye la fórmula estructural de la sustancia de ensayo, su pureza, estabilidad en el agua y a la luz, pK_a, P_{ow} y los resultados de un ensayo de biodegradabilidad fácil (véase el método C.4).

1.5. VALIDEZ DEL ENSAYO

Para que el ensayo sea válido deben darse las condiciones siguientes:

— la mortalidad en los controles no ha de superar el 10 % al final del ensayo,

— el peso medio de los peces de los controles debe haber aumentado lo suficiente para poder detectar la variación mínima de la tasa de crecimiento que se considere significativa. Un ensayo interlaboratorios (3) ha puesto de manifiesto que, en el caso de la trucha arco iris, al cabo de 28 días el peso medio de los peces de los controles ha de haberse incrementado al menos en la mitad (50 %) de su peso medio inicial. Por ejemplo, si el peso inicial es de 1 g/pez (= 100 %), el peso final tras 28 días ha de ser ≥ 1,5 g/pez (≥ 150 %),

— la concentración de oxígeno disuelto ha de ser, al menos, del 60 % del valor de saturación en el aire a lo largo de todo el ensayo,

— en ningún momento del ensayo la temperatura del agua debe variar en más de ± 1 °C entre los recipientes de ensayo y debe mantenerse en un intervalo de 2 °C dentro de las gamas establecidas para la especie sometida a ensayo (apéndice 1).

1.6. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1.6.1. **Equipo**

Se empleará el equipo común de laboratorio y, en particular:

a) medidores de oxígeno y de pH;

b) equipo para determinar la dureza y alcalinidad del agua;

c) dispositivo adecuado de regulación de la temperatura, preferiblemente continua;

d) recipientes de material químicamente inerte y de capacidad adecuada a la carga y la densidad de población recomendadas (véase el punto 1.8.5 y el apéndice 1);

e) balanza suficientemente precisa (precisión de ± 0,5 %).

1.6.2. **Agua**

Puede utilizarse para el ensayo toda agua en la que la especie sometida a ensayo muestre una tasa de crecimiento y supervivencia a largo plazo adecuadas. La calidad ha de ser constante a todo lo largo del ensayo. El pH debe hallarse entre 6,5 y 8,5, si bien a lo largo de un mismo ensayo debe permanecer en un intervalo de ± 0,5 pH unidades. Se recomienda una dureza superior a 140 mg/l ($CaCO_3$). Deben tomarse periódicamente muestras para análisis con el fin de cerciorarse de que el agua de dilución no interfiere en los resultados del ensayo (por ejemplo, por complejación de la sustancia de ensayo). Cuando se sepa que un agua de dilución es de calidad relativamente constante, conviene proceder, por ejemplo, cada tres meses, a la determinación de los metales pesados (por ejemplo, Cu, Pb, Zn, Hg, Cd y Ni), aniones y cationes principales (por ejemplo, Ca, Mg, Na, K, Cl y SO_4), plaguicidas (por ejemplo, organofosforados totales y organoclorados totales), carbono orgánico total y sólidos en suspensión. Si se demuestra que la calidad del agua es constante al menos durante un año, los análisis pueden ser menos frecuentes y espaciarse más (por ejemplo, cada seis meses). En el apéndice 2 se recogen algunas características químicas de un agua de dilución aceptable.

1.6.3. **Soluciones de ensayo**

Las soluciones de ensayo a las concentraciones elegidas se preparan por dilución de la solución madre.

La solución madre se prepara preferiblemente por simple mezcla o agitación mecánica de la sustancia de ensayo en el agua de dilución (por ejemplo, mediante un agitador o ultrasonidos). Pueden emplearse columnas de saturación (columnas de solubilidad) para lograr la concentración adecuada de solución madre.

En algunos casos puede ser necesario usar disolventes o dispersantes (agentes de disolución) para obtener una solución madre a la concentración deseada. Puede entonces utilizarse como disolvente acetona, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o trietilenglicol, y como dispersante Cremophor RH40, Tween 80,

metilcelulosa al 0,01 % o HCO-40. Deben tomarse precauciones si se emplean agentes fácilmente biodegradables (como la acetona) y/o muy volátiles, pues éstos pueden dar lugar a una proliferación bacteriana en los ensayos dinámicos. Si se emplea un agente de disolución, no debe actuar de forma significativa sobre el crecimiento de los peces ni producir efectos nocivos visibles en los juveniles, lo cual ha de demostrarse en un lote de control que sólo contenga disolvente.

Para los ensayos dinámicos se requiere un sistema que aporte y diluya continuamente la solución madre de la sustancia de ensayo (por ejemplo, bomba dosificadora, diluyente proporcional o sistema saturador) para distribuir una serie de concentraciones en los recipientes de ensayo. Los regímenes de flujo de las soluciones madre y del agua de dilución deben supervisarse con regularidad, preferiblemente todos los días, y no debería variar en más del 10 % a lo largo del ensayo. Con arreglo a un ensayo interlaboratorios (3), en el caso de la trucha arco iris se considera adecuado un régimen de renovación del agua durante el ensayo equivalente a 6 l/g de pez/día (véase el punto 1.8.2.2).

En el caso de los ensayos semiestáticos, la frecuencia de renovación del medio dependerá de la estabilidad de la sustancia de ensayo, si bien se recomienda renovarlo todos los días. Si los ensayos preliminares de estabilidad (véase el punto 1.4) ponen de manifiesto que la concentración de la sustancia de ensayo no es estable (es decir, queda fuera del intervalo del 80 al 120 % de la concentración nominal o cae por debajo del 80 % de la concentración medida al inicio) entre dos renovaciones, debe plantearse la realización de un ensayo dinámico.

1.6.4. **Selección de la especie**

Se recomienda realizar el ensayo con la trucha arco iris (*Oncorhynchus mykiss*), pues es la especie que más se ha empleado en el ensayo interlaboratorios (1) (3). También es posible emplear otras especies bien estudiadas, aunque entonces podría ser necesario adaptar el procedimiento para que las condiciones de ensayo sean adecuadas. Por ejemplo, se dispone asimismo de experiencia con el pez cebra (*Danio rerio*) (4) (5) y el medaka (*Oryzias latipes*) (6) (7) (8). En tal caso, deben justificarse la elección de la especie y el método experimental.

1.6.5. **Preparación de los peces**

Se seleccionan los peces de ensayo de una misma población, y preferentemente de un mismo desove, que se haya mantenido al menos dos semanas antes del ensayo en condiciones de calidad del agua e iluminación similares a las del ensayo. Debe proporcionárseles una ración alimentaria diaria del 2 % de su peso corporal como mínimo y preferiblemente del 4 % mientras duren la preparación y el ensayo.

Transcurridas 48 horas en esas condiciones, se registra la mortalidad y se aplican los criterios siguientes:

— si la mortalidad es superior al 10 % de la población en siete días, se rechaza todo el lote,

— si la mortalidad se halla entre el 5 y el 10 % de la población, se prolonga otros siete días el período de aclimatación; si durante este segundo período la mortalidad supera el 5 %, se rechaza todo el lote,

— si la mortalidad es inferior al 5 % de la población en siete días, se acepta el lote.

Los peces no deben recibir tratamiento terapéutico alguno durante el ensayo ni en las dos semanas anteriores al mismo.

1.7. DISEÑO DEL ENSAYO

Se entenderá por «diseño del ensayo» la selección del número de concentraciones de ensayo y el intervalo entre las mismas, el número de recipientes por concentración y el número de peces por recipiente. Lo más idóneo es diseñar el ensayo con arreglo a:

a) el objetivo del estudio;

b) el método de análisis estadístico que vaya a emplearse;

c) la disponibilidad y el coste de los recursos experimentales.

En la medida de lo posible, el enunciado del objetivo debe especificar la potencia estadística necesaria para detectar una diferencia determinada (por ejemplo, de tasa de crecimiento) o la precisión con la que ha de proporcionarse la EC_x (por ejemplo, x = 10, 20 o 30 y preferiblemente no por debajo de 10) para poder hacer una estimación. Sin ello no puede darse una indicación precisa de la escala del estudio.

Es importante ser consciente de que un diseño idóneo (que saca mayor partido de los recursos) para un método de análisis estadístico no lo es necesariamente para otro. Así pues, el diseño recomendado para la estimación de una LOEC/NOEC no será el mismo que se recomiende para un análisis por regresión.

En la mayoría de los casos, es preferible el análisis de regresión al análisis de la varianza, por los motivos que exponen Stephan y Rogers (9). Sin embargo, si no se encuentra un modelo de regresión adecuado ($r^2 < 0,9$), debe recurrirse a la NOEC/LOEC.

1.7.1. **Diseño para el análisis por regresión**

Los aspectos importantes para el diseño de un ensayo que vaya a analizarse por regresión son los siguientes:

a) las concentraciones empleadas deben incluir la concentración con efecto ($EC_{10,20,30}$, etc.) y la gama de concentraciones en la ave la substancia de ensayo produzca un efecto interesante. La precisión con la que puede estimarse la concentración con efecto será mayor si dicha concentración se halla en el medio de la gama de concentraciones empleada en el ensayo. Para seleccionar las concentraciones de ensayo adecuadas puede resultar útil un ensayo previo de determinación de gama;

b) para que la modelización estadística sea satisfactoria, el ensayo debe incluir al menos un recipiente de control y otros cinco recipientes con distintas concentraciones. En su caso, si se emplea un agente de disolución, debe realizarse, además de las series tratadas con la sustancia de ensayo, un control con agente de disolución a la concentración de ensayo más elevada (véanse los puntos 1.8.3 y 1.8.4);

c) puede emplearse una serie geométrica o logarítmica apropiada (10) (véase el apéndice 3). Es preferible un espaciamiento logarítmico entre las concentraciones de ensayo;

d) si se dispone de más de seis recipientes, los que sobrepasen dicha cantidad se emplearán como recipientes en paralelo o se distribuirán en la gama de concentraciones para reducir el espaciamiento entre éstas. Ambas opciones son igualmente válidas.

1.7.2. **Diseño para la estimación de la NOEC/LOEC mediante análisis de la varianza (ANOVA)**

Conviene disponer de varios recipientes en paralelo para cada concentración y realizar el análisis estadístico por recipiente (11). Sin recipientes en paralelo no puede tenerse en cuenta la variabilidad entre recipientes además de la que existe entre los peces. No obstante, la experiencia ha puesto de manifiesto (12) que en el caso estudiado la variabilidad entre recipientes era muy escasa en relación con la variabilidad dentro de un mismo recipiente (es decir, entre los peces). Así pues, una opción relativamente aceptable consiste en efectuar el análisis estadístico a escala individual con cada pez.

Normalmente se emplea una serie geométrica de al menos cinco concentraciones de sustancia de ensayo, espaciadas por un factor que no supere 3,2.

Por lo general, si se realizan ensayos con recipientes en paralelo, el número de recipientes de control en paralelo y, por tanto, el número de peces ha de ser el doble del empleado con cada concentración de ensayo, que debe ser constante (13) (14) (15). De no usarse recipientes en paralelo, el número de peces del grupo de control ha de ser igual al empleado en cada concentración de ensayo.

Si el análisis de la varianza (ANOVA) se realiza en los recipientes y no a nivel individual [lo cual requeriría marcar todos los peces o utilizar las tasas de crecimiento pseudoespecífico (véase el punto 2.1.2)], se necesita una cantidad suficiente de recipientes en paralelo para poder determinar la desviación estándar de los recipientes con la misma concentración, lo cual significa que el error del análisis de la varianza tendrá al menos 5 grados de libertad (11). Si sólo se emplean recipientes en paralelo para los controles, se corre el riesgo de que la variabilidad del error esté sesgada, pues podría aumentar con el valor medio de la tasa de crecimiento en cuestión. Dado que es probable que la tasa de crecimiento disminuya cuando aumente la concentración, se tendería a sobrestimar la variabilidad.

1.8. PROCEDIMIENTO

1.8.1. **Selección y pesaje de los peces**

Es importante que el peso de los peces varíe lo menos posible al inicio del ensayo. En el apéndice I figuran las gamas de peso apropiadas en cada una de las especies recomendadas para el ensayo. Conviene que, al principio del ensayo, la gama de pesos de todo el lote de peces utilizados se mantenga en un intervalo de ± 10 % de

la media aritmética y, en cualquier caso, no supere el 25 %. Se recomienda pesar una submuestra de peces antes del ensayo para calcular el peso medio.

No se proporciona alimento alguno a los peces durante las 24 horas anteriores al inicio del ensayo. A continuación, se toman los peces al azar. Se emplea un anestésico general [por ejemplo, una solución acuosa de 100 mg/l de metanosulfonato de tricaína (MS 222) neutralizada mediante adición de dos partes de bicarbonato sódico por parte de MS 222] para pesar cada sujeto en húmedo (secado con material absorbente) con la precisión indicada en el apéndice 1. Se apartan los peces cuyo peso se halla en el intervalo deseado y se reparten al azar entre los recipientes de ensayo. Se registra el peso húmedo total de los peces de cada recipiente. Tanto el uso de anestésico como la manipulación (incluido el secado y pesaje) pueden afectar y herir a los peces juveniles, sobre todo si se trata de especies de pequeño tamaño. Por ello, deben manipularse los animales objeto del ensayo con la mayor precaución para evitar cualquier agresión.

Se vuelven a pesar los peces el 28º día de ensayo (véase el punto 1.8.6). No obstante, si se considera necesario ajustar la ración alimentaria, pueden pesarse los peces el 14º día de ensayo (véase el punto 1.8.2.3). Para valorar las variaciones de tamaño de los peces y, de ahí, ajustar la ración alimentaria, también puede emplearse otro método como el fotográfico.

1.8.2. **Condiciones de exposición**

1.8.2.1. *Duración*

La duración del ensayo es ≥ 28 días.

1.8.2.2. *Tasa de carga y densidad de población*

Es importante que la tasa de carga y la densidad sean apropiadas para la especie de ensayo empleada (véase el apéndice 1). La tensión que genera a los peces una densidad de población demasiado elevada produce una disminución de la tasa de crecimiento y posiblemente la enfermedad. Por el contrario, si la densidad es demasiado baja, puede dar lugar a un comportamiento territorial, lo cual también puede afectar al crecimiento. En cualquier caso, la tasa de carga debe ser suficientemente baja para poder mantener sin aireación una concentración mínima de oxígeno disuelto del 60 % del valor de saturación en el aire. Un ensayo interlaboratorios (3) ha puesto de manifiesto que, en el caso de la trucha arco iris, resulta aceptable una tasa de carga de 16 truchas de 3 a 5 g en un volumen de 40 l. Se recomienda una frecuencia de renovación del agua durante el ensayo de 6 l/g de pez/día.

1.8.2.3. *Alimentación*

Debe proporcionarse a los peces una dieta suficiente y adecuada (apéndice 1) para permitir una tasa de crecimiento aceptable, al tiempo que se evita la proliferación bacteriana y la turbidez del agua. En el caso de la trucha arco iris, esas condiciones deberían conseguirse con una ración diaria del 4 % de su peso corporal (3) (16) (17) (18). La ración diaria puede dividirse en dos partes iguales y administrarse en dos veces, con un mínimo de 5 horas de intervalo. La ración es función del peso inicial total de los peces de cada recipiente de ensayo. Si los peces se pesan otra vez el 14º día de ensayo, se vuelve a calcular la ración. La alimentación debe suprimirse durante las 24 horas anteriores al pesaje.

Todos los días debe limpiarse cuidadosamente por succión el fondo de los recipientes de ensayo para eliminar los alimentos que no se hayan consumido y la materia fecal.

1.8.2.4. *Iluminación y temperatura*

El fotoperíodo y la temperatura del agua han de ser adecuados para la especie utilizada (apéndice 1).

1.8.3. **Concentraciones de ensayo**

Normalmente se necesitan cinco concentraciones de sustancia de ensayo, sea cual sea el diseño del mismo (véase el punto 1.7.2). Para seleccionar las concentraciones apropiadas es útil conocer previamente la toxicidad de la sustancia de ensayo (por ejemplo, gracias a un ensayo de toxicidad aguda o un estudio de determinación de gamas). El empleo de menos de cinco concentraciones debe justificarse. Las sustancias no deben someterse a ensayo en concentraciones superiores a su límite de solubilidad en el agua.

Si se emplea un agente de disolución para facilitar la preparación de la solución madre, su concentración final ha de ser preferiblemente la misma en todos los recipientes de ensayo y no debe superar 0,1 ml/l (véase el punto 1.6.3). No obstante, debe evitarse en la medida de lo posible el empleo de tales agentes.

1.8.4. **Controles**

El número de recipientes de control con agua de dilución dependerá del diseño del ensayo (véanse los puntos 1.7 a 1.7.2). Si se emplea un agente de disolución, se realizará la misma cantidad de controles con agua de dilución que con agente de disolución.

1.8.5. **Frecuencia de los análisis y mediciones**

Las concentraciones de la sustancia de ensayo deben determinarse periódicamente durante el mismo (véase más adelante).

En los ensayos dinámicos, debe comprobarse periódicamente, a ser posible todos los días, los flujos de diluyente y de solución madre de sustancia tóxica. Dichos flujos no deberían variar en más del 10 % a lo largo del ensayo. Cuando la concentración de la sustancia deba permanecer entre el ± 20 % de la concentración nominal (es decir, en el intervalo del 80 al 120 %; véanse los puntos 1.6.2 y 1.6.3), se recomienda analizar, como mínimo, la concentración de ensayo más baja y la más alta al principio del ensayo y, a continuación, una vez por semana. En los ensayos en que no quepa esperar que la concentración de sustancia de ensayo permanezca en un intervalo de ± 20 % de la concentración nominal (con arreglo a los datos de estabilidad de la sustancia), es preciso analizar todas las concentraciones de ensayo, pero según el mismo régimen.

En los ensayos semiestáticos (con renovación) en que la concentración de la sustancia debe permanecer entre el ± 20 % de la concentración nominal, se recomienda analizar, como mínimo, la concentración de ensayo más baja y la más alta en cuanto se preparen y justo antes de renovar el medio al principio del estudio y, a continuación, una vez por semana. En los ensayos en que no quepa esperar que la concentración de sustancia de ensayo permanezca en un intervalo de ± 20 % de la concentración nominal, es preciso analizar todas las concentraciones de ensayo según el mismo régimen que el empleado con las sustancias más estables.

Se recomienda basar los resultados en las concentraciones medidas. No obstante, si los datos disponibles muestran que la concentración de la sustancia de ensayo en la solución se ha mantenido debidamente a lo largo de todo el ensayo en un intervalo de ± 20 % de la concentración nominal o de la concentración medida al inicio, los resultados pueden fundarse en las concentraciones nominales o en las medidas.

En algunos casos puede estar indicado filtrar (por ejemplo, con un filtro de poros de 0,45μm) o centrifugar las muestras. Aunque la centrifugación es el método recomendado, si el medio de ensayo no se absorbe en los filtros, también puede emplearse la filtración.

Durante el ensayo debe medirse en todos los recipientes de ensayo el oxígeno disuelto, el pH y la temperatura. En los controles y en un uno de los recipientes con la concentración más alta se medirán la dureza total, la alcalinidad y la salinidad, si procede. El oxígeno disuelto y la salinidad, cuando proceda, se medirán como mínimo tres veces: al principio, a la mitad y al final del ensayo. En los ensayos semiestáticos se recomienda medir el oxígeno disuelto más a menudo, preferiblemente antes y después de cada renovación del agua o al menos una vez por semana. El pH ha de medirse al principio y al final de cada período de renovación del agua en los ensayos semiestáticos y al menos una vez por semana en los dinámicos. La dureza y la alcalinidad se medirán una vez en cada ensayo. La temperatura debería someterse a control continuo al menos en un recipiente de ensayo.

1.8.6. **Observaciones**

Peso: al final del ensayo deben pesarse en húmedo (secados con material absorbente) todos los peces vivos, en grupos por recipiente de ensayo o individualmente. Es preferible pesar los animales por recipiente, pues el pesaje individual requiere marcar todos los peces. Si se determina la tasa de crecimiento específico de cada pez (pesaje individual), se optará por una técnica de marcado que no perturbe a los animales (en lugar del criomarcado puede emplearse, por ejemplo, hilo fino de pescar de colores).

Deben examinarse los peces todos los días durante el ensayo y registrarse toda anomalía externa (hemorragias, despigmentación, etc.) y todo comportamiento anómalo. Se tomará nota de todas las muertes y se retirarán los peces muertos lo antes posible. Éstos no se sustituirán, ya que la tasa de carga y la densidad de población son suficientemente elevadas para evitar que la variación del número de peces en un recipiente afecte al crecimiento. Sin embargo, deberá adaptarse la ración alimentaria.

2. RESULTADOS E INFORME

2.1. TRATAMIENTO DE LOS RESULTADOS

Es aconsejable que participe un estadístico tanto en el diseño como en el análisis del ensayo, pues el presente método da cabida a variaciones considerables en el procedimiento experimental, por ejemplo, en cuanto al número de recipientes y de concentraciones de ensayo, el número de peces, etc. Debido a las diversas posibilidades en el diseño del ensayo, no se proporcionan aquí directrices concretas sobre los métodos estadísticos.

No es preciso calcular la tasa de crecimiento en los recipientes de ensayo en los que la mortalidad es superior al 10 %, si bien debe indicarse la tasa de mortalidad a todas las concentraciones de ensayo.

Con independencia del método empleado para analizar los datos, el concepto central es la tasa de crecimiento específico r entre el momento t_1 y el momento t_2, que puede definirse de varias formas según si los peces se han marcado individualmente o no o si se necesita una media por recipiente.

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

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

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

donde:

r_1 = tasa de crecimiento específico de cada pez,

r_2 = tasa de crecimiento específico medio por recipiente,

r_3 = tasa de crecimiento pseudoespecífico,

w_1, w_2 = peso de un pez determinado en los momentos t_1 y t_2, respectivamente,

$\log_e w_1$ = logaritmo del peso de un pez determinado al inicio del período de estudio,

$\log_e w_2$ = logaritmo del peso de un pez determinado al final del período de estudio,

$\overline{\log_e w_1}$ = media de los logaritmos de los valores w_1 de los peces del recipiente al inicio del período de estudio,

$\overline{\log_e w_2}$ = media de los logaritmos de los valores w_2 de los peces del recipiente al final del período de estudio,

t_1, t_2 = tiempo (días) inicial y fin del período de estudio.

r_1, r_2, r_3 pueden calcularse para el período comprendido entre el día 0 y el día 28 y, si procede (es decir, si se han realizado mediciones el día 14), para los períodos entre los días 0 y 14, y 14 y 28.

2.1.1. **Análisis de los resultados por regresión (modelización concentración-respuesta)**

Este método de análisis establece una relación matemática adecuada entre la tasa de crecimiento específico y la concentración, lo cual permite calcular la «EC_x», es decir, todo valor de EC necesario. Con este método no es preciso calcular r para cada pez (r_1) y el análisis puede basarse entonces en el valor medio de r para el recipiente (r_2). Es preferible este último método y, además, resulta más adecuado si se utilizan especies más pequeñas.

Con el fin de estudiar la relación concentración-respuesta, debe hacerse una representación gráfica de las tasas de crecimiento específico medio por recipiente (r_2) en función de la concentración.

Para expresar la relación entre r_2 y la concentración, debe elegirse un modelo adecuado y justificarse la elección mediante un razonamiento pertinente.

Si el número de peces que sobreviven varía de un recipiente a otro, debe ponderarse el proceso de ajuste del modelo para tener en cuenta el tamaño desigual de los grupos.

El método de ajuste del modelo debe permitir estimar, por ejemplo, la EC_{20} y deducir su dispersión (error típico o intervalo de confianza). El gráfico del modelo ajustado debe figurar junto a los datos para poder valorar la adecuación del ajuste del modelo (9) (19) (20) (21).

2.1.2. **Análisis de los resultados para calcular la LOEC**

Si en el ensayo se han utilizado series en paralelo para todas las concentraciones, la estimación de la LOEC podría basarse en el análisis de la varianza (ANOVA) de la tasa de crecimiento específico medio de cada recipiente (véase el punto 2.1), seguido de un método adecuado [por ejemplo, el de Dunnett o de Williams (13) (14) (15) (22)] para comparar la media r a cada concentración con la media r de los controles con el fin de determinar la concentración mínima a la que dicha diferencia es significativa para $p = 0,05$. Si las hipótesis necesarias relativas a los métodos paramétricos no se cumplen —distribución no normal (por ejemplo, prueba de Shapiro-Wilk) o varianza heterogénea (prueba de Bartlett)—, deberá estudiarse la posibilidad de transformar los datos para homogeneizar las varianzas antes de efectuar el análisis de la varianza (ANOVA) o el análisis ponderado de la varianza (ANOVA).

Si en el ensayo no se han utilizado series en paralelo para todas las concentraciones, el análisis de la varianza (ANOVA) basado en los recipientes resultará insensible o imposible. En ese caso, puede considerarse aceptable basar el análisis de la varianza (ANOVA) en la tasa de crecimiento pseudoespecífico r_3 de cada pez.

A continuación puede compararse la media r_3 para cada concentración de ensayo con la media r_3 de los controles, tras lo cual puede determinarse la LOEC como anteriormente. Debe admitirse que este método no tiene cuenta en absoluto la variabilidad entre recipientes, al margen de la imputable a la variabilidad entre los peces. Sin embargo, la experiencia ha puesto de manifiesto (9) que la variabilidad entre recipientes es muy escasa en relación con la variabilidad dentro de un mismo recipiente (es decir, entre los peces). Si el análisis no incluye los datos relativos a cada pez, deberá indicarse el método de identificación de los valores atípicos y justificarse su utilización.

2.2. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados deben interpretarse con prudencia si las concentraciones medidas de las sustancias tóxicas en las soluciones de ensayo se aproximan a los límites de detección del método de análisis o, en los ensayos semiestáticos, si la concentración de sustancia de ensayo disminuye entre el momento en que se prepara la solución y el momento previo a la renovación.

2.3. INFORME DEL ENSAYO

El informe del ensayo debe incluir la información siguiente:

2.3.1. **Sustancia de ensayo:**

— naturaleza física y propiedades fisicoquímicas pertinentes,

— identificación química, incluida la pureza y el método de análisis cuantitativo de la sustancia de ensayo, si procede.

2.3.2. **Especie sometida a ensayo:**

— denominación científica,

— cepa, tamaño, proveedor, tratamientos previos, etc.

2.3.3. **Condiciones de ensayo:**

— método empleado (por ejemplo, semiestático/renovación o dinámico, carga, densidad de población, etc.),

— diseño del ensayo (por ejemplo, número de recipientes de ensayo, de concentraciones de ensayo y de recipientes en paralelo, número de peces por recipiente),

— método de preparación de las soluciones madre y frecuencia de renovación (en su caso, se especificarán el agente de disolución empleado y su concentración),

— concentraciones nominales de ensayo, medias de los valores determinados analíticamente en los recipientes de ensayo, desviaciones estándar de éstos, método de obtención y datos que muestren que las mediciones se refieren a las concentraciones de la sustancia de ensayo en disolución verdadera,

— características del agua de dilución: pH, dureza, alcalinidad, temperatura, concentración de oxígeno disuelto, contenido de cloro residual (si se ha medido), carbono orgánico total, sólidos en suspensión, salinidad del medio de ensayo (si se ha medido) y cualquier otra medición realizada,

— calidad del agua en los recipientes de ensayo: pH, dureza, temperatura y concentración de oxígeno disuelto,

— información detallada de la alimentación (por ejemplo, tipo de alimento o alimentos, procedencia, cantidad proporcionada y frecuencia).

2.3.4. **Resultados:**

— datos que demuestren que los controles cumplen los criterios de validez relativos a la supervivencia y datos de la mortalidad observada en todas las concentraciones de ensayo,

— técnicas de análisis estadístico aplicadas, estadísticas basadas en las series en paralelo o en los peces, tratamiento de los datos y justificación de los métodos empleados,

— cuadros que recojan el peso individual y medio de los peces los días 0, 14 (si se han pesado) y 28, valores de las medias por recipiente o tasas de crecimiento pseudoespecífico (si procede) correspondientes a los períodos de 0 a 28 días o, en su caso, de 0 a 14 y de 14 a 28,

— resultados del análisis estadístico [análisis de regresión o análisis de la varianza (ANOVA)], preferiblemente en forma de cuadro y de gráfico, LOEC (p = 0,05) y NOEC o EC_x con sus errores típicos, si es posible,

— incidencia de toda reacción anómala de los peces y de todo efecto visible producido por la sustancia de ensayo.

3. BIBLIOGRAFÍA

(1) Solbe J.F. de LG (1987). Environmental Effects of Chemicals (CFM 9350 SLD). Report on a UK Ring Test of a Method for Studying the Effects of Chemicals on the Growth rate of Fish. WRc Report No. PRD 1388-M/2.

(2) Meyer, A., Bierman, C.H. y Orti, G. (1993). The phylogenetic position of the zebrafish (*Danio rerio*), a model system in developmental biology: an invitation to the comparative method, Proc. R. Soc. Lond. B. *252*, 231-236

(3) Ashley S., Mallett M.J. y Grandy N.J. (1990). EEC Ring Test of a Method for Determining the Effects of Chemicals on the Growth Rate of Fish. Final Report to the Commission of the European Communities. WRc Report No EEC 2600-M.

(4) Crossland N.O. (1985). A method to evaluate effects of toxic chemicals on fish growth. Chemosphere, ***14***, pp 1855-1870.

(5) Nagel R., Bresh H., Caspers N., Hansen P.D., Market M., Munk R., Scholz N. y Höfte B.B. (1991). Effect of 3,4-dichloroaniline on the early life stages of the Zebrafish (*Brachydanio rerio*): results of a comparative laboratory study. Ecotox. Environ. Safety, ***21***, pp 157-164.

(6) Yamamoto, Tokio. (1975). Series of stock cultures in biological field. Medaka (killifish) biology and strains. Keigaku Publish. Tokio, Japón.

(7) Holcombe , G.W., Benoit D.A., Hammermeister, D.E., Leonard, E.N. y Johnson, R.D. (1995). Acute and long-term effects of nine chemicals on the Japanese medaka (*Oryzias latipes*). Arch. Environ. Conta. Toxicol. 28, pp 287-297.

(8) Benoit, D.A., Holcombe, G.W. y Spehar, R.L. (1991). Guidelines for conducting early life toxicity tests with Japanese medaka (*Oryzias latipes*). Ecological Research Series EPA-600/3-91-063. U. S. Environmental Protection Agency, Duluth, Minesota.

(9) Stephan C.E. y Rogers J.W. (1985). Advantages of using regression analysis to calculate results of chronic toxicity tests. Aquatic Toxicology and Hazard Assessment: Eighth Symposium, ASTM STP 891, R C Bahner y D J Hansen, Eds., American Society for Testing and Materials, Filadelfia, pp 328-338.

(10) Environment Canada (1992). Biological test method: toxicity tests using early life stages of salmonid fish (rainbow trout, coho salmon, or atlantic salmon). Conservation and Protection, Ontario, Report EPS 1/RM/28, 81 p.

(11) Cox D.R. (1958). Planning of experiments. Wiley Edt.

(12) Pack S. (1991). Statistical issues concerning the design of tests for determining the effects of chemicals on the growth rate of fish. Room Document 4, OECD Ad Hoc Meeting of Experts on Aquatic Toxicology, WRc Medmenham, UK, 10-12 diciembre de 1991.

(13) Dunnett C.W. (1955). A Multiple Comparisons Procedure for Comparing Several Treatments with a Control, J. Amer. Statist. Assoc., ***50***, pp 1096-1121.

(14) Dunnett C.W. (1964). New tables for multiple comparisons with a control. Biometrics, ***20***, pp 482-491.

(15) Williams D.A. (1971). A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose control. Biometrics ***27***, pp 103-117.

(16) Johnston, W.L., Atkinson, J.L., Glanville N.T. (1994). A technique using sequential feedings of different coloured food to determine food intake by individual rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*: effect of feeding level. Aquaculture 120, 123-133.

(17) Quinton, J. C. y Blake, R.W. (1990). The effect of feed cycling and ration level on the compensatory growth response in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. Journal of Fish Biology, 37, 33-41.

(18) Post, G. (1987). Nutrition and Nutritional Diseases of Fish. Chapter IX in Testbook of Fish Health. T.F.H. Publications, Inc. Neptune City, Nueva Jersey, E.E.U.U. 288 P.

(19) Bruce, R.D. y Versteeg D.J. (1992). A statistical procedure for modelling continuous toxicity data . Environ. Toxicol. Chem. 11, 1485-1494.

(20) DeGraeve, G.M., Cooney, J.M., Pollock, T.L., Reichenbach, J.H., Dean, Marcus, M.D. y McIntyre, D.O. (1989). Precision of EPA seven-day fathead minnow larval survival and growth test; intra and interlaboratory study. Report EA-6189 (American Petroleum Institute Publication, n. 4468). Electric Power Research Institute, Palo Alto, CA.

(21) Norbert-King T.J. (1988). An interpolation estimate for chronic toxicity: the ICp approach. US Environmental Protection Agency. Environmental Research Lab., Duluth, Minesota. Tech. Rep. No 05-88 of National Effluent Toxicity Assesment Center. Sept. 1988. 12 pp.

(22) Williams D.A. (1972). The comparison of several dose levels with a zero dose control. Biometrics ***28***, pp 510-531.

APÉNDICE 1

ESPECIES DE PECES RECOMENDADAS Y CONDICIONES ADECUADAS PARA EL ENSAYO

Especie	Gama de temperatura recomendada (ºC)	Fotoperíodo (horas)	Gama recomendada de peso inicial de los peces (g)	Precisión exigida de la medición	Tasa de carga (g/l)	Densidad de población (por litro)	Alimentación	Duración del ensayo (días)
Especie recomendada:								
Oncorhynchus mykiss Trucha arco iris	12,5-16,0	12-16	1-5	100 mg	1,2-2,0	4	Especialidad alimentaria seca para crías de salmónidos	≥ 28
Otras especies bien documentadas:								
Danio rerio Pez cebra	21-25	12-16	0,050-0,100	1 mg	0,2-1,0	5-10	Alimento vivo (*Brachionus artemia*)	≥ 28
Oryzias latipes Medaka	21-25	12-16	0,050-0,100	To nearest 1 mg	0,2-1,0	5-20	Alimento vivo (*Brachionus artemia*)	≥ 28

APÉNDICE 2

ALGUNAS CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE UN AGUA DE DILUCIÓN ACEPTABLE

Sustancia	Concentraciones
Materia en suspensión	< 20 mg/l
Carbono orgánico total	< 2 mg/l
Amoniaco no ionizado	< 1 µg/l
Cloro residual	< 10 µg/l
Plaguicidas organofosforados totales	< 50 ng/l
Plaguicidas organoclorados totales y bifenilos policlorados	< 50 ng/l
Cloro orgánico total	< 25 ng/l

APÉNDICE 3

SERIES LOGARÍTMICAS DE CONCENTRACIONES VÁLIDAS PARA UN ENSAYO DE TOXICIDAD (10)

Columna (Número de concentraciones entre 100 y 10, o entre 10 y 1) ([1])						
1	2	3	4	5	6	7
100	100	100	100	100	100	100
32	46	56	63	68	72	75
10	22	32	40	46	52	56
3,2	10	18	25	32	37	42
1,0	4,6	10	16	22	27	32
	2,2	5,6	10	15	19	24
	1,0	3,2	6,3	10	14	18
		1,8	4,0	6,8	10	13
		1,0	2,5	4,6	7,2	10
			1,6	3,2	5,2	7,5
			1,0	2,2	3,7	5,6
				1,5	2,7	4,2
				1,0	1,9	3,2
					1,4	2,4
					1,0	1,8
						1,3
						1,0

([1]) Puede seleccionarse una serie de cinco (o más) concentraciones sucesivas en una columna. Los puntos medios entre las concentraciones de la columna (x) se encuentran en la columna ($2x + 1$). Los valores recogidos pueden representar concentraciones expresadas como porcentaje en volumen o en peso (mg/l o µg/l). Los valores pueden multiplicarse o dividirse por la potencia de 10 adecuada. Puede emplearse la primera columna si el grado de toxicidad es muy incierto.

C.15. ENSAYO DE TOXICIDAD A CORTO PLAZO EN EMBRIONES DE PEZ Y ALEVINES

1. MÉTODO

El presente método de ensayo de toxicidad a corto plazo reproduce las directrices del documento OCDE TG 212 (1998).

1.1. INTRODUCCIÓN

El presente ensayo de toxicidad a corto plazo en embriones de pez y alevines abarca la exposición del animal desde la fase de huevo recién fecundado hasta el final de la fase de alevín. No se proporciona alimento alguno a embriones y alevines durante el ensayo, que debe, por tanto, concluir cuando los alevines sigan nutriéndose de la vesícula vitelina.

El presente ensayo tiene por objeto determinar los efectos letales y, en menor medida, subletales de sustancias químicas en fases concretas de la vida de las especies sometidas al mismo. Proporciona información útil, pues puede: a) constituir un nexo entre los ensayos letales y subletales; b) servir de ensayo de detección de cara a un ensayo completo en las primeras fases de la vida o a los ensayos de toxicidad crónica, y c) emplearse para estudiar especies en relación con las cuales las técnicas de cría no estén suficientemente avanzadas para abarcar el período de transición de la alimentación endógena a la exógena.

Cabe señalar que los ensayos que abarcan todas las fases de la vida de los peces son los únicos que suelen permitir una estimación precisa de la toxicidad crónica de las sustancias químicas en estos animales y que, si se limita la exposición de manera que no cubra una u otra fase de la vida, puede perderse sensibilidad y, por tanto, subestimarse la toxicidad crónica. Por consiguiente, el ensayo en embriones y alevines resultará menos sensible que un ensayo completo en las primeras fases de la vida, sobre todo si se trata de sustancias muy lipófilas ($\log P_{ow} > 4$) o sustancias que posean una forma de actuación tóxica particular. Cabe esperar, no obstante, que la diferencia de sensibilidad entre los dos ensayos sea menor con las sustancias de acción narcótica no específica (1).

Hasta la publicación del presente ensayo, el ensayo con embriones y alevines se ha llevado a cabo principalmente con el pez de agua dulce *Danio rerio* Hamilton-Buchanan (teleósteos, ciprínidos, nombre común: pez cebra); de ahí que en el apéndice 1 figuren indicaciones detalladas para la realización del mismo con esa especie, si bien pueden emplearse otras con las que se disponga de experiencia (cuadros 1A y 1B).

1.2. DEFINICIONES

Concentración mínima con efecto observado (LOEC): concentración más baja de sustancia de ensayo con la que se observa un efecto significativo (para $p < 0,05$) en comparación con el control. Además, todas las concentraciones de ensayo superiores a la LOEC han de provocar un efecto nocivo superior o igual al que se observa con dicha concentración.

Concentración (máxima) sin efecto observado (NOEC): concentración de ensayo inmediatamente inferior a la LOEC.

1.3. PRINCIPIO DEL ENSAYO

Se exponen los embriones de pez y los alevines a una gama de concentraciones de la sustancia de ensayo disuelta en agua. El protocolo permite elegir entre un procedimiento semiestático o dinámico, según la naturaleza de la sustancia de ensayo. El ensayo comienza cuando se colocan los huevos fecundados en los recipientes de ensayo y finaliza justo antes de que la vesícula vitelina de cualquiera de las larvas de cualquiera de los recipientes sea reabsorbida por completo o antes de que los animales del lote de control empiecen a morir de inanición. Los efectos letales y subletales se evalúan y comparan con los valores del control con el fin de determinar la concentración mínima con efecto observado y, de ahí, la concentración máxima sin efecto observado. Los efectos también pueden analizarse mediante un modelo de regresión a fin de calcular la concentración que provocaría un porcentaje de efecto determinado (CL/EC_x, donde x es un porcentaje de efecto definido).

1.4. INFORMACIÓN RELATIVA A LA SUSTANCIA DE ENSAYO

Debe disponerse de los resultados de un ensayo de toxicidad aguda (véase el método C.1) efectuado preferiblemente con la especie objeto del presente ensayo, ya que pueden resultar útiles para seleccionar una gama apropiada de concentraciones para el ensayo en las primeras fases de la vida. Debe conocerse la solubilidad en el agua (incluida la solubilidad en el agua del ensayo) y la presión de vapor de la sustancia de ensayo. Para calcular la cantidad de sustancia en las soluciones de ensayo debe aplicarse un método analítico fiable, cuyo límite de detección y precisión sean conocidos y figuren en el informe.

La información útil para establecer las condiciones de ensayo incluye la fórmula estructural de la sustancia de ensayo, su pureza, estabilidad a la luz, estabilidad en las condiciones de ensayo, pKa, P_{ow} y los resultados de un ensayo de biodegradabilidad fácil (véase el método C.4).

1.5. VALIDEZ DEL ENSAYO

Para que el ensayo sea válido deben darse las condiciones siguientes:

— la tasa global de supervivencia de los huevos fecundados en los lotes de control y, en su caso, en los recipientes que sólo contengan disolvente ha de ser superior o igual a los límites establecidos en los apéndices 2 y 3,

— la concentración de oxígeno disuelto ha de situarse entre el 60 y el 100 % del valor de saturación en el aire a lo largo del ensayo,

— en ningún momento del ensayo la temperatura del agua debe variar en más de ± 1,5 °C entre los recipientes de ensayo ni entre dos días sucesivos y debe mantenerse en las gamas establecidas para la especie sometida a ensayo (apéndices 2 y 3).

1.6. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1.6.1. **Recipientes de ensayo**

Puede emplearse cualquier recipiente de cristal u otro material inerte químicamente, de dimensiones suficientes para que se cumplan los criterios de carga (véase el punto 1.7.1.2). Se recomienda colocar los recipientes al azar en la zona donde se lleve a cabo el ensayo. Si en el laboratorio hay efectos sistemáticos que pueden paliarse mediante el agrupamiento, es preferible colocar los recipientes según un esquema de agrupamiento aleatorizado (velando por que todos los tratamientos se apliquen en todos los grupos) que según un esquema completamente aleatorizado. En caso de que se agrupen los recipientes, debe tenerse presente en el análisis posterior de los datos. Los recipientes de ensayo han de protegerse de toda perturbación indeseada.

1.6.2. **Selección de la especie de peces**

Las especies de peces recomendadas figuran en el cuadro 1A, aunque es posible emplear otras (cuadro 1B), si bien entonces puede ser necesario adaptar el procedimiento para que las condiciones de ensayo sean adecuadas. En tal caso, deben justificarse la elección de la especie y el método experimental.

1.6.3. **Manipulación de los peces reproductores**

Las directrices de ensayo 210 de la OCDE ([1]) y las referencias (2) (3) (4) (5) (6) de la bibliografía recogen indicaciones detalladas sobre la manipulación de peces reproductores en condiciones satisfactorias.

1.6.4. **Manipulación de los embriones y las larvas**

Los embriones y las larvas pueden colocarse en receptáculos provistos de paredes o extremos de malla dentro del recipiente principal para permitir el flujo de la solución de ensayo. Puede provocarse un flujo no turbulento a través de los pequeños receptáculos suspendiéndolos de un brazo que los desplace en sentido vertical, pero de manera que los organismos permanezcan siempre sumergidos. Puede emplearse, asimismo, un sistema de sifón. Los huevos fecundados de salmónidos pueden depositarse en rejillas o mallas con aperturas de dimensiones suficientes para que las larvas pasen a través después de la eclosión. En los ensayos semiestáticos con renovación diaria y completa del medio, conviene utilizar pipetas Pasteur para la toma de embriones y larvas (véase el punto 1.6.6).

Si se utilizan cubetas, rejillas o mallas para mantener los huevos en el recipiente principal de ensayo, deben retirarse después de la eclosión de las larvas ([1]), pero deben conservarse las mallas que impidan que los peces se escapen. Si es necesario trasladar las larvas, no deben exponerse al aire ni emplearse redes para sacar a los peces de los recipientes que contengan los huevos (con algunas especies menos frágiles, como la carpa, estas precauciones pueden resultar superfluas). El momento de dicho traslado varía según la especie y no siempre es necesario. En los ensayos semiestáticos, pueden emplearse vasos de laboratorio o recipientes poco profundos y provistos, en su caso, de una rejilla a escasa distancia del fondo. Si el volumen de esos recipientes es suficiente para que se cumplan los requisitos de carga (véase el punto 1.7.1.2), no es preciso trasladar los embriones o larvas.

([1]) OECD, Paris, 1992, Directrices de ensayo 210, «Ensayo de toxicidad en las primeras fases de la vida en peces».

1.6.5. **Agua**

Puede utilizarse para el ensayo toda agua que se ajuste a las características químicas de un agua de dilución aceptable enumeradas en el apéndice 4 y en la que la especie sometida a ensayo muestre una tasa de supervivencia en el lote de control al menos igual que la recogida en los apéndices 2 y 3. Su calidad ha de ser constante a todo lo largo del ensayo. La variación del pH debe permanecer en un intervalo de ± 0,5 unidades. Deben tomarse muestras periódicamente para análisis con el fin de cerciorarse de que el agua de dilución no interfiere en los resultados del ensayo (por ejemplo, por complejación de la sustancia de ensayo) ni altera el comportamiento de los peces reproductores. Cuando se sepa que un agua de dilución es de calidad relativamente constante, conviene proceder, por ejemplo, cada tres meses, a la determinación de los metales pesados (por ejemplo, Cu, Pb, Zn, Hg, Cd y Ni), aniones y cationes principales (por ejemplo, Ca, Mg, Na, K, Cl y SO_4), plaguicidas (por ejemplo, organofosforados totales y organoclorados totales), carbono orgánico total y sólidos en suspensión. Si se demuestra que la calidad del agua es constante al menos durante un año, los análisis pueden ser menos frecuentes y espaciarse más (por ejemplo, cada seis meses).

1.6.6. **Soluciones de ensayo**

Las soluciones de ensayo a las concentraciones elegidas se preparan por dilución de la solución madre.

La solución madre se prepara preferiblemente por simple mezcla o agitación mecánica de la sustancia de ensayo en el agua de dilución (por ejemplo, mediante un agitador o ultrasonidos). Pueden emplearse columnas de saturación (columnas de solubilidad) para lograr la concentración adecuada de solución madre. Debe evitarse, en la medida de lo posible, el uso de disolventes o dispersantes (agentes de disolución); sin embargo, en algunos casos pueden ser necesarios para obtener una solución madre a la concentración deseada. Puede entonces utilizarse como disolvente acetona, etanol, metanol, dimetilformamida o trietilenglicol, y como dispersante Cremophor RH40, Tween 80, metilcelulosa al 0,01 % o HCO-40. Deben tomarse precauciones si se emplean agentes fácilmente biodegradables (como la acetona) y/o muy volátiles, pues éstos pueden dar lugar a una proliferación bacteriana en los ensayos dinámicos. Si se emplea un agente de disolución, no debe actuar de forma significativa sobre la supervivencia ni producir efectos nocivos visibles en las primeras fases de la vida, lo cual ha de demostrarse en un lote de control que sólo contenga disolvente. No obstante, debe hacerse todo lo posible por evitar el uso de dichas sustancias.

En el caso de los ensayos semiestáticos, pueden aplicarse dos métodos distintos de renovación: o bien se preparan sustancias de ensayo nuevas en recipientes limpios y se transfieren cuidadosamente los huevos y larvas supervivientes en un pequeño volumen de la solución antigua, evitando exponerlos al aire, o bien se dejan los organismos sometidos a ensayo en su recipiente y se cambian al menos las tres cuartas partes del agua de ensayo. La frecuencia de renovación del medio dependerá de la estabilidad de la sustancia de ensayo, si bien se recomienda renovarlo todos los días. Si los ensayos preliminares de estabilidad (véase el punto 1.4) ponen de manifiesto que la concentración de la sustancia de ensayo no es estable (es decir, queda fuera del intervalo del 80 al 120 % de la concentración nominal o cae por debajo del 80 % de la concentración medida al inicio) entre dos renovaciones, debe plantearse la realización de un ensayo dinámico. En cualquier caso, debe velarse por evitar toda agresión a las larvas durante la renovación del agua.

Para los ensayos dinámicos se requiere un sistema que aporte y diluya continuamente la solución madre de la sustancia de ensayo (por ejemplo, bomba dosificadora, diluyente proporcional o sistema saturador) para distribuir una serie de concentraciones en los recipientes de ensayo. Los regímenes de flujo de las soluciones madre y del agua de dilución deben supervisarse con regularidad, preferiblemente todos los días, y no debería variar en más del 10 % a lo largo del ensayo. Se considera adecuado un régimen de flujo equivalente al menos a cinco veces el volumen del recipiente de ensayo cada 24 horas (2).

1.7. PROCEDIMIENTO

Se ha publicado información útil sobre la realización de los ensayos de toxicidad en embriones de pez y alevines. La bibliografía del presente texto recoge algunos ejemplos (7) (8) (9) de tales publicaciones.

1.7.1. **Condiciones de exposición**

1.7.1.1. *Duración*

Conviene iniciar el ensayo en los 30 minutos siguientes a la fecundación de los huevos. Los embriones se sumergen en la solución de ensayo antes o después (pero lo antes posible) de que comience la fase de división del blastodisco y, en cualquier caso, antes de que empiece la fase de gástrula. Si los huevos proceden de un proveedor comercial, puede resultar imposible iniciar el ensayo inmediatamente después de la fecundación. Dado que un retraso en el inicio del ensayo puede afectar seriamente a la sensibilidad del mismo, debería iniciarse en las 8 horas siguientes a la fecundación. Puesto que no se proporciona alimento a las larvas durante

el período de exposición, el ensayo debe finalizar justo antes de que se haya reabsorbido por completo la vesícula vitelina de una cualquiera de las larvas de cualquiera de los recipientes de ensayo o antes de que haya muertes por inanición en los lotes de control. La duración del ensayo dependerá de la especie utilizada. Los apéndices 2 y 3 recogen recomendaciones al respecto.

1.7.1.2. *Carga*

El número de huevos fecundados al principio del ensayo ha de ser suficiente para responder a las necesidades estadísticas. Se reparten al azar entre los distintos tratamientos y se coloca un mínimo de 30 huevos fecundados, repartidos equitativamente (o lo más equitativamente posible, ya que con algunas especies es difícil obtener lotes iguales) entre, al menos, tres recipientes de ensayo en paralelo por cada concentración. La tasa de carga (biomasa por volumen de ensayo de solución) debe ser suficientemente baja para poder mantener sin aireación una concentración mínima de oxígeno disuelto del 60 % del valor de saturación en el aire. En los ensayos dinámicos, se recomienda una tasa de carga que no supere 0,5 g/l en 24 horas ni 5 g/l de solución en cualquier momento (2).

1.7.1.3. *Iluminación y temperatura*

El fotoperíodo y la temperatura del agua han de ser adecuados para la especie utilizada (apéndices 2 y 3). Para vigilar la temperatura puede ser conveniente emplear un recipiente de ensayo adicional.

1.7.2. **Concentraciones de ensayo**

Normalmente se necesitan cinco concentraciones de sustancia de ensayo espaciadas por un factor constante que no supere 3,2. Para seleccionar la gama de concentraciones de ensayo debe tenerse presente la curva CL_{50}/período de exposición del estudio de toxicidad aguda. En algunos casos puede estar indicado utilizar menos de cinco concentraciones, por ejemplo, en los ensayos límite, y un intervalo más pequeño entre concentraciones. El empleo de menos de cinco concentraciones debe justificarse. No es preciso someter a ensayo concentraciones superiores a la CL_{50} tras 96 horas, o a 100 mg/l, si ésta concentración es inferior a dicha CL_{50}. Las sustancias no deben someterse a ensayo en concentraciones superiores a su límite de solubilidad en el agua de ensayo.

Si se emplea un agente de disolución para facilitar la preparación de las soluciones de ensayo (véase el punto 1.6.6), su concentración final ha de ser la misma en todos los recipientes de ensayo y no debe superar 0,1 ml/l.

1.7.3. **Controles**

Paralelamente a las series tratadas con la sustancia de ensayo, debe hacerse un lote de control con agua de dilución (en tantos ejemplares como sea necesario) y, si procede, otro control con agente de disolución (en tantos ejemplares como sea necesario).

1.7.4. **Frecuencia de los análisis y medidas**

Las concentraciones de la sustancia de ensayo deben determinarse periódicamente durante el mismo.

En los ensayos semiestáticos en que la concentración de la sustancia debe permanecer entre el ± 20 % de la concentración nominal (es decir, en el intervalo del 80 al 120 %; véanse los puntos 1.4 y 1.6.6), se recomienda analizar, como mínimo, la concentración de ensayo más baja y la más alta en cuanto se preparen y justo antes de renovar el medio, al menos en tres ocasiones regularmente espaciadas a lo largo del ensayo (los análisis deben practicarse en muestras de la misma solución, tomadas justo después de su preparación y en el momento de la renovación).

En los ensayos en que no quepa esperar que la concentración de sustancia de ensayo permanezca en un intervalo de ± 20 % de la concentración nominal (con arreglo a los datos de estabilidad de la sustancia), es preciso analizar todas las concentraciones de ensayo cuando se acaben de preparar y en el momento de la renovación, pero según el mismo régimen, es decir, al menos tres veces regularmente espaciadas a lo largo del ensayo. Es suficiente con determinar las concentraciones de la sustancia de ensayo antes de la renovación del medio en un solo recipiente por concentración. Las determinaciones no han de espaciarse más de siete días. Se recomienda basar los resultados en las concentraciones medidas. No obstante, si los datos disponibles muestran que la concentración de la sustancia de ensayo en la solución se ha mantenido debidamente a lo largo de todo el ensayo en un intervalo de ± 20 % de la concentración nominal o de la concentración medida al inicio, los resultados pueden fundarse en éstas.

En los ensayos dinámicos, conviene aplicar un régimen de muestreo similar al descrito para los ensayos semiestáticos (si bien en este caso no cabe hacer determinaciones antes de renovar las soluciones). No obstante, si el ensayo dura más de siete días, puede ser oportuno incrementar el número de tomas de muestras durante la primera semana (por ejemplo, tres series de medidas) para cerciorarse de que las concentraciones de ensayo permanecen estables.

En algunos casos puede estar indicado filtrar (por ejemplo, con un filtro de poros de 0,45 μm) o centrifugar las muestras, pero, como ni la filtración ni la centrifugación permiten siempre separar la fracción no biodisponible de la sustancia de ensayo de su fracción biodisponible, no es indispensable efectuarlas.

Durante el ensayo debe medirse en todos los recipientes de ensayo el oxígeno disuelto, el pH y la temperatura. En los controles y en un uno de los recipientes con la concentración más alta se medirá la dureza total y la salinidad, si procede. El oxígeno disuelto y la salinidad, cuando proceda, se medirán como mínimo tres veces: al principio, a la mitad y al final del ensayo. En los ensayos semiestáticos se recomienda medir el oxígeno disuelto más a menudo, preferiblemente antes y después de cada renovación del agua o al menos una vez por semana. El pH ha de medirse al principio y al final de cada período de renovación del agua en los ensayos semiestáticos y al menos una vez por semana en los dinámicos. La dureza se medirá una vez en cada ensayo. La temperatura debería medirse todos los días y lo ideal sería un control continuo al menos en un recipiente de ensayo.

1.7.5. **Observaciones**

1.7.5.1. *Fase de desarrollo embrionario*

Al principio de la exposición a la sustancia de ensayo debe comprobarse con tanta precisión como sea posible la fase embrionaria (gástrula) en una muestra representativa de huevos debidamente conservados y limpiados. Puede asimismo consultarse la bibliografía, que recoge descripciones e ilustraciones de las fases embrionarias (2) (5) (10) (11).

1.7.5.2. *Eclosión y supervivencia*

Al menos una vez al día deben observarse y contarse las eclosiones y los supervivientes. Puede ser conveniente efectuar observaciones más frecuentes al principio del ensayo (por ejemplo, cada 30 minutos durante las tres primeras horas), pues en algunos casos el tiempo de supervivencia puede ser más significativo que sólo el número de muertes (por ejemplo, si se producen efectos tóxicos agudos). Las larvas y embriones muertos deben retirarse en cuanto se localicen, ya que pueden descomponerse rápidamente. Dicha retirada ha de hacerse con sumo cuidado para no tocar ni dañar físicamente los huevos y larvas adyacentes, pues son extremadamente delicados y sensibles. Los criterios para considerar que un organismo está muerto varían según la fase del desarrollo:

— **huevos**: sobre todo en la fase más temprana, disminución acusada de translucidez y cambio de la coloración debido a la coagulación y/o precipitación de proteínas, que les dan un aspecto blanco opaco,

— **embriones**: ausencia de movimientos corporales y/o ausencia de latido cardíaco y/o decoloración opaca en las especies cuyos embriones son translúcidos normalmente,

— **larvas**: inmovilidad y/o ausencia de movimiento respiratorio y/o ausencia de latido cardíaco y/o coloración blanca opaca del sistema nervioso central y/o ausencia de reacción a los estímulos mecánicos.

1.7.5.3. *Aspecto anómalo*

El número de larvas que presenten anomalías corporales y/o pigmentarias, así como la fase de reabsorción de la vesícula vitelina deben registrarse a intervalos adecuados con arreglo a la duración del ensayo y la naturaleza de la anomalía observada. Cabe señalar que la aparición de larvas y embriones anómalos ocurre en condiciones normales y que su proporción puede alcanzar varias unidades por cada cien en los controles de algunas especies. Los animales que presenten anomalías sólo deben retirarse de los recipientes de ensayo cuando estén muertos.

1.7.5.4. *Comportamiento anómalo*

Las anomalías como la hiperventilación, natación descoordinada o inactividad atípica deben registrarse a intervalos adecuados según la duración del ensayo. Pese a ser difíciles de cuantificar, estos efectos pueden contribuir a interpretar los datos de mortalidad proporcionando información sobre el modo de actuación tóxica de la sustancia.

1.7.5.5. *Longitud*

Se recomienda medir la longitud de cada sujeto al final del ensayo utilizando la longitud estándar, la longitud a la horquilla o la longitud total. Si se observa una descomposición de la aleta caudal o un desgaste de las aletas, debe emplearse la longitud estándar. Por lo general, en un ensayo realizado correctamente, el coeficiente de variación de la longitud entre los distintos recipientes de los controles ha de ser ≤ 20 %.

1.7.5.6. *Peso*

Puede pesarse cada sujeto al final del ensayo; el peso seco (24 horas a 60 °C) es preferible al peso húmedo (secados con material absorbente). Por lo general, en un ensayo realizado correctamente, el coeficiente de variación del peso entre los distintos recipientes de los controles ha de ser ≤ 20 %.

Gracias a las observaciones anteriores, se obtienen algunos o todos los datos siguientes para el análisis estadístico:

— mortalidad acumulativa,

— número de larvas sanas al final del ensayo,

— momento en que empieza y acaba la eclosión (90 % de eclosiones en cada recipiente en paralelo),

— número de larvas que eclosionan cada día,

— longitud (y peso) de los animales supervivientes al final del ensayo,

— número de larvas con deformidades o aspecto anómalo,

— número de larvas que presenten un comportamiento anómalo.

2. **RESULTADOS E INFORME**

2.1. TRATAMIENTO DE LOS RESULTADOS

Es aconsejable que participe un estadístico tanto en el diseño como en el análisis del ensayo, pues el presente método da cabida a variaciones considerables en el procedimiento experimental, por ejemplo, en cuanto al número de recipientes y de concentraciones de ensayo, al número inicial de huevos fecundados y a los parámetros medidos. Debido a las diversas posibilidades en el diseño del ensayo, no se proporcionan aquí directrices concretas sobre los métodos estadísticos.

Si tienen que calcularse la LOEC y la NOEC, será preciso analizar las variaciones en cada serie en paralelo mediante el análisis de la varianza (ANOVA) o las tablas de contingencia. El método de Dunnett puede resultar útil para realizar comparaciones múltiples entre los resultados obtenidos con cada concentración y los de los controles (12) (13). Las referencias (14) y (15) de la bibliografía recogen otros ejemplos útiles. Debe calcularse y registrarse la magnitud del efecto detectable mediante el análisis de la varianza (ANOVA) u otros métodos (es decir, la potencia del ensayo). Cabe señalar que no todas las observaciones relacionadas en el punto 1.7.5.6 se prestan al tratamiento estadístico por análisis de la varianza (ANOVA). Así, por ejemplo, la mortalidad acumulativa y el número de larvas sanas al final del ensayo pueden analizarse por métodos de probita.

Si procede calcular la CL y la EC_x, una o varias curvas adecuadas, como puede ser la curva logística, deben ajustarse a los resultados pertinentes mediante un método estadístico como el de los mínimos cuadrados o los mínimos cuadrados no lineales. Las curvas deben parametrarse de manera que puedan estimarse directamente la CL y la EC_x que interese y su error estándar. Así se facilitará en gran medida el cálculo de los límites de confianza en torno a la CL y la EC_x. Salvo que haya razones de peso para preferir otros niveles de confianza, se seleccionarán límites del 95 % en ambas direcciones. Es preferible que el método de ajuste permita evaluar la significación de la falta de ajuste. Pueden emplearse métodos gráficos para ajustar las curvas. Todas las observaciones enumeradas en el punto 1.7.5.6 se prestan al análisis de regresión.

2.2. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados deben interpretarse con prudencia cuando las concentraciones medidas de las sustancias tóxicas en las soluciones de ensayo se aproximen a los límites de detección del método de análisis. Asimismo, los resultados relativos a concentraciones superiores a la solubilidad de la sustancia en el agua han de interpretarse con precaución.

2.3. INFORME DEL ENSAYO

El informe del ensayo debe incluir la información siguiente:

2.3.1. **Sustancia de ensayo:**

— naturaleza física y propiedades fisicoquímicas pertinentes,

— identificación química, incluida la pureza y el método de análisis cuantitativo de la sustancia de ensayo, si procede.

2.3.2. **Especie sometida a ensayo:**

— denominación científica, variedad, número de peces parentales (es decir, número de hembras empleadas para obtener la cantidad de huevos necesarios para el ensayo), fuente y método de recogida de los huevos fecundados y manipulaciones posteriores.

2.3.3. **Condiciones de ensayo:**

— método empleado (por ejemplo, semiestático o dinámico, tiempo transcurrido entre la fecundación y el inicio del ensayo, carga, etc.),

— fotoperíodo(s),

— diseño del ensayo (por ejemplo, número de recipientes de ensayo y número de recipientes en paralelo, número de embriones por recipiente en paralelo),

— método de preparación de las soluciones madre y frecuencia de renovación (en su caso, se especificarán el agente de disolución empleado y su concentración),

— concentraciones nominales de ensayo, valores medidos en los recipientes de ensayo, medias y desviaciones estándar de éstos y método de obtención; si la sustancia de ensayo es soluble en el agua a concentraciones inferiores a las de ensayo, debe demostrarse que las mediciones se refieren a las concentraciones de la sustancia de ensayo en disolución,

— características del agua de dilución: pH, dureza, temperatura, concentración de oxígeno disuelto, contenido de cloro residual (si se ha medido), carbono orgánico total, sólidos en suspensión, salinidad del medio de ensayo (si se ha medido) y cualquier otra medición realizada,

— calidad del agua en los recipientes de ensayo: pH, dureza, temperatura y concentración de oxígeno disuelto.

2.3.4. **Resultados:**

— resultados de los posibles estudios preliminares relativos a la estabilidad de la sustancia de ensayo,

— datos que demuestren que los controles cumplen la norma general de aceptabilidad en materia de supervivencia de la especie sometida a ensayo (apéndices 2 y 3),

— datos de la mortalidad y la supervivencia en las fases de embrión y de larva y tasas globales de mortalidad y supervivencia,

— días transcurridos hasta la eclosión y número de eclosiones,

— longitud (y peso),

— incidencia y descripción de las anomalías morfológicas, en su caso,

— incidencia y descripción de los efectos sobre el comportamiento, en su caso,

— análisis estadístico y tratamiento de los datos,

— en el caso de los ensayos sometidos al análisis de la varianza, la concentración mínima con efecto observado (LOEC) para $p = 0,05$ y la concentración máxima sin efecto observado (NOEC) para cada respuesta evaluada, así como una descripción de los métodos estadísticos empleados y una indicación de la magnitud del efecto que puede detectarse,

— en el caso de los ensayos analizados mediante técnicas de regresión, la CL/EC_x e intervalos de confianza, y un gráfico del modelo ajustado que se haya utilizado para su cálculo,

— justificación de toda desviación respecto al presente método de ensayo,

3. **BIBLIOGRAFÍA**

(1) Kristensen P. (1990) Evaluation of the Sensitivity of Short Term Fish Early Life Stage Tests in Relation to other FELS Test Methods. Final report to the Commission of the European Communities, pp 60. Junio de 1990.

(2) ASTM (1988). Standard Guide for Conducting Early Life-Stage Toxicity Tests with Fishes. American Society for Testing and Materials. E 1241-88. 26 pp.

(3) Brauhn J.L. y Schoettger R.A. (1975). Acquisition and Culture of Research Fish: Rainbow trout, Fathead minnows, Channel Catfish and Bluegills. p.54, Ecological Research Series, EPA-660/3-75-011, Duluth, Minnesota.

(4) Brungs W.A. y Jones B.R. (1977) Temperature Criteria for Freshwater Fish: Protocol and Procedures p. 128, Ecological Research Series EPA-600/3-77-061, Duluth, Minnesota.

(5) Laale H.W. (1977) The Biology and Use of the Zebrafish (*Brachydanio rerio*) in Fisheries Research. A Literature Review. J. Biol. ***10***, 121-173.

(6) Legault R. (1958) A Technique for Controlling the Time of Daily Spawning and Collecting Eggs of the Zebrafish, *Brachydanio rerio* (Hamilton-Buchanan) Copeia, ***4***, pp 328-330.

(7) Dave G., Damgaard B., Grande M., Martelin J.E., Rosander B. y Viktor T. (1987). Ring Test of an Embryo-larval Toxicity Test with Zebrafish (*Brachydanio rerio*) Using Chromium and Zinc as Toxicants. Environmental Toxicology and Chemistry, ***6***, pp 61-71.

(8) Birge J.W., Black J.A. y Westerman A.G. (1985). Short-term Fish and Amphibian Embryo-larval Tests for Determining the Effects of Toxicant Stress on Early Life Stages and Estimating Chronic Values for Single Compounds and Complex Effluents. Environmental Toxicology and Chemistry ***4***, pp 807-821.

(9) Van Leeuwen C.J., Espeldoorn A. y Mol F. (1986) Aquatic Toxicological Aspects of Dithiocarbamates and Related Compounds. III. Embryolarval Studies with Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*). J. Aquatic Toxicology, ***9***, 129-145.

(10) Kirchen R.V. y W. R. West (1969). Teleostean Development. Carolina Tips 32(4): 1-4. Carolina Biological Supply Company.

(11) Kirchen R.V. y W. R. West (1976). The Japanese Medaka. Its care and Development. Carolina Biological Supply Company, Carolina del Norte. 36 pp.

(12) Dunnett C.W. (1955) A Multiple Comparisons Procedure for Comparing Several Treatments with Control. J. Amer. Statist. Assoc., ***50***, pp 1096-1121.

(13) Dunnett C.W. (1964). New Tables for Multiple Comparisons with a Control. Biometrics, ***20***, 482-491.

(14) Mc Clave J.T., Sullivan J.H. y Pearson J.G. (1980). Statistical Analysis of Fish Chronic Toxicity Test Data. Proceedings of 4th Aquatic Toxicology Symposium, ASTM, Filadelfia.

(15) Van Leeuwen C.J., Adema D.M.M. y Hermes J. (1990). Quantitative Structure-Activity Relationships for Fish Early Life Stage Toxicity. Aquatic Toxicology, ***16***, pp 321-334.

(16) Environment Canada. (1992). Toxicity Tests Using Early Life Stages of Salmonid Fish (Rainbow Trout, Coho Salmon or Atlantic Salmon). Biological Test Method Series. Report EPS 1/RM/28, Diciembre de 1992, pp 81.

(17) Dave G. y Xiu R. (1991). Toxicity of Mercury, Nickel, Lead and Cobalt to Embryos and Larvae of Zebrafish, *Brachydanio rerio*. Arch. of Environmental Contamination and Toxicology, ***21***, 126-134.

(18) Meyer A., Bierman C.H. y Orti G. (1993). The phylogenetic position of the Zebrafish (*Danio rerio*), a model system in developmental biology - an invitation to the comperative methods. Proc. Royal Society of London, Series B, ***252***: 231-236.

(19) Ghillebaert F., Chaillou C., Deschamps F. y Roubaud P. (1995). Toxic Effects, at Three pH Levels, of Two Reference Molecules on Common Carp Embryo. Ecotoxicology and Environmental Safety ***32***, 19-28.

(20) US EPA, (1991). Guidelines for Culturing the Japanese Medaka, *Oryzias latipes*. EPA report EPA/600/3-91/064, Dic. 1991, EPA, Duluth.

(21) US EPA, (1991). Guidelines for Conducting Early Life Stage Toxicity Tests with Japanese Medaka, (*Oryzias latipes*). EPA report EPA/600/3-91/063, Dic. 1991, EPA, Duluth.

(22) De Graeve G.M., Cooney J.D., McIntyre D.O., Poccocic T.L., Reichenbach N.G., Dean J.H. y Marcus M.D. (1991). Validity in the performance of the seven-day Fathead minnow (*Pimephales promelas*) larval survival and growth test: an intra- and interlaboratory study. Environ. Tox. Chem. ***10***, 1189-1203.

(23) Calow P. (1993). Handbook of Ecotoxicology, Blackwells, Oxford. Vol. 1, capítulo 10: Methods for spawning, culturing and conducting toxicity tests with Early Life stages of Estuarine and Marine fish.

(24) Balon E.K. (1985). Early life history of fishes: New developmental, ecological and evolutionary perspectives, Junk Publ., Dordrecht, 280 pp.

(25) Blaxter J.H.S. (1988). Pattern and variety in development, In: W.S. Hoar y D.J. Randall Eds., Fish Physiology, vol. XIA, Academic press, pp 1-58.

CUADRO 1A: Especies de peces recomendadas para el ensayo

Agua dulce
Oncorhynchus mykiss Trucha arco iris (9) (16)
Danio rerio Pez cebra (7) (17) (18)
Cyprinus caprio Carpa común (8) (19)
Oryzias latipes Medaka (20) (21)
Pimephales promelas Piscardo (8) (22)

CUADRO 1B: Ejemplos de otras especies bien documentada que también han sido utilizadas

Agua dulce	Agua salada
Carassius auratus Carpa dorada (8)	*Menidia peninsulae* Pejerrey del Atlántico Occidental (23) (24) (25)
Lepomis macrochirus Pez sol de agallas azules (8)	*Clupea harengus* Arenque (24) (25)
	Gadus morhua Bacalao (24) (25)
	Cyprinodon variegatus Petota (23) (24) (25)

APÉNDICE 1

DIRECTRICES SOBRE LA REALIZACIÓN DE UN ENSAYO DE TOXICIDAD EN EMBRIONES Y ALEVINES DE PEZ CEBRA (*BRACHYDANIO RERIO*)

INTRODUCCIÓN

El pez cebra es originario de la costa de Coromandel en la India, donde vive en ríos de corriente rápida. Es una especie común de acuario, que pertenece a la familia de las carpas. La información relativa a los métodos de cría y los cuidados que requieren figuran en los manuales de referencia sobre peces tropicales. Laale ha estudiado su biología y su empleo en la investigación relacionada con la pesca (1).

Este pez rara vez supera los 45 mm de longitud. Su cuerpo cilíndrico posee entre 7 y 9 rayas horizontales de color azul oscuro y plateado, que se prolongan hasta las aletas caudal y anal. El dorso es verde aceituna. Los machos son más estrechos que las hembras, y éstas son más plateadas y presentan un abdomen más distendido, en particular antes del desove.

Los peces adultos soportan grandes variaciones de temperatura, pH y dureza. Sin embargo, para obtener peces sanos que produzcan huevos de buena calidad debe mantenérselos en condiciones óptimas.

Durante el desove, el macho persigue a la hembra y le da golpes con la cabeza. Los huevos son fecundados apenas expulsados. Los huevos, que son transparentes y no adherentes, caen al fondo, donde pueden ser ingeridos por los padres. La luz influye en el desove. Si la luz de la mañana es suficiente, los peces suelen desovar en las horas siguientes al amanecer.

Una hembra puede realizar desoves de varios centenares de huevos a intervalos de una semana.

ESTADO DE LOS PECES PARENTALES, REPRODUCCIÓN Y PRIMERAS FASES DE LA VIDA

Se selecciona un número adecuado de peces sanos y se mantienen en un agua apropiada (véase el apéndice 4, por ejemplo) al menos durante dos semanas antes de la fecha prevista para el desove. Los peces han de reproducirse al menos una vez antes de producir los huevos que vayan a emplearse en el ensayo. La densidad en este período no debe superar 1 gramo de peces por litro. La renovación regular del agua y la utilización de sistemas de purificación pueden dar lugar a densidades mayores. La temperatura en los acuarios debe mantenerse a 25 ± 2 °C y debe proporcionarse a los peces un régimen alimentario variado, que puede consistir, por ejemplo, en alimentos deshidratados adecuados que se encuentran en el comercio, Artemia vivos recién eclosionados, quironómidos, Dafnia o gusanos blancos (Enquitreidos).

A continuación se recogen dos métodos con los que se han obtenido en la práctica camadas suficientes de huevos fecundados sanos de cara a la realización de un ensayo:

i) se colocan 8 hembras y 16 machos en un acuario con 50 litros de agua de dilución y protegido de la luz directa. Debe evitarse en la mayor medida posible perturbarlos al menos durante 48 horas. En la tarde del día anterior al inicio del ensayo se coloca en el fondo del acuario un soporte para el desove, formado por un bastidor (de plexiglás u otro material adecuado) de 5 a 7 cm de alto, con una red de malla gruesa (2-5 mm) en la parte superior y una red de malla fina (10-30 μm) en la parte inferior. Se atan a la malla gruesa del soporte varios «árboles de desove», consistentes en una cuerda de nailon sin retorcer. Se deja a los peces 12 horas en la oscuridad y, a continuación, se enciende una luz tenue para que empiece el desove. Entre 2 y 4 horas después de éste, se retira el soporte y se recogen los huevos. El soporte impide que los peces ingieran los huevos, al tiempo que facilita la recogida de éstos. Los peces deben haber desovado al menos una vez antes de recoger los huevos que vayan a emplearse en el ensayo;

ii) se mantienen de 5 a 10 peces machos y hembras en acuarios individuales durante un mínimo de dos semanas antes de la fecha prevista para el desove. Entre 5 y 10 días después, el abdomen de las hembras se distiende y sus papilas genitales se hacen visibles. Los machos no tienen papilas. El desove se lleva a cabo en recipientes provistos de un falso fondo de malla (véase más arriba). El recipiente se llena con agua de dilución hasta una altura de 5 a 10 cm por encima de la malla. Se colocan una hembra y dos machos en el recipiente la víspera de la fecha prevista para el desove. Se aumenta progresivamente la temperatura del agua hasta un grado por encima de la temperatura de aclimatación. Se apaga la luz y se evita en la mayor medida posible toda perturbación de los peces. Por la mañana, se enciende una luz tenue para que empiece el desove. Entre 2 y 4 horas más tarde, se retiran los peces y se recogen los huevos. Si se necesitan más huevos de los que puede poner una hembra, pueden disponerse en paralelo los acuarios que sean necesarios. Si se registra la capacidad de reproducción de cada hembra antes del ensayo (volumen de la camada y calidad de los huevos), podrán seleccionarse para éste las que tengan mayor capacidad reproductora.

Los huevos se trasladan a los recipientes de ensayo en tubos de vidrio, de diámetro interno superior o igual a 4 mm y provistos de una pera de succión. El trasvase de huevos debe realizarse con la menor cantidad de agua posible. Los huevos pesan más que el agua y caen fuera del tubo. Debe evitarse que los huevos (y las larvas) estén en contacto con el aire. Se practica un examen microscópico de una o varias muestras del lote o lotes para cerciorarse de que no hay anomalías en las primeras fases del desarrollo. No está permitido desinfectar los huevos.

La tasa de mortalidad de los huevos más elevada se da durante las 24 horas siguientes a la fecundación. A menudo se observa durante ese período una tasa de mortalidad del 5 al 40 %. La degeneración de los huevos se debe a una fertilización fallida o a problemas en el desarrollo. Al parecer, la calidad de los huevos depende de la hembra, ya que algunas producen siempre huevos de buena calidad, mientras que otras no lo consiguen nunca. Además, el ritmo de desarrollo y de eclosión varía de una camada a otra. La tasa de supervivencia de los huevos correctamente fecundados y de las larvas suele ser elevada, por lo general superior al 90 %. A 25 ºC, los huevos eclosionan entre 3 y 5 días después de la fecundación y la vesícula vitelina se reabsorbe unos 13 días después de ésta.

Hisaoka y Battle han estudiado a fondo el desarrollo embrionario (2). La transparencia de los huevos y de las larvas eclosionadas permite seguir el desarrollo de los peces y detectar la presencia de malformaciones. Unas 4 horas después del desove ya pueden distinguirse los huevos fecundados de los no fecundados (3). Para ello, se colocan los huevos y las larvas en recipientes de ensayo pequeños y se estudian al microscopio.

Las condiciones de ensayo aplicables a las primeras fases de la vida figuran en el apéndice 2. Los valores óptimos de pH y dureza del agua de dilución son de 7,8 y de 250 mg $CaCO_3$/l, respectivamente.

CÁLCULOS Y ESTADÍSTICAS

Se propone un procedimiento en dos etapas. En primer lugar, se hace un análisis estadístico de los datos relativos a la mortalidad, las anomalías en el desarrollo y el momento de la eclosión. A continuación, se hace una evaluación estadística de la longitud corporal de los peces con las concentraciones a las que no se haya observado ningún efecto adverso sobre esos tres parámetros. Se recomienda proceder así porque las sustancias tóxicas pueden matar selectivamente a los peces más pequeños, retrasar el momento de la eclosión e inducir malformaciones macroscópicas, lo cual puede sesgar las mediciones de longitud. Además de ello, la cantidad de peces por medir con cada tratamiento será más o menos la misma, lo cual garantiza la validez del análisis estadístico del ensayo.

DETERMINACIÓN DE LA CL_{50} Y LA EC_{50}

Se calcula el porcentaje de huevos y larvas supervivientes y se corrige en función de la mortalidad en los controles mediante la fórmula de Abbott (4):

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

donde:

P = porcentaje de supervivientes corregido,

P' = porcentaje de supervivientes observado en la concentración de ensayo,

C = porcentaje de supervivientes en los controles.

Si es posible, la CL_{50} se determina por un método apropiado al final del ensayo.

Si se desea incluir las anomalías morfológicas en el tratamiento estadístico de la EC_{50}, pueden encontrarse indicaciones al respecto en el artículo de Stephan (5).

ESTIMACIÓN DE LA LOEC Y LA NOEC

Uno de los objetivos del ensayo con huevos y alevines es comparar los lotes sometidos a concentraciones positivas con los controles para determinar la LOEC, para lo cual habrá que emplear métodos de comparaciones múltiples (6) (7) (8) (9) (10).

BIBLIOGRAFÍA

(1) Laale H.W. (1977) The Biology and Use of the Zebrafish (*Brachydanio rerio*) in Fisheries Research. A Literature Review. J. Fish Biol. ***10***, 121-173.

(2) Hisaoka K.K. y Battle H.I. (1958). The Normal Development Stages of the Zebrafish *Brachydanio rerio* (Hamilton-Buchanan) J. Morph., ***102***, pp 311.

(3) Nagel R. (1986). Untersuchungen zur Eiproduktion beim Zebrabärbling (*Brachydanio rerio* Hamilton-Buchanan). Journal of Applied Ichthyology, ***2***, pp 173-181.

(4) Finney D.J. (1971). Probit Analysis, 3ª ed., Cambridge University Press, Gran Bretaña, pp 1-333.

(5) Stephan C.E. (1982). Increasing the Usefulness of Acute Toxicity Tests. Aquatic Toxicology and Hazard Assessment: Fifth Conference, ASTM STP 766, J.G. Pearson, R.B. Foster y W.E. Bishop, Eds., American Society for Testing and Materials, pp 69-81.

(6) Dunnett C.W. (1955). A Multiple Comparisons Procedure for Comparing Several Treatments with a Control. J. Amer. Statist. Assoc., ***50***, pp 1096-1121.

(7) Dunnett C.W. (1964) New Tables for Multiple Comparisons with a Control. Biometrics, ***20***, 482-491.

(8) Williams D.A. (1971). A Test for Differences Between Treatment Means when Several Dose Levels are Compared with a Zero Dose Control. Biometrics, ***27***, pp 103-117.

(9) Williams D.A. (1972). The Comparison of Several Dose Levels with a Zero Dose Control. Biometrics ***28***, pp 519-531.

(10) Sokal R.R. y Rohlf F.J. (1981). Biometry, the Principles and Practice of Statistics in Biological Research, W.H. Freeman and Co., San Francisco.

APÉNDICE 2

CONDICIONES Y DURACIÓN DEL ENSAYO Y CRITERIOS DE SUPERVIVENCIA PARA LAS ESPECIES RECOMENDADAS

Especie	Temperaturea (ºC)	Salinidad (0/00)	Fotoperíodo (horas)	Duración de las fases (días)		Duración habitual del ensayo	Supervivencia en los controles (% mínimo)	
				Embrión	Alevín		Tasa de eclosiones satisfactorias	Tras la eclosión
AGUA DULCE								
Brachydanio rerio pez cebra	25 ± 1	—	12-16	3-5	8-10	Desde lo antes posible tras la fecundación (fase precoz de gástrula) hasta 5 días después de la eclosión (8-10 días)	80	90
Oncorhynchus mykiss Trucha arco iris	10 ± 1 ([1]) 12 ± 1 ([2])	—	0 ([3])	30-35	25-30	Desde lo antes posible tras la fecundación (fase precoz de gástrula) hasta 20 días después de la eclosión (50-55 días)	66	70
Cyprinus carpio Carpa común	21-25	—	12-16	5	> 4	Desde lo antes posible tras la fecundación (fase precoz de gástrula) hasta 4 días después de la eclosión (8-9 días)	80	75
Oryzias latipes Medaka	24 ± 1 ([1]) 23 ± 1 ([2])	—	12-16	8-11	4-8	Desde lo antes posible tras la fecundación (fase precoz de gástrula) hasta 5 días después de la eclosión (13-16 días)	80	80
Pimephales promelas Piscardo	25 ± 2	—	16	4-5	5	Desde lo antes posible tras la fecundación (fase precoz de gástrula) hasta 4 días después de la eclosión (8-9 días)	60	70

([1]) Para los embriones.
([2]) Para las larvas.
([3]) Embriones y larvas en la oscuridad hasta una semana después de la eclosión, salvo durante las observaciones. Después, luz tenue hasta el final del ensayo.

APÉNDICE 3

CONDICIONES Y DURACIÓN DEL ENSAYO Y CRITERIOS DE SUPERVIVENCIA PARA OTRAS ESPECIES BIEN DOCUMENTADAS

Especie	Temperatura (ºC)	Salinidad (0/00)	Fotoperíodo (horas)	Duración de las fases (días)		Duración habitual del ensayo con embriones y alevines	Supervivencia en los controles (% mínimo)	
				Embriones	Alevín		Tasa de eclosiones satisfactorias	Tras la eclosión
AGUA DULCE								
Carassius auratus Carpa dorada	24 ± 1	—	—	3-4	> 4	Desde lo antes posible tras la fecundación (fase precoz de gástrula) hasta 4 días después de la eclosión (7 días)	—	80
Leopomis macrochirus Pez sol de agallas azules	21 ± 1	—	16	3	> 4	Desde lo antes posible tras la fecundación (fase precoz de gástrula) hasta 4 días después de la eclosión (7 días)	—	75
AGUA SALADA								
Menidia peninsulae Pejerrey del Atlántico Occidental	22-25	15-22	12	1,5	10	Desde lo antes posible tras la fecundación (fase precoz de gástrula) hasta 5 días después de la eclosión (6-7 días)	80	60
Clupea harengus Arenque	10 ± 1	8-15	12	20-25	3-5	Desde lo antes posible tras la fecundación (fase precoz de gástrula) hasta 3 días después de la eclosión (23-27 días)	60	80
Gadus morhua Bacalao	5 ± 1	5-30	12	14-16	3-5	Desde lo antes posible tras la fecundación (fase precoz de gástrula) hasta 3 días después de la eclosión (18 días)	60	80
Cyprinodon variegatus Petota	25 ± 1	15-30	12	—	—	Desde lo antes posible tras la fecundación (fase precoz de gástrula) hasta 4-7 días después de la eclosión (28 días)	> 75	80

APÉNDICE 4

ALGUNAS CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE UN AGUA DE DILUCIÓN ACEPTABLE

Sustancia	Concentraciones
Materia en partículas	< 20 mg/l
Carbono orgánico total	< 2 mg/l
Amoniaco no ionizado	< 1 µg/l
Cloro residual	< 10 µg/l
Plaguicidas organofosforados totales	< 50 ng/l
Plaguicidas organoclorados totales y bifenilos policlorados	< 50 ng/l
Cloro orgánico total	< 25 ng/l

C.16. ENSAYO DE TOXICIDAD ORAL AGUDA EN ABEJAS

1. MÉTODO

El presente ensayo de toxicidad aguda reproduce las directrices del documento OCDE TG 213 (1998).

1.1. INTRODUCCIÓN

El presente ensayo de toxicidad consiste en un método de laboratorio diseñado para determinar la toxicidad oral aguda de los productos fitosanitarios y otros productos químicos en abejas obreras adultas.

Para determinar y evaluar las características tóxicas de una sustancia puede ser preciso estudiar la toxicidad oral aguda en abejas, por ejemplo, cuando es probable que éstas queden expuestas a un producto químico determinado. El ensayo de toxicidad oral aguda se realiza para determinar la toxicidad inherente de los plaguicidas y otras sustancias para las abejas. Sus resultados se emplean para saber si es necesario profundizar en la evaluación. En particular, el método puede emplearse en programas de evaluación del peligro de los plaguicidas para las abejas, basados en una progresión secuencial desde los ensayos de toxicidad en laboratorio hasta los experimentos de semicampo y de campo (1). Los plaguicidas pueden someterse a ensayo en forma de principios activos (p.a.) o de productos formulados.

Debe emplearse un tóxico de referencia para comprobar la sensibilidad de las abejas y la precisión del procedimiento de ensayo.

1.2. DEFINICIONES

Toxicidad oral aguda: efectos nocivos que se manifiestan durante un período máximo de 96 horas tras la administración oral de una dosis única de la sustancia de ensayo.

Dosis: cantidad de sustancia de ensayo consumida. Se expresa en peso de la sustancia por animal de ensayo (µg/abeja). Dado que la alimentación es colectiva, no puede calcularse la dosis real por abeja, pero puede hacerse una estimación de la dosis media (sustancia de ensayo consumida en su totalidad/número de abejas en una jaula).

DL_{50} (dosis letal media) oral: dosis única, obtenida por estadística, de una sustancia que puede provocar la muerte del 50 % de los animales a los que se haya administrado por vía oral. La DL_{50} se expresa en µg de sustancia de ensayo por abeja. En el caso de los plaguicidas, la sustancia de ensayo puede ser un principio activo (p.a.) o un producto formulado que contenga uno o varios principios activos.

Mortalidad: número de animales muertos, es decir, completamente inmóviles.

1.3. PRINCIPIO DEL MÉTODO DE ENSAYO

Se expone a las abejas obreras adultas (*Apis mellifera*) a una gama de dosis de la sustancia de ensayo dispersada en una solución de sacarosa. A continuación, se alimenta a las abejas de la misma forma, pero sin sustancia de ensayo. Se registra la mortalidad todos los días, al menos durante 48 horas, y se compara con las cifras del control. Si la tasa de mortalidad aumenta entre las 24 y las 48 horas y la mortalidad del control permanece a un nivel aceptable, es decir, ≤ 10 %, está indicado prolongar el ensayo hasta un máximo de 96 horas. Se analizan los resultados para calcular la DL_{50} a las 24 y a las 48 horas y, en caso de que se haya prolongado el estudio, a las 72 y a las 96 horas.

1.4. VALIDEZ DEL ENSAYO

Para que el ensayo sea válido han de darse las condiciones siguientes:

— la mortalidad media del total de los controles no ha de superar el 10 % al final del ensayo,

— la DL_{50} del tóxico de referencia debe ajustarse a la gama especificada.

1.5. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1.5.1. **Recolección de las abejas**

Deben emplearse ejemplares adultos jóvenes de abejas obreras de la misma raza, edad, alimentación, etc. Las abejas han de proceder de colonias sanas y bien alimentadas, a ser posible sin enfermedades y con reina, y con antecedentes y estado fisiológico conocidos. Pueden recolectarse la mañana del día en que vaya a reali-

zarse el ensayo, o la víspera por la tarde y mantenerse en condiciones de ensayo hasta el día siguiente. Pueden emplearse abejas procedentes de cuadros sin cría, pero debe evitarse la recolección a principios de la primavera o a finales del otoño, pues en esas épocas las abejas modifican su fisiología. Si es preciso realizar el ensayo en esas épocas, las abejas pueden colocarse en una incubadora y criarse durante una semana con pan de abejas (polen tomado del panal) y solución de sacarosa. Si se utilizan abejas tratadas con productos químicos como antibióticos, anti-varroa, etc., antes de iniciar el ensayo de toxicidad habrá que esperar cuatro semanas desde el final del último tratamiento.

1.5.2. **Alojamiento y alimentación**

Se emplean jaulas fáciles de limpiar, bien ventiladas, de cualquier material apropiado, como acero inoxidable, tela metálica, plástico, madera desechable, etc., y de tamaño apropiado, es decir, suficientemente espaciosas para el número de abejas. Es preferible colocar grupos de 10 abejas en cada jaula.

Las abejas se mantienen en la oscuridad en un cuarto de experimentación a 25 ± 2 ºC. Debe registrarse a lo largo del ensayo la humedad relativa, que será por lo general del 50-70 %. Tanto el manejo como el tratamiento y las observaciones pueden realizarse con luz (del día). Se alimenta a las abejas con solución acuosa de sacarosa con una concentración final de 500 g/l (50 % w/v). Tras las dosis de ensayo, se las alimenta *ad libitum*. El sistema de alimentación debe permitir registrar la ingesta de cada jaula (véase el punto 1.6.3.1). Puede emplearse un tubo de vidrio de unos 50 mm de largo por 10 mm de ancho, con un extremo abierto de unos 2 mm de diámetro.

1.5.3. **Preparación de las abejas**

Se asignan las abejas de forma aleatoria a las jaulas, que se colocan, también de forma aleatoria, en el cuarto de experimentación.

Conviene suprimir la alimentación de las abejas 2 horas antes de iniciar el ensayo. Se recomienda esta práctica con el fin de que el contenido intestinal de todos los animales sea el mismo cuando comience el ensayo. Deben retirarse las abejas moribundas y sustituirse por otras sanas antes de empezar el ensayo.

1.5.4. **Preparación de las dosis**

Si la sustancia de ensayo puede mezclarse con agua, se añade directamente a una solución de sacarosa al 50 %. Si se trata de productos de calidad técnica o de sustancias escasamente solubles en agua, pueden emplearse disolventes orgánicos, emulgentes o dispersantes poco tóxicos para las abejas (por ejemplo, acetona, dimetilformamida o dimetilsulfóxido). La concentración del excipiente dependerá de la solubilidad de la sustancia de ensayo y ha de ser la misma para todas las concentraciones que se empleen en el ensayo. Por lo general, resulta adecuada una concentración de excipiente del 1 %, que no debe sobrepasarse.

Se preparan soluciones de control adecuadas, lo cual significa que, cuando se utilice un disolvente o dispersante para solubilizar la sustancia de ensayo, han de emplearse dos grupos de control distintos: una solución acuosa y una solución de sacarosa con el disolvente o excipiente a la concentración empleada en las dosis de ensayo.

1.6. PROCEDIMIENTO

1.6.1. **Grupos de ensayo y controles**

El número de dosis y pruebas en paralelo ha de ser suficiente desde el punto de vista estadístico para poder determinar la DL_{50} con un límite de confianza del 95 %. Suele ser necesaria una serie geométrica de cinco dosis con un factor que no sobrepase el 2,2 y que incluya la gama de la DL_{50}. No obstante, el factor de dilución y el número de concentraciones han de determinarse con arreglo a la pendiente de la curva de toxicidad (dosis/mortalidad) y al método estadístico que se haya elegido para analizar los resultados. Las concentraciones apropiadas para el tratamiento pueden establecerse tras un experimento de determinación de gamas.

Con cada concentración de ensayo deben tratarse al menos tres grupos en paralelo, de 10 abejas cada uno. Además de la serie de ensayo, deben efectuarse al menos tres lotes de control, de 10 abejas cada uno. También deben efectuarse lotes de control para los disolventes/excipientes que se utilicen (véase el punto 1.5.4).

1.6.2. **Tóxico de referencia**

Debe incluirse un tóxico de referencia en la serie de ensayo. Se utilizarán al menos tres dosis que abarquen la DL_{50} prevista. Para cada dosis de ensayo se emplearán al menos tres jaulas en paralelo, con 10 abejas cada una. El tóxico de referencia idóneo es el dimetoato, cuya DL_{50}-24 horas tras administración oral es del orden de 0,10-0,35 µg p.a./abeja (2). También pueden emplearse otros tóxicos si se dispone de datos suficientes para comprobar que la relación dosis/respuesta es la esperada (por ejemplo, paratión).

1.6.3. **Exposición**

1.6.3.1. *Administración de las dosis*

Debe administrarse a cada grupo de abejas 100-200 µl de solución acuosa de sacarosa al 50 % con la sustancia de ensayo a la concentración adecuada. Si la sustancia es poco soluble, poco tóxica o su concentración en la formulación es escasa, ha de administrarse un volumen mayor, pues se necesita una mayor cantidad de sustancia en la solución de sacarosa. Se controla la cantidad de alimento tratado que consume cada grupo. Una vez consumido el alimento (por lo general tras 3-4 horas), se retira el comedero de la jaula y se sustituye por otro con solución de sacarosa únicamente, que se proporciona *ad libitum*. El rechazo de la dosis de ensayo de algunos productos a concentraciones superiores puede dar lugar a un consumo escaso o nulo de alimento. Tras un máximo de 6 horas, el alimento tratado que no haya sido consumido se sustituye por solución de sacarosa sola. Se calcula el consumo de alimento tratado (por ejemplo, midiendo el volumen/peso del alimento tratado que haya sobrado).

1.6.3.2. *Duración*

Conviene que el ensayo dure hasta 48 horas después de la sustitución de la solución de ensayo por la de sacarosa sola. Si la mortalidad sigue aumentando en más del 10 % tras las primeras 24 horas, debe prolongarse el ensayo hasta un máximo de 96 horas, siempre y cuando la mortalidad del control no supere el 10 %.

1.6.4. **Observaciones**

Se registra la mortalidad a las 4, las 24 y las 48 horas del inicio del ensayo (es decir, de la administración de la dosis). Si es necesario prolongar el período de observación, se harán registros cada 24 horas, hasta un máximo de 96 horas, siempre y cuando la mortalidad del control no supere el 10 %.

Se calcula la cantidad de alimento consumido en cada grupo. Para saber si el alimento tratado es apetecible puede compararse el consumo de éste y el de alimento sin tratar, durante un período de 6 horas.

Debe registrarse todo comportamiento anormal observado durante el período de ensayo.

1.6.5. **Ensayo límite**

En algunos casos (por ejemplo, cuando se piense someter a ensayo una sustancia escasamente tóxica), puede realizarse un ensayo límite con 100 µg p.a./abeja para demostrar que la DL_{50} es superior a ese valor. Debe seguirse el mismo procedimiento, incluidos los tres grupos de ensayo en paralelo, con la dosis de ensayo, los controles pertinentes, el tóxico de referencia y para el cálculo de la cantidad de alimento tratado que se ha consumido. Si mueren abejas debe realizarse un estudio completo. Deben registrarse los efectos subletales, en caso de producirse (véase el punto 1.6.4).

2. **RESULTADOS E INFORME**

2.1. RESULTADOS

Se resumen los resultados en un cuadro que recoja, para cada grupo tratado, grupo de control y grupo con el tóxico de referencia, el número de abejas empleadas, la mortalidad en cada una de las observaciones y el número de abejas que presenten alteraciones del comportamiento. Se analizan los datos relativos a la mortalidad con métodos estadísticos apropiados (por ejemplo, análisis por probitas, media móvil, probabilidad binomial) (3) (4). Se trazan las curvas de dosis-respuesta correspondientes a todas las observaciones recomendadas y se calculan las pendientes de las mismas y las dosis letales medias (DL_{50}) con un límite de confianza del 95 %. La mortalidad de los controles puede corregirse mediante la corrección de Abbott (4) (5). Si el alimento tratado no se ha consumido en su totalidad, se calcula la cantidad de sustancia de ensayo consumida en cada grupo. La DL_{50} se expresa en µg de sustancia de ensayo por abeja.

2.2. INFORME DEL ENSAYO

El informe del ensayo debe incluir la información siguiente:

2.2.1. **Sustancia de ensayo:**

— naturaleza física y propiedades fisicoquímicas pertinentes (estabilidad en el agua, presión de vapor, etc.),

— identificación química: fórmula estructural, pureza, etc. (en el caso de los plaguicidas, identidad y concentración del principio o principios activos).

2.2.2. **Especie sometida a ensayo:**

— denominación científica, raza, edad aproximada (en semanas), método y fecha de recolección,

— información sobre las colonias de donde proceden las abejas de ensayo: estado de salud, enfermedades de los sujetos adultos, tratamientos previos, etc.

2.2.3. **Condiciones de ensayo:**

— temperatura y humedad relativa en el cuarto de experimentación,

— condiciones de alojamiento, incluido el tipo, tamaño y material de las jaulas,

— método de preparación de la solución madre y de ensayo (en su caso, el disolvente y su concentración),

— diseño del ensayo, por ejemplo, número de concentraciones y concentraciones de ensayo, número de controles, etc.,

— para cada concentración de ensayo y control, número de jaulas utilizadas en paralelo y número de abejas por jaula,

— fecha del ensayo.

2.2.4. **Resultados:**

— resultados del estudio previo de determinación de gamas, si procede,

— datos en bruto: mortalidad con cada dosis de ensayo en cada período de observación,

— gráfico de las curvas de dosis-respuesta al final del ensayo,

— valores de la DL_{50} con un límite de confianza del 95 ,% en cada período de observación recomendado, con la sustancia de ensayo y el tóxico de referencia,

— métodos estadísticos empleados para calcular la DL_{50},

— mortalidad en los controles,

— otros efectos biológicos observados o medidos en las abejas, como alteraciones del comportamiento (incluido el rechazo de la sustancia de ensayo), tasa de consumo del alimento tratado y sin tratar, etc.,

— toda desviación de los protocolos de ensayo aquí descritos y cualquier otra información de interés.

3. **BIBLIOGRAFÍA**

(1) EPPO/Council of Europe (1993). Decision-Making Scheme for the Environmental Risk Assessment of Plant Protection Products — Honeybees. EPPO bulletin, vol. 23, N.1, 151-165. Marzo de 1993.

(2) Gough, H. J., McIndoe, E.C., Lewis, G.B. (1994). The use of dimethoate as a reference compound in laboratory acute toxicity tests on honeybees (*Apis mellifera* L.) 1981-1992. Journal of Apicultural Research ,22, 119-125.

(3) Litchfield, J.T. y Wilcoxon, F. (1949). A simplified method of evaluating dose-effect experiments. Jour. Pharmacol. and Exper. Ther., 96, 99-113.

(4) Finney, D.J. (1971). Probit Analysis. 3ª ed., Cambridge, Londres y Nueva York.

(5) Abbott, W.S. (1925). A method for computing the effectiveness of an insecticide. Jour. Econ. Entomol., 18, 265-267.

C.17. ENSAYO DE TOXICIDAD AGUDA POR CONTACTO EN ABEJAS

1. MÉTODO

El presente ensayo de toxicidad aguda reproduce las directrices del documento OCDE TG 214 (1998).

1.1. INTRODUCCIÓN

El presente ensayo de toxicidad consiste en un método de laboratorio diseñado para determinar la toxicidad aguda por contacto de los productos fitosanitarios y otros productos químicos en abejas obreras adultas.

Para determinar y evaluar las características tóxicas de una sustancia puede ser preciso estudiar la toxicidad aguda por contacto en abejas, por ejemplo, cuando es probable que éstas queden expuestas a un producto químico determinado. El ensayo de toxicidad aguda por contacto se realiza para determinar la toxicidad inherente de los plaguicidas y otras sustancias para las abejas. Sus resultados se emplean para saber si es necesario profundizar en la evaluación. En particular, el método puede emplearse en programas de evaluación del peligro de los plaguicidas para las abejas, basados en una progresión secuencial desde los ensayos de toxicidad en laboratorio hasta los experimentos de semicampo y de campo (1). Los plaguicidas pueden someterse a ensayo en forma de principios activos (p.a.) o de productos formulados.

Debe emplearse un tóxico de referencia para comprobar la sensibilidad de las abejas y la precisión del procedimiento de ensayo.

1.2. DEFINICIONES

Toxicidad aguda por contacto: efectos nocivos que se manifiestan durante un período máximo de 96 horas tras la aplicación tópica de una dosis única de una sustancia.

Dosis: cantidad de sustancia de ensayo aplicada. Se expresa en peso de la sustancia por animal de ensayo (µg/abeja).

DL_{50} (dosis letal media) por contacto: dosis única, obtenida por estadística, de una sustancia que puede provocar la muerte del 50 % de los animales a los que se haya aplicado. La DL_{50} se expresa en µg de sustancia de ensayo por abeja. En el caso de los plaguicidas, la sustancia de ensayo puede ser un principio activo (p.a.) o un producto formulado que contenga uno o varios principios activos.

Mortalidad: número de animales muertos, es decir, completamente inmóviles.

1.3. PRINCIPIO DEL MÉTODO DE ENSAYO

Se expone a las abejas obreras adultas (*Apis mellifera*), por aplicación directa en el tórax (gotitas), a una gama de dosis de la sustancia de ensayo disuelta en un excipiente adecuado. El ensayo dura 48 horas. Si la tasa de mortalidad aumenta entre las 24 y las 48 horas y la mortalidad del control permanece a un nivel aceptable, es decir, <10 %, está indicado prolongar el ensayo hasta un máximo de 96 horas. Se registra la mortalidad todos los días y se compara con las cifras del control. Se analizan los resultados para calcular la DL_{50} a las 24 y a las 48 horas y, en caso de que se haya prolongado el estudio, a las 72 y a las 96 horas.

1.4. VALIDEZ DEL ENSAYO

Para que el ensayo sea válido han de darse las condiciones siguientes:

— la mortalidad media del total de los controles no ha de superar el 10 % al final del ensayo,

— la DL_{50} del tóxico de referencia debe ajustarse a la gama especificada.

1.5. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1.5.1. **Recolección de las abejas**

Deben emplearse ejemplares adultos jóvenes de abejas obreras de la misma raza, edad, alimentación, etc. Las abejas han de proceder de colonias sanas y bien alimentadas, a ser posible sin enfermedades y con reina, y con antecedentes y estado fisiológico conocidos. Pueden recolectarse la mañana del día en que vaya a reali-

zarse el ensayo, o la víspera por la tarde y mantenerse en condiciones de ensayo hasta el día siguiente. Pueden emplearse abejas procedentes de cuadros sin cría, pero debe evitarse la recolección a principios de la primavera o finales del otoño, pues en esas épocas las abejas modifican su fisiología. Si es preciso realizar el ensayo en esas épocas, las abejas pueden colocarse en una incubadora y criarse durante una semana con pan de abejas (polen tomado del panal) y solución de sacarosa. Si se utilizan abejas tratadas con productos químicos como antibióticos, anti-varroa, etc., antes de iniciar el ensayo de toxicidad habrá que esperar cuatro semanas desde el final del último tratamiento.

1.5.2. **Alojamiento y alimentación**

Se emplean jaulas fáciles de limpiar, bien ventiladas, de cualquier material apropiado, como acero inoxidable, tela metálica, plástico, madera desechable, etc., y de tamaño apropiado, es decir, suficientemente espaciosas para el número de abejas. Es preferible colocar grupos de 10 abejas en cada jaula.

Las abejas se mantienen en la oscuridad en un cuarto de experimentación a 25 ± 2 ºC. Debe registrarse a lo largo del ensayo la humedad relativa, que será por lo general del 50-70 %. Tanto el manejo como el tratamiento y las observaciones pueden realizarse con luz (del día). Se alimenta a las abejas con solución acuosa de sacarosa con una concentración final de 500 g/l (50 % w/v). Ésta se proporciona *ad libitum* mientras dure el ensayo en un comedero de abejas, que puede ser un tubo de vidrio de unos 50 mm de largo por 10 mm de ancho, con un extremo abierto de unos 2 mm de diámetro.

1.5.3. **Preparación de las abejas**

Antes de aplicar la sustancia de ensayo, pueden anestesiarse las abejas con anhídrido carbónico o nitrógeno. Debe reducirse al mínimo la cantidad de anestésico aplicado y el tiempo de exposición. Se retiran las abejas moribundas y se sustituyen por otras sanas antes de empezar el ensayo.

1.5.4. **Preparación de las dosis**

La sustancia de ensayo se diluye en un excipiente, que puede ser un disolvente orgánico o una solución acuosa con un humectante. La acetona es el disolvente orgánico más conveniente, si bien pueden emplearse otros escasamente tóxicos para las abejas (por ejemplo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido). Si se trata de formulados dispersados en agua o de sustancias orgánicas de gran polaridad insolubles en disolventes orgánicos, puede resultar más fácil aplicarlos en una solución débil de un humectante de una marca comercial (Agral, Cittowett, Lubrol, Triton, Tween, etc.).

Se preparan soluciones de control adecuadas, lo cual significa que, cuando se utilice un disolvente o dispersante para solubilizar la sustancia de ensayo, han de emplearse dos grupos de control distintos: uno con agua y otro con disolvente/dispersante.

1.6. PROCEDIMIENTO

1.6.1. **Grupos de ensayo y controles**

El número de dosis y pruebas en paralelo ha de ser suficiente desde el punto de vista estadístico para poder determinar la DL_{50} con un límite de confianza del 95 %. Suele ser necesaria una serie geométrica de cinco dosis con un factor que no sobrepase el 2,2 y que incluya la gama de la DL_{50}. No obstante, el número de concentraciones ha de determinarse con arreglo a la pendiente de la curva de toxicidad (dosis/mortalidad) y al método estadístico que se haya elegido para analizar los resultados. Las concentraciones apropiadas para el tratamiento pueden establecerse tras un experimento de determinación de gamas.

Con cada concentración de ensayo deben tratarse al menos tres grupos en paralelo, de 10 abejas cada uno.

Además de la serie de ensayo, deben efectuarse al menos tres lotes de control, de 10 abejas cada uno. En su caso, deben hacerse tres lotes de control adicionales, de 10 abejas cada uno, con el disolvente orgánico o humectante.

1.6.2. **Tóxico de referencia**

Debe incluirse un tóxico de referencia en la serie de ensayo. Se utilizarán al menos tres dosis que abarquen la DL_{50} prevista. Para cada dosis de ensayo se emplearán al menos tres jaulas en paralelo, con 10 abejas cada una. El tóxico de referencia idóneo es el dimetoato, cuya DL_{50}-24 horas por contacto es del orden de 0,10-0,35 µg p.a./abeja (2). También pueden emplearse otros tóxicos si se dispone de datos suficientes para comprobar que la relación dosis/respuesta es la esperada (por ejemplo, paratión).

1.6.3. **Exposición**

1.6.3.1. *Administración de las dosis*

Se hace una aplicación local a cada una de las abejas anestesiadas. Las abejas se asignan de forma aleatoria para las distintas dosis de ensayo y los controles. Con un microaplicador, se aplica a cada abeja en la cara dorsal del tórax 1 µl de solución con sustancia de ensayo a la concentración adecuada. Si procede, pueden aplicarse otros volúmenes. Después de la aplicación, se colocan las abejas en las jaulas de ensayo y se les proporciona solución de sacarosa.

1.6.3.2. *Duración*

Conviene que el ensayo dure 48 horas. Si la mortalidad sigue aumentando en más del 10 % entre las 24 y las 48 horas, debe prolongarse el ensayo hasta un máximo de 96 horas, siempre y cuando la mortalidad del control no supere el 10 %.

1.6.4. **Observaciones**

Se registra la mortalidad a las 4, las 24 y las 48 horas de la administración de la dosis. Si es necesario prolongar el período de observación, se harán registros cada 24 horas, hasta un máximo de 96 horas, siempre y cuando la mortalidad del control no supere el 10 %.

Debe registrarse todo comportamiento anormal observado durante el período de ensayo.

1.6.5. **Ensayo límite**

En algunos casos (por ejemplo, cuando se piense someter a ensayo una sustancia escasamente tóxica), puede realizarse un ensayo límite con 100 µg p.a./abeja para demostrar que la DL_{50} es superior a ese valor. Debe seguirse el mismo procedimiento, incluidos los tres grupos de ensayo en paralelo, con la dosis de ensayo, los controles pertinentes y el tóxico de referencia. Si mueren abejas debe realizarse un estudio completo. Deben registrarse los efectos subletales, en caso de producirse (véase el punto 1.6.4).

2. **RESULTADOS E INFORME**

2.1. RESULTADOS

Se resumen los resultados en un cuadro que recoja, para cada grupo tratado, grupo de control y grupo con el tóxico de referencia, el número de abejas empleadas, la mortalidad en cada una de las observaciones y el número de abejas que presenten alteraciones del comportamiento. Se analizan los datos relativos a la mortalidad con métodos estadísticos apropiados (por ejemplo, análisis por probitas, media móvil, probabilidad binomial) (3) (4). Se trazan las curvas de dosis-respuesta correspondientes a todas las observaciones recomendadas (a las 24, 48 y, en su caso, 72 horas y 96 horas) y se calculan las pendientes de las mismas y las dosis letales medias (DL_{50}) con un límite de confianza del 95 %. La mortalidad de los controles puede corregirse mediante la corrección de Abbott (4) (5). La DL_{50} se expresa en µg de sustancia de ensayo por abeja.

2.2. INFORME DEL ENSAYO

El informe del ensayo debe incluir la información siguiente:

2.2.1. **Sustancia de ensayo:**

— naturaleza física y propiedades fisicoquímicas (estabilidad en el agua, presión de vapor, etc.),

— identificación química: fórmula estructural, pureza, etc. (en el caso de los plaguicidas, identidad y concentración del principio o principios activos).

2.2.2. **Especie sometida a ensayo:**

— denominación científica, raza, edad aproximada (en semanas), método y fecha de recolección,

— información sobre las colonias de donde proceden las abejas de ensayo: estado de salud, enfermedades de los sujetos adultos, tratamientos previos, etc.

2.2.3. **Condiciones de ensayo:**

— temperatura y humedad relativa en el cuarto de experimentación,

— condiciones de alojamiento, incluido el tipo, tamaño y material de las jaulas,

— método de administración de la sustancia de ensayo: disolvente, volumen de solución de ensayo, anestésicos empleados, etc.,

— diseño del ensayo, por ejemplo, número de concentraciones y concentraciones de ensayo, número de controles, etc.; para cada concentración de ensayo y control, número de jaulas utilizadas en paralelo y número de abejas por jaula,

— fecha del ensayo.

2.2.4. **Resultados:**

— resultados del estudio previo de determinación de gamas, si procede,

— datos en bruto: mortalidad con cada concentración de ensayo en cada período de observación,

— gráfico de las curvas de dosis-respuesta al final del ensayo,

— valores de la DL_{50} con un límite de confianza del 95 % en cada período de observación recomendado, con la sustancia de ensayo y el tóxico de referencia,

— métodos estadísticos empleados para calcular la DL_{50},

— mortalidad en los controles,

— otros efectos biológicos observados o medidos en las abejas, así como cualquier reacción anormal,

— toda desviación de los protocolos de ensayo aquí descritos y cualquier otra información de interés.

3. **BIBLIOGRAFÍA**

(1) EPPO/Council of Europe (1993). Decision-Making Scheme for the Environmental Risk Assessment of Plant Protection Products — Honeybees. EPPO bulletin, vol. 23, N.1, 151-165. Marzo de 1993.

(2) Gough, H. J., McIndoe, E.C., Lewis, G.B. (1994). The use of dimethoate as a reference compound in laboratory acute toxicity tests on honeybees (*Apis mellifera* L.) ,1981-1992. Journal of Apicultural Research 22 119-125.

(3) Litchfield, J.T. y Wilcoxon, F. (1949). A simplified method of evaluating dose-effect experiments. Jour. Pharmacol. and Exper. Ther., 96, 99-113.

(4) Finney, D.J. (1971). Probit Analysis. 3ª ed., Cambridge, Londres y Nueva York.

(5) Abbott, W.S. (1925). A method for computing the effectiveness of an insecticide. Jour. Econ. Entomol. 18, 265-267.

C.18. ADSORCIÓN/DESORCIÓN SEGÚN UN MÉTODO DE EQUILIBRIO POR LOTES

1. MÉTODO

Este método reproduce las directrices de la OCDE TG 106 para la determinación de la adsorción/desorción en el suelo, según un método de equilibrio por lotes (2000).

1.1. INTRODUCCIÓN

El método tiene en cuenta una prueba de anillo y un taller para la selección de suelo con vistas al desarrollo de una prueba de adsorción (1) (2) (3) (4), así como distintas directrices nacionales vigentes (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11).

Los estudios de adsorción/desorción son útiles para proporcionar información esencial sobre la movilidad de las sustancias químicas y su distribución en los compartimentos edáfico, acuático y aéreo de la biosfera (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21). Esta información puede ser utilizada en la predicción o estimación, por ejemplo, de la capacidad de una sustancia química para su degradación (22) (23), transformación y absorción por organismos (24), lixiviación a través del perfil edáfico (16) (18) (19) (21) (25) (26) (27) (28), volatilidad desde el suelo (21) (29) (30) o arrastre desde la tierra hasta las aguas naturales (18) (31) (32). Los datos de adsorción pueden utilizarse para establecer comparaciones y modelos (19) (33) (34) (35).

La distribución de una sustancia química entre las fases edáfica y acuosa es un proceso complejo que depende de diversos factores: la naturaleza química de la sustancia (12) (36) (37) (38) (39) (40), las características del suelo (4) (12) (13) (14) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) y factores climáticos tales como las precipitaciones, la temperatura, la luz solar y el viento. Así pues, los numerosos fenómenos y mecanismos implicados en el proceso de adsorción de una sustancia química por el suelo no pueden definirse completamente con un modelo simplificado de laboratorio como es el presente método. Sin embargo, esta tentativa, aunque no puede cubrir todos los casos ambientalmente posibles, proporciona información valiosa sobre la importancia ambiental de la adsorción de una sustancia química.

Véase también la introducción general.

1.2. OBJETO

El objeto del método es estimar el comportamiento de adsorción/desorción de una sustancia en los suelos. Lo que se pretende es obtener un valor de sorción que pueda utilizarse para predecir el reparto en diversas condiciones ambientales; con este fin, se determinan los coeficientes de adsorción en el equilibrio de una sustancia química en diversos suelos en función de las características de éstos (por ejemplo, contenido de carbono orgánico, contenido de arcilla y textura del suelo y pH). Hay que utilizar diversos tipos de suelo para cubrir lo más ampliamente posible las interacciones de una sustancia dada con suelos naturales.

En este método, la adsorción representa el proceso de enlace de una sustancia química a las superficies de los suelos; no se distingue entre diversos procesos de adsorción (adsorción física y química) y procesos tales como la degradación catalizada en superficie, la adsorción en la masa o las reacciones químicas. La adsorción que pueda darse en las partículas coloidales (diámetro < 0,2 μm) generadas por los suelos no se tiene en cuenta completamente.

Los parámetros del suelo que se consideran más importantes para la adsorción son los siguientes: contenido de carbono orgánico (3) (4) (12) (13) (14) (41) (43) (44) (45) (46) (47) (48); contenido de arcilla y textura del suelo (3) (4) (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) y pH para los compuestos ionizables (3) (4) (42). Otros parámetros del suelo que pueden influir en la adsorción/desorción de determinadas sustancias son la capacidad efectiva de intercambio catiónico (ECEC), el contenido de óxidos amorfos de hierro y aluminio, particularmente en caso de suelos volcánicos y tropicales (4), y la superficie específica (49).

La prueba se diseña para evaluar la adsorción de una sustancia química en distintos tipos de suelo con una amplia gama de contenido de carbono orgánico, contenido de arcilla y textura del suelo, y pH. Comprende tres etapas:

Etapa 1: Estudio preliminar para determinar:

- la proporción suelo/solución,
- el tiempo de equilibrio para la adsorción y la cantidad de sustancia problema adsorbida en el equilibrio,
- la adsorción de la sustancia problema en las superficies de los recipientes del ensayo y la estabilidad de dicha sustancia durante el período de prueba.

Etapa 2: Prueba de barrido: se estudia la adsorción en cinco tipos diversos de suelo mediante cinética de adsorción con una sola concentración y determinación del coeficiente de distribución K_d y K_{oc}.

Etapa 3: Determinación de las isotermas de adsorción de Freundlich para determinar la influencia de la concentración sobre el grado de adsorción en los suelos.

Estudio de la desorción mediante cinética de desorción/isotermas de desorción de Freundlich (apéndice 1).

1.3. DEFINICIONES Y UNIDADES

Símbolo	Definición	Unidad
A_{t_i}	Adsorción porcentual al tiempo t_i	%
A_{eq}	Adsorción porcentual en el equilibrio de adsorción	%
$m_s^{ads}(t_i)$	Masa de la sustancia problema adsorbida en el suelo al tiempo t_i	µg
$m_s^{ads}(\Delta t_i)$	Masa de la sustancia problema adsorbida en el suelo durante el intervalo de tiempo Δt_i	µg
$m_s^{ads}(eq)$	Masa de la sustancia problema adsorbida en el suelo en el equilibrio de adsorción	µg
m_0	Masa de la sustancia problema en el tubo de ensayo, al principio de la prueba de adsorción	µg
$m_m^{ads}(t_i)$	Masa de la sustancia problema medida en una alícuota (v_a^A) al tiempo t_i	µg
$m_{aq}^{ads}(eq)$	Masa de la sustancia en la solución en el equilibrio de adsorción	µg
m_{soil}	Cantidad de la fase edáfica, expresada en masa seca de suelo	g
C_{st}	Concentración en masa de la solución madre de la sustancia	µg cm^{-3}
C_0	Concentración inicial en masa de la solución problema en contacto con el suelo	µg cm^{-3}
$C_{aq}^{ads}(t_i)$	Concentración en masa de la sustancia en la fase acuosa al tiempo t_i en que se realiza el análisis	µg cm^{-3}
$C_s^{ads}(eq)$	Contenido de la sustancia adsorbida en el suelo en el equilibrio de adsorción	µg g^{-1}
$C_{aq}^{ads}(eq)$	Concentración en masa de la sustancia en la fase acuosa en el equilibrio de adsorción	µg cm^{-3}
V_0	Volumen inicial de la fase acuosa en contacto con el suelo durante la prueba de adsorción	cm^3
v_a^A	Volumen de la alícuota en que se mide la sustancia problema	cm^3
K_d	Coeficiente de distribución de la adsorción	cm^3 g^{-1}
K_{oc}	Coeficiente de adsorción normalizado para tener en cuenta el carbono orgánico	cm^3 g^{-1}
K_{om}	Coeficiente de distribución normalizado para tener en cuenta la materia orgánica	cm^3 g^{-1}
K_F^{ads}	Coeficiente de adsorción de Freundlich	µg $^{1-1/n}$ (cm^3) $^{1/n}$ g^{-1}
1/n	Exponente de Freundlich	
D_{t_i}	Desorción porcentual al tiempo t_i	%
$D_{\Delta t_i}$	Desorción porcentual en el intervalo de tiempo Δt_i	%
K_{des}	Coeficiente de desorción aparente	cm^3 g^{-1}
K_F^{des}	Coeficiente de desorción de Freundlich	µg $^{1-1/n}$ (cm^3) $^{1/n}$ g^{-1}
m_{aq}^{des} (t_i)	Masa de la sustancia problema desorbida del suelo al tiempo t_i	µg

Símbolo	Definición	Unidad
m_{aq}^{des} (Δt_i)	Masa de la sustancia problema desorbida del suelo durante el intervalo de tiempo Δt_i	µg
m_m^{des}(eq)	Masa de la sustancia determinada analíticamente en la fase acuosa en el equilibrio de desorción	µg
m_{aq}^{des}(eq)	Masa total de la sustancia problema desorbida en el equilibrio de desorción	µg
$m_s^{des}(\Delta t_i)$	Masa de la sustancia que permanece adsorbida en el suelo después del intervalo de tiempo Δt_i	µg
m_{aq}^{A}	Masa de la sustancia que queda en solución después de alcanzado el equilibrio de adsorción debido a la sustitución incompleta del volumen	µg
C_s^{des}(eq)	Contenido de la sustancia problema que permanece adsorbida en el suelo en el equilibrio de desorción	µg g^{-1}
C_{aq}^{des}(eq)	Concentración en masa de la sustancia problema en la fase acuosa en el equilibrio de desorción	µg cm^{-3}
V_T	Volumen total de la fase acuosa en contacto con el suelo durante el experimento de cinética de desorción llevado a cabo con el método en serie	cm^3
V_R	Volumen del sobrenadante retirado del tubo después de alcanzar el equilibrio de adsorción y sustituido por el mismo volumen de solución de $CaCl_2$ 0,01 M	cm^3
v_a^D	Volumen de la alícuota tomada para el análisis a partir del tiempo (*i*), durante el experimento de cinética de desorción realizado con el método en serie	cm^3
V_r^i	Volumen de la solución tomada del tubo (*i*) para la medida de la sustancia problema, en el experimento de cinética de desorción (método paralelo)	cm^3
V_r^F	Volumen de la solución tomada del tubo para la medida de la sustancia problema, en el equilibrio de desorción	cm^3
MB	Balance de masa	%
m_E	Masa total de la sustancia problema extraída del suelo y de las paredes del recipiente del ensayo en dos pasos	µg
V_{rec}	Volumen del sobrenadante recuperado después del equilibrio de adsorción	cm^3
P_{ow}	Coeficiente de reparto octanol/agua	
pKa	Constante de disociación	
S_w	Hidrosolubilidad	g l^{-1}

1.4. PRINCIPIO DEL MÉTODO DE ENSAYO

A las muestras de suelo de peso seco conocido que se han preequilibrado en $CaCl_2$ 0,01 M se añaden volúmenes conocidos de soluciones de concentración también conocida de la sustancia problema, no marcada ni radiomarcada, en $CaCl_2$ 0,01 M. La mezcla se agita durante un tiempo adecuado. Las suspensiones de suelo se separan entonces por centrifugación y, si se desea, por filtración, y se analiza la fase acuosa. La cantidad de sustancia problema adsorbida en la muestra de suelo se calcula como la diferencia entre la cantidad de sustancia problema inicialmente presente en la solución y la cantidad que permanece al final del experimento (método indirecto).

Como opción, la cantidad de sustancia problema adsorbida puede determinarse también directamente por análisis del suelo (método directo). Este procedimiento, que implica someter el suelo a extracción gradual con el solvente apropiado, se recomienda en caso de que no pueda determinarse exactamente la diferencia de concentración de la sustancia en la solución. Los siguientes son ejemplos de tales casos: adsorción de la sustancia problema en la superficie de los recipientes del ensayo, inestabilidad de la sustancia problema en la escala de tiempo del experimento, adsorción débil que dé solamente un pequeño cambio de concentración en la solu-

ción, y adsorción fuerte que deje una concentración tan baja que no pueda determinarse exactamente. Si se utiliza una sustancia radiomarcada, la extracción del suelo puede evitarse mediante análisis de la fase edáfica por combustión y recuento de centelleo líquido. Sin embargo, el recuento de centelleo líquido es una técnica inespecífica que no puede distinguir entre productos parentales y productos de transformación; por lo tanto, debe utilizarse solamente si la sustancia problema es estable durante la duración del estudio.

1.5. INFORMACIÓN SOBRE LA SUSTANCIA PROBLEMA

Los reactivos químicos deben ser de grado analítico. Se recomienda el uso de sustancias problema no marcadas de composición conocida y pureza preferiblemente del 95 %, al menos, o de sustancias problema radiomarcadas de composición y radiopureza conocidas. En caso de marcadores de semivida breve, deben aplicarse correcciones para tener en cuenta su desintegración.

Antes de llevar a cabo una prueba de adsorción/desorción, debe disponerse de la siguiente información sobre la sustancia problema:

a) hidrosolubilidad (A.6);

b) presión de vapor (A.4) o constante de la ley de Henry;

c) degradación abiótica: hidrólisis en función del pH (C.7);

d) coeficiente de reparto (A.8);

e) biodegradabilidad fácil (C.4) o transformación aerobia y anaerobia en el suelo;

f) pKa de las sustancias ionizables;

g) fotólisis directa en agua (es decir, espectro de absorción ultravioleta-visible en el agua, rendimiento cuántico) y fotodegradación en el suelo.

1.6. APLICABILIDAD DE LA PRUEBA

La prueba es aplicable a las sustancias químicas respecto de las cuales se dispone de un método analítico con la suficiente exactitud. Un parámetro importante que puede influir en la fiabilidad de los resultados, especialmente cuando se sigue el método indirecto, es la estabilidad de la sustancia problema en la escala de tiempo de la prueba. Así pues, es necesario comprobar la estabilidad en un estudio preliminar; si se observa alguna transformación en la escala de tiempo de la prueba, se recomienda que el estudio principal se realice analizando tanto la fase edáfica como la acuosa.

Pueden surgir dificultades en la realización de esta prueba con sustancias problema cuya hidrosolubilidad sea baja ($S_w < 10^{-4}$ g l^{-1}), así como con sustancias muy cargadas, debido al hecho de que la concentración en la fase acuosa no puede medirse analíticamente con la suficiente exactitud. En estos casos hay que tomar medidas adicionales. En las secciones pertinentes del presente método se dan indicaciones sobre cómo tratar estos problemas.

Al probar sustancias volátiles, debe tenerse cuidado para evitar pérdidas durante el estudio.

1.7. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1.7.1. **Instrumentos y reactivos químicos**

Equipo normal de laboratorio, especialmente el siguiente:

a) tubos o recipientes para llevar a cabo los experimentos. Es importante que estos tubos o recipientes:

— ajusten directamente en la centrifugadora para minimizar los errores de manipulación y transferencia,

— estén hechos de un material inerte que minimice la adsorción de la sustancia problema en su superficie;

b) dispositivo de agitación: agitador rotatorio o equipo equivalente; el dispositivo de agitación debe mantener el suelo en suspensión durante la agitación;

c) centrifugadora: preferiblemente de alta velocidad con, por ejemplo, fuerzas de centrifugación > 3 000 g, con temperatura controlada, capaces de retirar de la solución acuosa partículas con un diámetro mayor de 0,2 µm. Los recipientes deben estar cerrados durante la agitación y la centrifugación para evitar fenómenos de volatilidad y pérdidas de agua; para minimizar la adsorción sobre ellos, deben utilizarse tapones desactivados, tales como tapones de rosca con revestimiento de teflón;

d) opcional: dispositivo de filtración; filtros de 0,2 µm de porosidad, estériles, de un solo uso. Debe tenerse especial cuidado en la selección del material del filtro, a fin de evitar cualquier pérdida de la sustancia problema sobre él; para las sustancias problema poco solubles no se recomienda usar material orgánico;

e) instrumentación analítica, adecuada para medir la concentración de la sustancia problema;

f) estufa de laboratorio, capaz de mantener una temperatura de 103 a 110 °C.

1.7.2. **Caracterización y selección de los suelos**

Los suelos deben caracterizarse por tres parámetros considerados en gran parte responsables de la capacidad de adsorción: carbono orgánico, contenido de arcilla y textura de suelo, y pH. Como ya se ha mencionado (véase el punto 1.2) la adsorción/desorción de ciertas sustancias puede verse afectada por otras propiedades fisicoquímicas del suelo, que deben considerarse en tales casos.

Los métodos utilizados para la caracterización de suelo son muy importantes y pueden tener una influencia significativa en los resultados. Por lo tanto, se recomienda que se mida el pH del suelo en una solución de $CaCl_2$ 0,01 M (que es la solución utilizada en la prueba de adsorción/desorción) según el método correspondiente de la ISO (por ejemplo, ISO-10390-1). También se recomienda que las otras propiedades pertinentes del suelo se determinen según métodos normalizados [por ejemplo, el Manual de análisis de suelo (*Handbook of Soil Analysis*)] de la ISO; esto permite que el análisis de los datos de sorción se base en parámetros del suelo normalizados en conjunto. En el punto 3, «Bibliografía» (50-52), se da información sobre métodos normalizados existentes de análisis y caracterización del suelo. Para el calibrado de los métodos de prueba del suelo, se recomienda el uso de suelos de referencia.

En el cuadro 1 se da información sobre la selección de suelos para los experimentos de adsorción/desorción. Los siete suelos seleccionados cubren los tipos de suelo de las zonas geográficas templadas. En caso de sustancias problema ionizables, los suelos seleccionados deben cubrir una gama amplia de pH, para poder evaluar la adsorción de la sustancia en sus formas ionizada y no ionizada. En el punto 1.9, «Realización de la prueba», figuran orientaciones sobre cuántos suelos distintos han de utilizarse en las diversas fases de la prueba.

Si se prefieren otros tipos de suelo, deben caracterizarse por los mismos parámetros y ser similares a los descritos en el cuadro 1 en cuanto a la variación de sus propiedades, incluso aunque no se ajusten exactamente a los criterios.

CUADRO 1: **Información sobre la selección de muestras de suelo para los estudios de adsorción/desorción**

Tipo de suelo	Gama de pH (en $CaCl_2$ 0,01 M)	Contenido de carbono orgánico (%)	Contenido de arcilla (%)	Textura del suelo ([1])
1	4,5-5,5	1,0-2,0	65-80	Arcilla
2	> 7,5	3,5-5,0	20-40	Franco-arcilloso
3	5,5-7,0	1,5-3,0	15-25	Franco-limoso
4	4,0-5,5	3,0-4,0	15-30	Franco
5	< 4,0-6,0 ([2])	< 0,5-1,5 ([2]) ([3])	< 10-15 ([2])	Franco-arenoso
6	> 7,0	< 0,5-1,0 ([2]) ([3])	40-65	Franco-arcilloso/ arcilla
7	< 4,5	> 10	< 10	Arena/franco-arenoso

([1]) Según el sistema de la FAO y los Estados Unidos de América (85).
([2]) Las variables respectivas deben mostrar preferentemente valores dentro de la gama considerada. Si, no obstante, hay dificultades para encontrar material de suelo adecuado, se aceptarán valores por debajo del mínimo indicado.
([3]) Los suelos con menos del 0,3 % de carbono orgánico pueden perturbar la correlación entre el contenido orgánico y la adsorción. Así pues, se recomienda el uso de suelos con un contenido mínimo de carbono orgánico del 0,3 %.

1.7.3. **Recogida y conservación de muestras de suelo**

1.7.3.1. *Recogida*

No se recomienda ninguna técnica o herramienta de muestreo específica; la técnica de muestreo depende del propósito del estudio (53) (54) (55) (56) (57) (58).

Deben considerarse los elementos siguientes:

a) es necesario tener información detallada sobre las circunstancias del yacimiento, incluyendo la situación, cubierta vegetal, tratamientos con plaguicidas y fertilizantes, adiciones biológicas o contaminación accidental. Deben seguirse las recomendaciones de la norma de la ISO sobre muestreo del suelo (ISO 10381-6) en cuanto a la descripción del sitio de muestreo;

b) hay que definir el sitio de muestreo por sus coordenadas UTM (proyección universal transversal de Mercator/cero geodésico horizontal europeo) o geográficas; así se puede volver a recoger en el futuro un suelo particular o definir el suelo bajo diversos sistemas de clasificación utilizados en países diferentes. Solamente debe recogerse el horizonte A hasta una profundidad máxima de 20 cm. Especialmente en el caso del suelo de tipo 7, si hay un horizonte O_h presente como parte del suelo, debe incluirse en el muestreo.

Las muestras de suelo deben transportarse utilizando recipientes y bajo condiciones de temperatura que garanticen que no se alteran perceptiblemente las propiedades iniciales del suelo.

1.7.3.2. *Conservación*

Se prefiere el uso de suelos tomados recientemente del yacimiento. Solamente si esto no es posible, el suelo puede conservarse a temperatura ambiente y secado al aire. No se recomienda ningún límite de tiempo de conservación, pero los suelos almacenados durante más de tres años deben volver a analizarse en cuanto a su contenido de carbono orgánico, pH y capacidad de intercambio catiónico (CEC), antes de que se utilicen.

1.7.3.3. *Manipulación y preparación de las muestras de suelo para la prueba*

Los suelos se secan al aire a temperatura ambiente (preferiblemente entre 20 y 25 °C). La desagregación debe llevarse a cabo con la fuerza mínima, de modo que la textura original del suelo cambie lo menos posible. Los suelos se tamizan a un tamaño de partícula ≤ 2 mm; deben seguirse las recomendaciones de la norma de la ISO sobre muestreo de suelo (ISO 10381-6) en cuanto al proceso de tamizado. Se recomienda una homogeneización cuidadosa, ya que aumenta la reproducibilidad de los resultados. El índice de humedad de cada suelo se determina en tres alícuotas mediante calentamiento a 105 °C hasta que no haya ningún cambio significativo en el peso (aproximadamente 12 horas). Para todos los cálculos, la masa del suelo hace referencia a la masa seca en estufa, es decir, el peso del suelo corregido para descontar el índice de humedad.

1.7.4. **Preparación de la sustancia problema para su aplicación al suelo**

La sustancia problema se disuelve en una solución de $CaCl_2$ 0,01 M en agua destilada o desionizada; la solución de $CaCl_2$ se utiliza como fase solvente acuosa para mejorar la centrifugación y minimizar el intercambio catiónico. La concentración de la solución madre debe ser preferiblemente tres órdenes de magnitud más alta que el límite de detección del método analítico utilizado. Este umbral garantiza la exactitud de las medidas en cuanto a la metodología seguida en este método; además, la concentración de la solución madre debe estar por debajo de la hidrosolubilidad de la sustancia problema.

La solución madre debe prepararse de preferencia justo antes de la aplicación a las muestras de suelo y debe guardarse cerrada en la oscuridad a 4 °C. El tiempo de conservación depende de la estabilidad de la sustancia problema y de su concentración en la solución.

Solamente en el caso de las sustancias poco solubles ($S_w < 10^{-4}$ g l^{-1}), puede ser necesario añadir un agente de solubilización apropiado cuando sea difícil disolver la sustancia problema. Este agente de solubilización: a) debe ser miscible con agua, como el metanol o el acetonitrilo; b) su concentración no debe exceder del 1 % del volumen total de la solución madre y debe constituir menos de ese límite en la solución de la sustancia problema que se vaya a poner en contacto con el suelo (preferentemente menos del 0,1 %), y c) no debe ser un agente tensoactivo ni experimentar reacciones solvolíticas con la sustancia problema. El uso de un agente de solubilización debe constar y justificarse en el informe sobre los datos.

Otra opción para sustancias poco solubles es añadir al sistema de prueba sustancia problema ya disuelta: esta sustancia se disuelve en un solvente orgánico, del cual se añade una alícuota al sistema de suelo y solución de $CaCl_2$ 0,01 M en agua destilada o desionizada. El contenido del solvente orgánico en la fase acuosa debe mantenerse lo más bajo posible, normalmente sin exceder del 0,1 %. La utilización de un solvente orgánico puede adolecer de irreproducibilidad del volumen. Así pues, puede introducirse un error adicional ya que la concentración de sustancia problema y de cosolvente no será la misma en todas las pruebas.

1.8. REQUISITOS PREVIOS PARA LLEVAR A CABO LA PRUEBA DE ADSORCIÓN/DESORCIÓN

1.8.1. **Método analítico**

Entre los parámetros clave que pueden influir en la exactitud de las medidas de sorción se incluyen la exactitud del método analítico en el análisis de las fases tanto de solución como adsorbida, la estabilidad y la pureza de la sustancia problema, el logro del equilibrio de sorción, la magnitud del cambio de concentración de la solución, la proporción suelo/solución y los cambios en la estructura del suelo durante el proceso de equilibrado (35) (59) (60) (61) (62). En el apéndice 2 figuran algunos ejemplos donde se tratan estos problemas de exactitud.

Debe comprobarse la fiabilidad del método analítico utilizado en la gama de concentración que pueda darse durante la prueba. El experimentador debe ser libre para elaborar un método apropiado con la exactitud, la precisión, la reproducibilidad, los límites de detección y la recuperación apropiados. A continuación se dan orientaciones sobre cómo llevar a cabo tal prueba.

Un volumen apropiado de $CaCl_2$ 0,01 M (por ejemplo, 100 cm^3) se agita durante 4 horas con un peso determinado de suelo (por ejemplo, 20 g) de alta capacidad de adsorción, es decir, con un alto contenido de carbono orgánico y de arcilla; estos pesos y volúmenes pueden variar dependiendo de las necesidades analíticas, pero una proporción suelo/solución de 1:5 es un punto de partida conveniente. Se centrifuga la mezcla y puede filtrarse la fase acuosa. Se añade a ésta cierto volumen de la solución madre de sustancia problema para alcanzar una concentración nominal dentro de la gama de concentración que pueda darse durante la prueba. Este volumen no debe exceder del 10 % del volumen final de la fase acuosa, para cambiar lo menos posible la naturaleza de la solución de preequilibrado. Se analiza la solución.

Debe realizarse una prueba en blanco con el sistema suelo + solución de $CaCl_2$ (sin la sustancia problema), para comprobar la presencia de artefactos en el método analítico y de efectos de matriz causados por el suelo.

Entre los métodos analíticos que pueden utilizarse para las medidas de sorción se incluyen la cromatografía gas-líquido (GLC), la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), la espectrometría (por ejemplo, cromatografía gaseosa/espectrometría de masas, HPLC/espectrometría de masas) y el recuento de centelleo líquido (para sustancias radiomarcadas). Sea cual sea el método analítico utilizado, se considera conveniente si la recuperación está entre el 90 y el 110 % del valor nominal. Para permitir la detección y la evaluación después de que haya tenido lugar el reparto, los límites de detección del método analítico deben estar al menos dos órdenes de magnitud por debajo de la concentración nominal.

Las características y los límites de detección del método analítico disponible para llevar a cabo los estudios de adsorción desempeñan un papel importante en la definición de las condiciones de prueba y de la realización de todo el experimento. Este método sigue una vía experimental general y proporciona recomendaciones y orientaciones sobre soluciones alternativas cuando el método analítico y las instalaciones de laboratorio impongan limitaciones.

1.8.2. **Selección de las proporciones óptimas suelo/solución**

La selección de proporciones apropiadas suelo/solución para los estudios de sorción depende del coeficiente de distribución K_d y del grado relativo de adsorción deseado. El cambio de concentración de la sustancia en la solución determina la exactitud estadística de la medida basada en la forma de la ecuación de adsorción y el límite de la metodología analítica, respecto a la detección de la concentración de la sustancia química en la solución. Por lo tanto, en la práctica general es útil partir de algunas proporciones fijadas, para las cuales el porcentaje adsorbido sea de más del 20 %, y preferiblemente > 50 % (62), mientras que debe tenerse cuidado para mantener bastante alta la concentración de sustancia problema en la fase acuosa a fin de poder medirla con exactitud. Esto es particularmente importante en caso de altos porcentajes de adsorción.

Un planteamiento conveniente de la selección de las proporciones adecuadas suelo/agua se basa en una estimación del valor de K_d por estudios preliminares o por técnicas aceptadas de estimación (apéndice 3). La selección de una proporción adecuada puede entonces basarse en la gráfica de la proporción suelo/solución frente a Kd con porcentajes fijos de adsorción (figura 1). En esta gráfica se asume que la ecuación de adsorción es lineal ([1]). La relación aplicable se obtiene reordenando la ecuación (4) de Kd en la forma de la ecuación (1):

$$\frac{V_0}{m_{soil}} = \left(\frac{m_0}{m_s^{ads}(eq)} - 1 \right) K_d \qquad (1)$$

([1]) $C_s^{ads}(eq) = K_d \cdot C_{aq}^{ads}(eq)$

o en su forma logarítmica suponiendo que $R = m_{soil}/V_0$ y $A_{eq}\%/100 = \frac{m_s^{ads}(eq)}{m_0}$:

$$\log R = -\log K_d + \log\left[\frac{(A_{eq}\%/100)}{(1 - A_{eq}\%/100)}\right] \quad (2)$$

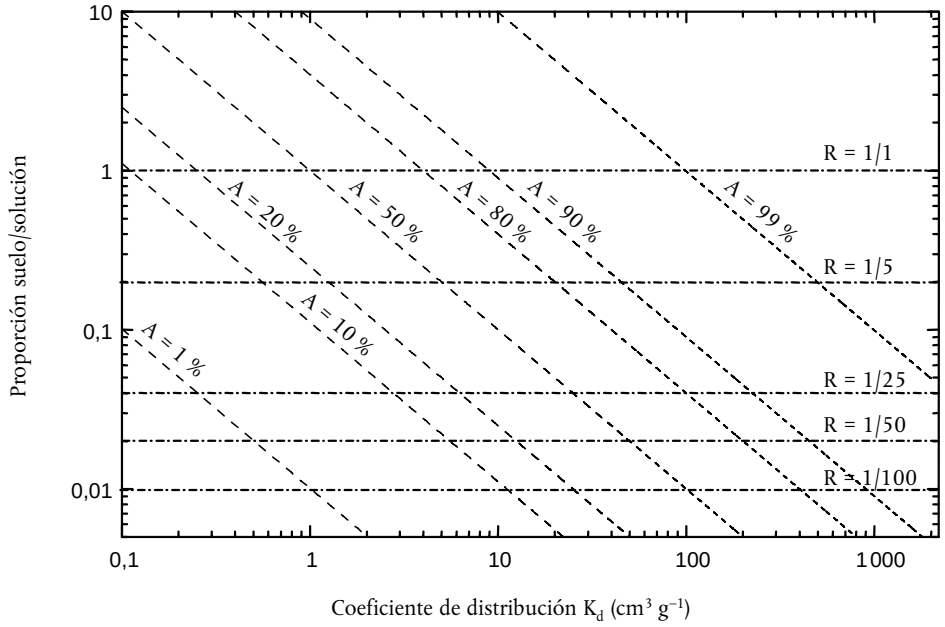


Figura 1. Relación entre las proporciones suelo/solución y K_d con diversos porcentajes de adsorción de la sustancia problema

La figura 1 muestra las proporciones suelo/solución necesarias en función de K_d para diversos niveles de adsorción. Por ejemplo, con una proporción suelo/solución de 1:5 y un K_d de 20, habrá aproximadamente un 80 % de adsorción. Para obtener una adsorción del 50 % con el mismo K_d, debe utilizarse una proporción de 1:25. Este planteamiento de la selección de las proporciones suelo/solución adecuadas da al investigador la flexibilidad suficiente para satisfacer sus necesidades experimentales.

Los casos que son más difíciles de tratar son aquellos en que la sustancia química se adsorbe mucho o muy poco. En los casos en que se dé adsorción baja, se recomienda una proporción suelo/solución de 1:1, aunque con algunos tipos de suelo muy orgánico pueden ser necesarias proporciones más pequeñas para obtener una mezcla fluida. Debe tenerse cuidado con la metodología analítica para medir pequeños cambios en la concentración de la solución; si no, la medida de la adsorción será inexacta. Por otra parte, en caso de coeficientes de distribución K_d muy altos, puede llegarse hasta una proporción suelo/solución de 1:100 para dejar una cantidad significativa de sustancia química en la solución. Sin embargo, debe tenerse cuidado para asegurar una buena mezcla, y dejarse tiempo suficiente para que el sistema se equilibre. Un planteamiento alternativo es predecir el valor de K_d aplicando técnicas de estimación basadas, por ejemplo, en los valores de P_{ow} (apéndice 3). Esto podría ser útil especialmente para las sustancias químicas poco adsorbidas/polares con $P_{ow} < 20$ y para las sustancias lipofílicas/de alta sorción con $P_{ow} > 10^4$.

1.9. REALIZACIÓN DE LA PRUEBA

1.9.1. **Condiciones de la prueba**

Todos los experimentos se hacen a temperatura ambiente y, si es posible, a una temperatura constante situada entre 20 y 25 °C.

Las condiciones de la centrifugación permitirán eliminar de la solución las partículas de más de 0,2 μm. Este valor corresponde a la partícula más pequeña que se considera partícula sólida, y es el límite entre partículas sólidas y coloidales. En el apéndice 4 figuran orientaciones sobre cómo determinar las condiciones de la centrifugación.

Si el equipo de centrifugación no puede garantizar la eliminación de las partículas de más de 0,2 μm, puede utilizarse una combinación de centrifugación y de filtración con filtros de 0,2 μm. Estos filtros deben hacerse de un material inerte conveniente para evitar cualquier pérdida de la sustancia problema en ellos. En todo caso, debe demostrarse que no se produce durante la filtración ninguna pérdida de sustancia problema.

1.9.2. **Etapa 1: Estudio preliminar**

La finalidad de llevar a cabo un estudio preliminar figura ya en el punto 1.2 «Objeto». Con el experimento sugerido más adelante se dan orientaciones sobre la realización de tal prueba.

1.9.2.1. *Selección de las proporciones óptimas suelo/solución*

Se utilizan dos tipos de suelo y tres proporciones suelo/solución (seis experimentos). Un tipo de suelo tendrá alto contenido de carbono orgánico y bajo contenido de arcilla; el otro, bajo contenido de carbono orgánico y alto contenido de arcilla. Se sugieren las proporciones siguientes:

— 50 g de suelo y 50 cm^3 de solución acuosa de la sustancia problema (proporción 1:1),

— 10 g de suelo y 50 cm^3 de solución acuosa de la sustancia problema (proporción 1:5),

— 2 g de suelo y 50 cm^3 de solución acuosa de la sustancia problema (proporción 1:25).

La cantidad mínima de suelo con la cual puede llevarse a cabo el experimento depende de las instalaciones del laboratorio y de las características de los métodos analíticos utilizados. Sin embargo, se recomienda utilizar por lo menos 1 g, y preferiblemente 2 g, para obtener resultados fiables en la prueba.

Una muestra de control con solamente la sustancia problema en solución de $CaCl_2$ 0,01 M (sin suelo) se somete precisamente al mismo tratamiento que los sistemas de prueba, para comprobar la estabilidad de la sustancia problema en solución de $CaCl_2$ y su posible adsorción a las superficies de los recipientes del ensayo.

Una muestra en blanco por suelo con la misma cantidad de suelo y el volumen total de 50 cm^3 de solución de $CaCl_2$ 0,01 M (sin sustancia problema) se somete al mismo procedimiento de prueba, con el fin de servir de contraste durante el análisis para detectar sustancias de interferencia o suelos contaminados.

Todos los experimentos, incluidos los controles y los blancos, deben llevarse a cabo al menos por duplicado. El número total de muestras que deben prepararse para el estudio puede calcularse en función de la metodología seguida.

Los métodos para el estudio preliminar y el estudio principal son generalmente los mismos; se mencionan las excepciones en su caso.

Las muestras de suelo secadas al aire se equilibran agitándolas con un volumen mínimo de 45 cm3 de $CaCl_2$ 0,01 M durante una noche (12 horas) antes del día del experimento. Después se añade cierto volumen de la solución madre de sustancia problema para ajustar el volumen final a 50 cm^3. Este volumen añadido de la solución madre: a) no debe exceder del 10 % del volumen final de 50 cm^3 de la fase acuosa para cambiar lo menos posible la naturaleza de la solución de preequilibrado, y b) debe suponer preferiblemente una concentración inicial de la sustancia problema en contacto con el suelo (C_0)) por lo menos dos órdenes de magnitud más alta que el límite de detección del método analítico; este umbral garantiza la posibilidad de llevar a cabo medidas exactas incluso en caso de adsorción fuerte (> 90 %) y de determinar más tarde las isotermas de adsorción. También se recomienda que, a ser posible, la concentración inicial de sustancia (C_0) no supere la mitad de su límite de solubilidad.

Se da más abajo un ejemplo de cómo calcular la concentración de la solución madre (C_{st}). Se supone un límite de detección de 0,01 μg cm^{-3} y una adsorción del 90 %; así pues, la concentración inicial de la sustancia problema en contacto con el suelo debe ser preferiblemente 1 μg cm^{-3} (dos órdenes de magnitud más alta que el límite de detección). Suponiendo que se añade el volumen recomendado máximo de la solución madre (es decir, 5 cm^3 a 45 cm^3 de solución de equilibrado de $CaCl_2$ 0,01 M (= el 10 % de la solución madre hasta un volumen total de 50 cm^3 de fase acuosa), la concentración de la solución madre debe ser 10 μg cm^{-3}, que es tres órdenes de magnitud más alta que el límite de detección del método analítico.

El pH de la fase acuosa debe medirse antes y después del contacto con el suelo, puesto que desempeña un papel importante en todo el proceso de adsorción, especialmente en caso de sustancias ionizables.

Se agita la mezcla hasta que se alcance el equilibrio de adsorción. El tiempo de equilibrado de los suelos es muy variable, dependiendo de la sustancia química y del suelo; generalmente es suficiente un período de 24 horas (77). En el estudio preliminar pueden recogerse muestras secuencialmente durante un período de 48 horas desde la mezcla (por ejemplo, a las 4, 8, 24, 48 horas). Sin embargo, los tiempos de análisis deben considerarse con flexibilidad para tener en cuenta el horario de trabajo del laboratorio.

Hay dos opciones para el análisis de la sustancia problema en la solución acuosa: a) el método paralelo, y b) el método en serie. Debe insistirse en que, aunque el método paralelo sea experimentalmente más pesado, el tratamiento matemático de los resultados es más simple (apéndice 5). Sin embargo, la elección de la metodología seguida corresponde al experimentador, que habrá de considerar las instalaciones y los recursos disponibles del laboratorio.

a) Método paralelo: se preparan tantas muestras con la misma proporción de suelo/solución como intervalos de tiempo a que se desee estudiar la cinética de adsorción. Después de la centrifugación y, en su caso, filtración, la fase acuosa del primer tubo se recupera lo más completamente posible y se analiza después de, por ejemplo, 4 horas, la del segundo tubo después de 8 horas, la del tercero después de 24, etc.

b) Método en serie: se prepara solamente una muestra por duplicado de cada proporción suelo/solución. A los intervalos de tiempo definidos se centrifuga la mezcla para separar las fases. Se determina inmediatamente la sustancia problema en una pequeña alícuota de la fase acuosa; el experimento continúa con la mezcla original. Si se aplica la filtración después de la centrifugación, el laboratorio debe tener instalaciones para realizar la filtración de pequeñas alícuotas acuosas. Se recomienda que el volumen total de las alícuotas tomadas no exceda del 1 % del volumen total de la solución, para no cambiar mucho la proporción suelo/solución ni disminuir la masa de soluto disponible para la adsorción durante la prueba.

La adsorción porcentual A_{t_i} se calcula a cada tiempo (t_i) en función de la concentración inicial nominal y de la concentración medida a ese tiempo de muestreo (t_i), corregido para tener en cuenta el valor del blanco. Se realizan las gráficas de A_{t_i} frente al tiempo (figura 1 del apéndice 5) para estimar la llegada a la meseta de equilibrio ([1]). También se calcula el valor de K_d en el equilibrio. Tomando como base este valor de K_d, a partir de la figura 1 se seleccionan proporciones adecuadas suelo/solución, de modo que la adsorción porcentual alcance más del 20 % y, preferiblemente, > 50 % (61). Todas las ecuaciones y principios de gráficas aplicables figuran en el punto 2, de «Datos e informes», y en el apéndice 5.

1.9.2.2. *Determinación del tiempo de equilibrado de adsorción y de la cantidad de sustancia problema adsorbida en el equilibrio*

Como ya se ha mencionado, las gráficas de A_{t_i} o C_{aq}^{ads} frente al tiempo permiten la estimación del logro del equilibrio de adsorción y de la cantidad de sustancia problema adsorbida en el equilibrio. Las figuras 1 y 2 del apéndice 5 muestran ejemplos de tales gráficas. El tiempo de equilibrado es el que necesita el sistema para alcanzar una meseta.

Si, con un suelo determinado, no se llega a ninguna meseta sino que hay un aumento constante, puede deberse a la complicación por factores tales como la biodegradación o la difusión lenta. La biodegradación puede comprobarse repitiendo el experimento con una muestra esterilizada del suelo. Si no se logra ninguna meseta incluso en este caso, el experimentador debe realizar estudios específicos para buscar otros fenómenos que pudieran darse; puede hacerse con modificaciones apropiadas de las condiciones del experimento (temperatura, tiempos de agitación, proporciones suelo/solución). Corresponde al experimentador decidir si continúa con el procedimiento de prueba a pesar de que posiblemente no se llegue a lograr el equilibrio.

1.9.2.3. *Adsorción en la superficie del recipiente del ensayo y estabilidad de la sustancia problema*

Analizando las muestras de control puede obtenerse información sobre la adsorción de la sustancia problema en la superficie de los recipientes del ensayo, así como sobre su estabilidad. Si se observa una disminución superior al error típico del método analítico, puede haber fenómenos de degradación abiótica o adsorción en la superficie del recipiente del ensayo. Puede conseguirse distinguir entre estos dos fenómenos lavando a fondo las paredes del recipiente con un volumen conocido de un solvente apropiado y determinando la sustancia problema en la solución de lavado. Si no se observa ninguna adsorción en la superficie de los recipientes del ensayo, la disminución confirma la inestabilidad abiótica de la sustancia problema. Si se encuentra adsorción, es necesario cambiar el material de los recipientes del ensayo. Sin embargo, los datos sobre la adsorción en la superficie de los recipientes del ensayo obtenidos de este experimento no pueden extrapolarse directamente al experimento con suelo/solución. La presencia de suelo afecta a esta adsorción.

Puede obtenerse información adicional sobre la estabilidad de la sustancia problema mediante la determinación del balance de masa parental a lo largo del tiempo. Esto significa que se determina la sustancia problema en la fase acuosa, en los extractos de suelo y en las paredes del recipiente del ensayo. La diferencia entre la masa de la sustancia problema añadida y la suma de las masas de la sustancia problema en la fase acuosa, extractos de suelo y paredes de los recipientes del ensayo es igual a la masa degradada, volatilizada o no extraída. Para llevar a cabo una determinación del balance de masa, debe haberse alcanzado el equilibrio de adsorción en el tiempo que dure el experimento.

El balance de masa se lleva a cabo en ambos suelos y con una proporción suelo/solución por suelo que dé una disminución por encima del 20 % (preferiblemente > 50 %) en el equilibrio. Cuando se termine el experimento de selección de la proporción con el análisis de la última muestra de la fase acuosa después de 48 horas, las fases se separan por centrifugación y, si se desea, filtración. Se recupera lo más posible de la fase acuosa, y se añade al suelo un solvente de extracción conveniente (coeficiente de extracción de por lo menos el 95 %) para extraer la sustancia problema. Se recomienda hacer por lo menos dos extracciones sucesivas. Se determina la cantidad de sustancia problema presente en los extractos de recipientes del ensayo y del suelo, y

([1]) También pueden utilizarse gráficas de la concentración de la sustancia problema en la fase acuosa (C_{aq}^{ads}) frente al tiempo para estimar la llegada a la meseta de equilibrio (véase la figura 2 del apéndice 5).

se calcula el balance de masa (ecuación 10 en el punto 2.1.2). Si es inferior al 90 %, se considera que la sustancia problema es inestable en la escala de tiempo de la prueba. Sin embargo, los estudios podían aún continuar, teniendo en cuenta la inestabilidad de la sustancia problema; en este caso se recomienda analizar ambas fases en el estudio principal.

1.9.3. **Etapa 2: Cinética de adsorción con una concentración de la sustancia problema**

Se utilizan cinco suelos, seleccionados a partir del cuadro 1. Es conveniente la inclusión entre estos cinco suelos de algunos o de todos los suelos utilizados en el estudio preliminar, si procede. En tal caso, la etapa 2 no tiene que repetirse con los suelos utilizados en el estudio preliminar.

El tiempo de equilibrado, la proporción suelo/solución, el peso de la muestra de suelo, el volumen de la fase acuosa en contacto con el suelo y la concentración de la sustancia problema en la solución se seleccionan basándose en los resultados del estudio preliminar. Es mejor hacer el análisis aproximadamente después de un tiempo del contacto de 2, 4, 6, 8 (quizás también 10) y 24 horas; el tiempo de agitación puede ampliarse a un máximo de 48 horas en caso de que una sustancia requiera un tiempo más largo de equilibrado según los resultados de la selección de la proporción. Sin embargo, los tiempos de análisis pueden considerarse con flexibilidad.

Se hace cada experimento (un suelo y una solución) al menos por duplicado para poder estimar la varianza de los resultados. En cada experimento se lleva a cabo una prueba en blanco, con suelo y solución de $CaCl_2$ 0,01 M, sin sustancia problema, y con un peso y un volumen, respectivamente, idénticos a los del experimento. Se somete al mismo procedimiento de prueba una muestra de control con solamente la sustancia problema en solución de $CaCl_2$ 0,01 M (sin suelo) como precaución frente a fenómenos inesperados.

La adsorción porcentual se calcula a cada tiempo A_{t_i} o intervalo de tiempo $A_{\Delta t_i}$ (según sea necesario) y se representa gráficamente frente al tiempo. También se calcula el coeficiente de distribución K_d en el equilibrio, así como el coeficiente de adsorción normalizado para tener en cuenta el carbono orgánico K_{oc} (con sustancias orgánicas no polares).

Resultados de la prueba de cinética de adsorción

El valor lineal de K_d es generalmente exacto para describir el comportamiento respecto a la sorción en el suelo (35) (78) y refleja la movilidad inherente de las sustancias químicas en el suelo. Por ejemplo, en general, las sustancias con $K_d \leq 1\ cm^3\ g^{-1}$ se consideran cualitativamente móviles. Del mismo modo, MacCall *et al.* (16) han elaborado un sistema de clasificación de la movilidad basado en valores de K_{oc} (16). Además, hay sistemas de clasificación de la lixiviación basados en la relación entre K_{oc} y DT-50 ([1]) (32) (79).

También, según estudios de análisis de error (61), los valores de K_d inferiores a $0,3\ cm^3\ g^{-1}$ no pueden estimarse exactamente a partir de una disminución de la concentración en la fase acuosa, incluso cuando se aplica la proporción más favorable suelo/solución (desde el punto de vista de la exactitud), es decir, 1:1. En este caso se recomienda el análisis de ambas fases, suelo y solución.

En cuanto a las observaciones mencionadas, se recomienda que el estudio del comportamiento de la adsorción de una sustancia química en el suelo y de su movilidad potencial continúe mediante la determinación de las isotermas de adsorción de Freundlich para los sistemas de los cuales sea posible una determinación exacta de K_d con el protocolo experimental seguido en este método de ensayo. La determinación exacta es posible si el valor que resulta de multiplicar K_d por la proporción suelo/solución es >, cuando las medidas se basan en la disminución de la concentración de la fase acuosa (método indirecto), o bien >, cuando se analizan ambas fases (método directo) (61).

1.9.4. **Etapa 3: Isotermas de adsorción y cinética de desorción/isotermas de desorción**

1.9.4.1. *Isotermas de adsorción*

Se utilizan cinco concentraciones de sustancia problema que cubran preferiblemente dos órdenes de magnitud; en la selección de estas concentraciones deben tenerse en cuenta la hidrosolubilidad y las concentraciones acuosas resultantes en el equilibrio. Debe mantenerse la misma proporción suelo/solución por suelo a lo largo del estudio. La prueba de adsorción se lleva a cabo según lo descrito anteriormente, con la única diferencia de que la fase acuosa se analiza solamente una vez, al tiempo necesario para alcanzar el equilibrio según lo deter-

([1]) DT-50: tiempo necesario para la degradación del 50 % de la sustancia problema.

minado antes en la etapa 2. Se determinan las concentraciones de equilibrio en la solución y se calcula la cantidad adsorbida a partir de la disminución de la sustancia problema en la solución o con el método directo. La masa adsorbida por unidad de masa del suelo se representa gráficamente en función de la concentración de la sustancia problema en el equilibrio (véase el punto 2, «Datos e informes»).

Resultados del experimento de isotermas de adsorción

Entre los modelos matemáticos de adsorción propuestos hasta ahora, el de las isotermas de Freundlich es el utilizado más frecuentemente para describir procesos de adsorción. En las referencias (41) (45) (80) (81) (82) se proporciona información más detallada sobre la interpretación e importancia de los modelos de adsorción.

Nota: Debe indicarse que es posible comparar los valores de K_F (coeficiente de adsorción de Freundlich) de diferentes sustancias solamente si estos valores de K_F se expresan en las mismas unidades (83).

1.9.4.2. *Cinética de desorción*

El propósito de este experimento es investigar si una sustancia química se adsorbe reversible o irreversiblemente a un suelo. Esta información es importante, puesto que el proceso de desorción también desempeña un papel destacado en el comportamiento de las sustancias en el suelo de campo. Por otra parte, los datos de desorción son útiles para la modelización por ordenador de la lixiviación y la simulación del arrastre de sustancias disueltas. Si se desea hacer un estudio de desorción, se recomienda que el estudio descrito a continuación se lleve a cabo con cada sistema para el cual haya sido posible una determinación exacta de K_d en el experimento anterior de cinética de adsorción.

Análogamente al estudio de cinética de adsorción, hay dos opciones para proceder con el experimento de cinética de desorción: a) el método paralelo, y b) el método en serie. La selección de la metodología seguida corresponde al experimentador, que tendrá en cuenta las instalaciones y los recursos del laboratorio.

a) Método paralelo: de cada suelo seleccionado para realizar el estudio de desorción se preparan tantas muestras con la misma proporción suelo/solución como intervalos de tiempo a que se desee estudiar la cinética de desorción. Es preferible utilizar los mismos intervalos de tiempo que en el experimento de cinética de adsorción; sin embargo, el tiempo total puede ampliarse según sea necesario para que el sistema alcance el equilibrio de desorción. En cada experimento (un suelo, una solución) se lleva a cabo una prueba en blanco, con suelo y solución de $CaCl_2$ 0,01 M, sin la sustancia problema, y con un peso y un volumen, respectivamente, idénticos a los del experimento. Como muestra de control, la sustancia problema en solución de $CaCl_2$ 0,01 M (sin suelo) se somete al mismo procedimiento de prueba. Todas las mezclas del suelo con la solución se agitan hasta que se alcance el equilibrio de adsorción (según lo determinado antes en la etapa 2). Entonces, las fases se separan por centrifugación y las fases acuosas se retiran en la mayor proporción posible. El volumen de solución retirado se sustituye con un volumen igual de $CaCl_2$ 0,01 M sin sustancia problema y las nuevas mezclas se agitan otra vez. La fase acuosa del primer tubo se recupera lo más completamente posible y se analiza después de, por ejemplo, 2 horas, la del segundo tubo después de 4 horas, la del tercero después de 6 horas, etc., hasta que se alcance el equilibrio de desorción.

b) Método en serie: después del experimento de cinética de adsorción, se centrifuga la mezcla y se retira lo más posible la fase acuosa. El volumen de solución retirado se sustituye con un volumen igual de $CaCl_2$ 0,01 M sin sustancia problema. La nueva mezcla se agita hasta que se alcance el equilibrio de desorción. Durante este periodo, a intervalos de tiempo definidos, se centrifuga la mezcla para separar las fases. En una pequeña alícuota de la fase acuosa se determina inmediatamente la sustancia problema; el experimento continúa después con la mezcla original. El volumen de cada alícuota debe ser menos del 1 % del volumen total. Se añade a la mezcla la misma cantidad de solución de $CaCl_2$ 0,01 M para mantener la proporción suelo/solución, y continúa la agitación hasta el intervalo siguiente.

La desorción porcentual se calcula a cada tiempo (D_{t_i}) o intervalo de tiempo ($D_{\Delta t_i}$) (según las necesidades del estudio) y se representa frente al tiempo. También se calcula el coeficiente de desorción K_{des} en el equilibrio. Todas las ecuaciones aplicables figuran en el punto 2, «Datos e informes», y en el apéndice 5.

Resultados del experimento de cinética de desorción

Las gráficas comunes de la desorción D_{t_i} y la adsorción A_{t_i} porcentuales frente al tiempo permiten valorar la reversibilidad del proceso de adsorción. Si el equilibrio de desorción se logra incluso dentro del doble del tiempo de equilibrio de adsorción, y la desorción total es de más del 75 % de la cantidad adsorbida, se considera que la adsorción es reversible.

1.9.4.3. *Isotermas de desorción*

Las isotermas de desorción de Freundlich se determinan con los suelos utilizados en el experimento de las isotermas de adsorción. La prueba de desorción se lleva a cabo según lo descrito en el punto 1.9.2.5.2, «Cinética de desorción», con la única diferencia de que la fase acuosa se analiza solamente una vez, en el equilibrio de desorción. Se calcula la cantidad de sustancia problema desorbida. El contenido de sustancia problema que permanece adsorbida al suelo en el equilibrio de desorción se representa en función de la concentración de equilibrio de la sustancia problema en la solución (véase a continuación «Datos e informes» y el apéndice 5).

2. DATOS E INFORMES

Los datos analíticos se presentan en forma de cuadro (véase el apéndice 6). Se dan las medidas y las medias calculadas. Se proporcionan las representaciones gráficas de las isotermas de adsorción. Se hacen los cálculos según lo descrito más adelante.

Para la prueba, se considera que el peso de 1 cm^3 de solución acuosa es 1 g. La proporción suelo/solución puede expresarse en unidades de peso/peso o de peso/volumen con la misma cifra.

2.1. ADSORCIÓN

La adsorción (A_{t_i}) se define como el porcentaje de sustancia adsorbida en el suelo en relación con la cantidad presente al principio de la prueba, en las condiciones de prueba. Si la sustancia problema es estable y no se adsorbe significativamente a la pared del recipiente, A_{t_i} se calcula a cada tiempo t_i, según la ecuación:

$$A_{t_i} = \frac{m_s^{ads}(t_i) \cdot 100}{m_0}(\%) \qquad (3)$$

donde:

A_{t_i} = adsorción porcentual al tiempo t_i (%),

$m_s^{ads}(t_i)$ = masa de la sustancia problema adsorbida en el suelo al tiempo t_i (µg),

m_0 = masa de la sustancia problema en el tubo de ensayo, al principio de la prueba (µg).

En el apéndice 5 figura información detallada sobre el cálculo de la adsorción porcentual A_{t_i} con los métodos paralelo y en serie.

El coeficiente de distribución K_d es la proporción entre el contenido de sustancia en la fase edáfica y la concentración en masa de la sustancia en la solución acuosa, en las condiciones de prueba, cuando se alcanza el equilibrio de adsorción:

$$K_d = \frac{C_s^{ads}(eq)}{C_{aq}^{ads}(eq)} = \frac{m_s^{ads}(eq)}{m_{aq}^{ads}(eq)} \frac{V_0}{m_{soil}} (cm^3\ g^{-1}) \qquad (4)$$

donde:

$C_s^{ads}(eq)$ = contenido de la sustancia adsorbida en el suelo en el equilibrio de adsorción (µg g^{-1}),

$C_{aq}^{ads}(eq)$ = concentración en masa de la sustancia en la fase acuosa en el equilibrio de adsorción (µg cm^{-3}; esta concentración se determina analíticamente teniendo en cuenta los valores obtenidos en las pruebas en blanco,

$m_s^{ads}(eq)$ = masa de la sustancia adsorbida en el suelo en el equilibrio de adsorción (µg),

$m_{aq}^{ads}(eq)$ = masa de la sustancia en la solución en el equilibrio de adsorción (µg),

m_{soil} = cantidad de la fase edáfica, expresada en masa seca de suelo (g),

V_0 = volumen inicial de la fase acuosa en contacto con el suelo (cm^3).

La relación entre A_{eq} y K_d se da en la ecuación siguiente:

$$K_d = \frac{A_{eq}}{100 - A_{eq}} \frac{V_0}{m_{soil}} (cm^3\ g^{-1}) \quad (5)$$

donde:

A_{eq} = adsorción porcentual en el equilibrio de adsorción (%).

El coeficiente de adsorción normalizado para tener en cuenta el carbono orgánico K_{oc} relaciona el coeficiente de distribución K_d con el contenido de carbono orgánico de la muestra de suelo:

$$K_{oc} = K_d \cdot \frac{100}{\%oc} (cm^3\ g^{-1}) \quad (6)$$

donde:

% oc = porcentaje de carbono orgánico en la muestra de suelo (g g^{-1}).

El coeficiente K_{oc} representa un solo valor que caracteriza el reparto principalmente de las sustancias orgánicas no polares entre el carbono orgánico del suelo o sedimento y el agua. La adsorción de estas sustancias está correlacionada con el contenido orgánico del sólido de sorción (7); así pues, los valores de K_{oc} dependen de las características específicas de las fracciones húmicas que difieren considerablemente en su capacidad de sorción, debido a diferencias de origen, génesis, etc.

2.1.1. **Isotermas de adsorción**

La ecuación de las isotermas de adsorción de Freundlich relaciona la cantidad de sustancia problema adsorbida con la concentración de sustancia problema en la solución en el equilibrio (ecuación 8).

Los datos se tratan como en el punto 2.1, «Adsorción», y, de cada tubo de ensayo, se calcula el contenido de sustancia problema adsorbida en el suelo después de la prueba de adsorción [C_s^{ads}(eq), en otras partes expresado como x/m]. Se acepta que se ha logrado el equilibrio y que C_s^{ads}(eq) representa el valor de equilibrio:

$$C_s^{ads}(eq) = \frac{m_s^{ads}(eq)}{m_{soil}} = \frac{\left[C_0 - C_{aq}^{ads}(eq)\right] \cdot V_0}{m_{soil}} (\mu g\ g^{-1}) \quad (7)$$

La ecuación de adsorción de Freundlich es la siguiente (8):

$$C_s^{ads}(eq) = K_F^{ads} \cdot C_{aq}^{ads}(eq)^{1/n}\ (\mu g\ g^{-1}) \quad (8)$$

o, en forma lineal:

$$\log C_s^{ads}(eq) = \log K_F^{ads} + 1/n \cdot \log C_{aq}^{ads}(eq) \quad (9)$$

donde:

K_F^{ads} = coeficiente de adsorción de Freundlich; su dimensión es $cm^3\ g^{-1}$ sólo si $1/n = 1$; en los demás casos, se introduce la pendiente $1/n$ en la dimensión de K_F^{ads} $(\mu g^{1-1/n} (cm^3)^{1/n} g^{-1})$

n = constante de regresión; $1/n$ generalmente oscila entre 0,7 y 1,0, indicando que los datos de sorción suelen ser ligeramente no lineales.

Se representan gráficamente las ecuaciones (8) y (9) y se calculan los valores de K_F^{ads} y $1/n$ por análisis de regresión utilizando la ecuación 9. También se calcula el coeficiente de correlación r^2 de la ecuación logarítmica. En la figura 2 se da un ejemplo de tales representaciones:

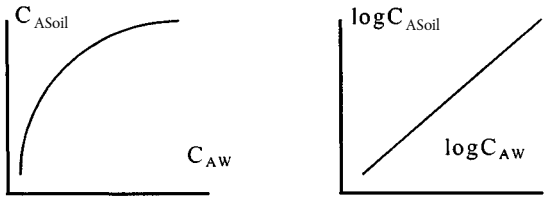


Figura 2. Representación de la adsorción de Freundlich, normal y linealizada

2.1.2. **Balance de masa**

El balance de masa (MB) se define como el porcentaje de sustancia que puede recuperarse analíticamente después de una prueba de adsorción respecto a la cantidad nominal de sustancia presente al principio de la prueba.

El tratamiento de los datos será diferente si el solvente es completamente miscible con agua. En caso de un solvente miscible con agua, el tratamiento de los datos descrito en el punto 2.2, «Desorción» puede aplicarse para determinar la cantidad de sustancia recuperada por la extracción con el solvente. Si el solvente es menos miscible con agua, hay que hacer la determinación de la cantidad recuperada.

El balance de masa MB de la adsorción se calcula del siguiente modo; se supone que el término m_E corresponde a la suma de las masas de la sustancia problema extraídas del suelo y de la superficie del recipiente del ensayo con un solvente orgánico:

$$MB = \frac{\left(V_{rec} \cdot C_{aq}^{ads}(eq) + m_E\right) \cdot 100}{V_0 \cdot C_0} \ (\%) \qquad (10)$$

donde:

MB = balance de masa (%)

m_E = asa total de la sustancia problema extraída del suelo y de las paredes del recipiente del ensayo en dos fases (μg),

C_0 = concentración inicial en masa de la solución problema en contacto con el suelo (μg cm^{-3}),

V_{rec} = volumen de sobrenadante recuperado después del equilibrio de adsorción (cm^{-3}).

2.2. DESORCIÓN

La desorción (D) se define como el porcentaje de sustancia problema que se desorbe, en relación con la cantidad de sustancia adsorbida previamente, en las condiciones de prueba:

$$D_{t_i} = \frac{m_{aq}^{des}(t_i)}{m_s^{ads}(eq)} \cdot 100 \ (\%) \qquad (11)$$

donde:

D_{t_i} = desorción porcentual a un tiempo t_i (%),

$m_{aq}^{des}(t_i)$ = masa de la sustancia problema desorbida del suelo a un tiempo t_i (μg),

$m_s^{des}(eq)$ = masa de la sustancia problema adsorbida en el suelo en el equilibrio de adsorción (μg).

En el apéndice 5 figura información detallada sobre cómo calcular la desorción porcentual D_{t_i} con los métodos paralelo y en serie.

El coeficiente de desorción aparente (K_{des}) es, en las condiciones de prueba, la proporción entre el contenido de sustancia que permanece en la fase edáfica y la concentración en masa de la sustancia desorbida en la solución acuosa, cuando se alcanza el equilibrio de desorción:

$$K_{des} = \frac{m_s^{ads}(eq) - m_{aq}^{des}(eq)}{m_{aq}^{des}(eq)} \frac{V_T}{m_{soil}} (cm^3\ g^{-1}) \qquad (12)$$

donde:

K_{des} = coeficiente de desorción ($cm^3\ g^{-1}$),

$m_{aq}^{des}(eq)$ = masa total de la sustancia problema desorbida del suelo en el equilibrio de desorción (μg),

V_T = volumen total de la fase acuosa en contacto con el suelo durante la prueba de cinética de desorción (cm^3).

En el apéndice 5, en el sección «Desorción», figuran directrices para calcular $m_{aq}^{des}(eq)$.

Observación

Si la prueba de adsorción precedente se ha llevado a cabo con el método paralelo, se considera que el volumen V_T de la ecuación 12 es igual a V_0.

2.2.1. **Isotermas de desorción**

La ecuación de isotermas de desorción de Freundlich relaciona el contenido de la sustancia problema que permanece adsorbida en el suelo con la concentración de la sustancia problema en la solución en el equilibrio de desorción (ecuación 16).

Para cada tubo de prueba, el contenido de sustancia que permanece adsorbida en el suelo en el equilibrio de desorción se calcula del modo siguiente:

$$C_s^{des}(eq) = \frac{m_s^{ads}(eq) - m_{aq}^{des}(eq)}{m_{soil}} (\mu g\ g^{-1}) \quad (13)$$

$m_{aq}^{des}(eq)$ se define como:

$$m_{aq}^{des}(eq) = m_m^{des}(eq) \cdot \frac{V_0}{V_r^F} - m_{aq}^A(\mu g) \quad (14)$$

donde:

$C_s^{des}(eq)$ = contenido de la sustancia problema que permanece adsorbida en el suelo en el equilibrio de desorción (µg g^{-1}),

$m_m^{des}(eq)$ = masa de la sustancia determinada analíticamente en la fase acuosa en el equilibrio de desorción (µg),

m_{aq}^A = masa de la sustancia problema que queda en solución después de alcanzado el equilibrio de adsorción debido a la sustitución incompleta del volumen (µg),

$m_{aq}^{des}(eq)$ = masa de la sustancia en la solución en el equilibrio de adsorción (µg);

$$m_{aq}^A = m_{aq}^{ads}(eq) \cdot \left(\frac{V_0 - V_R}{V_0}\right) \quad (15)$$

V_r^F = volumen de solución tomada del tubo para la medida de la sustancia problema, en el equilibrio de desorción (cm^3),

V_R = volumen del sobrenadante retirado del tubo después de alcanzar el equilibrio de adsorción y sustituido por el mismo volumen de solución de $CaCl_2$ 0,01 M (cm^3).

A continuación se muestra la ecuación de desorción de Freundlich:

$$C_s^{des}(eq) = K_F^{des} \cdot C_{aq}^{des}(eq)^{1/n} (\mu g\ g^{-1}) \quad (16)$$

o, en forma lineal:

$$\log C_s^{des}(eq) = \log K_F^{des} + 1/n \cdot \log C_{aq}^{des}(eq) \quad (17)$$

donde:

K_F^{des} = coeficiente de desorción de Freundlich,

n = constante de regresión,

$C_{aq}^{des}(eq)$ = concentración en masa en la sustancia en la fase acuosa en el equilibrio de desorción (µg cm^{-3}).

Las ecuaciones 16 y 17 pueden representarse gráficamente y el valor de K_F^{des} y el de $1/n$ se calculan por análisis de regresión utilizando la ecuación 17.

Observación

Si el exponente $1/n$ de adsorción o desorción de Freundlich es igual a 1, la constante de enlace de adsorción o desorción de Freundlich (K_F^{ads} y K_F^{des}) será respectivamente igual a la constante de equilibrio de adsorción o desorción (K_d y K_{des}), y las gráficas de C_s frenta a C_{aq} serán lineales. Si los exponentes no son iguales a 1, las gráficas de C_s frente a C_{aq} no serán lineales y las constantes de adsorción y desorción variarán a lo largo de las isotermas.

2.2.2. **Informe de la prueba**

El informe de la prueba debe incluir la información siguiente:

— identificación completa de las muestras de suelo utilizadas, incluyendo:

  — referencia geográfica del sitio (latitud, longitud),

  — fecha del muestreo,

  — tipo de uso (por ejemplo, suelo agrícola, bosque, etc.),

  — profundidad del muestreo,

  — contenido de arena/limo/arcilla,

  — valores de pH (en $CaCl_2$ 0,01 M),

  — contenido de carbono orgánico,

  — contenido de materia orgánica,

  — contenido de nitrógeno,

  — proporción C/N,

  — capacidad de intercambio catiónico (mmol/kg),

  — toda la información relativa a la recogida y conservación de las muestras de suelo,

  — en su caso, toda información pertinente para la interpretación de la adsorción/desorción de la sustancia problema,

  — referencia de los métodos utilizados para la determinación de cada parámetro;

— información sobre la sustancia problema según el caso;

— temperatura de los experimentos;

— condiciones de centrifugación;

— procedimiento analítico utilizado para analizar la sustancia problema;

— justificación del uso eventual de agentes de solubilización para la preparación de la solución madre de la sustancia problema;

— explicación de las correcciones hechas en los cálculos, en su caso;

— datos según las fichas (apéndice 6) y representaciones gráficas;

— toda la información y observaciones útiles para la interpretación de los resultados de la prueba.

3. **BIBLIOGRAFÍA**

(1) Kukowski H. and Brümmer G., (1987). Investigations on the Adsorption and Desorption of Selected Chemicals in Soils. UBA Report 106 02 045, Part II.

(2) Fränzle O., Kuhnt G. and Vetter L., (1987). Selection of Representative Soils in the EC-Territory. UBA Report 106 02 045, Part I.

(3) Kuhnt G. and Muntau H. (Eds.) EURO-Soils: Identification, Collection, Treatment, Characterisation. Special Publication no. 1.94.60, Joint Research Centre. European Commission, ISPRA, December 1994.

(4) OECD Test Guidelines Programme, Final Report of the OECD Workshop on Selection of Soils/Sediments, Belgirate, Italy, 18-20 January 1995 (June 1995).

(5) US-Environment Protection Agency: Pesticide Assessment Guidelines, Subdivision N, Chemistry: Environmental Fate, Series 163-1, Leaching and Adsorption/Desorption Studies, Addendum 6 on Data Reporting, 540/09-88-096, Date: 1/1988.

(6) US-Environment Protection Agency: Prevention, Pesticides and Toxic Substances, OPPTS Harmonized Test Guidelines, Series 835-Fate, Transport and Transformation Test Guidelines, 0PPTS No: 835.1220 Sediment and Soil Adsorption/Desorption Isotherm. EPA No: 712-C-96-048, April 1996.

(7) ASTM Standards, E 1195-85, Standard Test Method for Determining a Sorption Constant (K_{oc}) for an Organic Chemical in Soil and Sediments.

(8) Agriculture Canada: Environmental Chemistry and Fate. Guidelines for registration of pesticides in Canada, 15 July 1987.

(9) Netherlands Commission Registration Pesticides (1995): Application for registration of a pesticide. Section G. Behaviour of the product and its metabolites in soil, water and air.

(10) Danish National Agency of Environmental Protection (October 1988): Criteria for registration of pesticides as especially dangerous to health or especially harmful to the environment.

(11) BBA (1990), Guidelines for the Official Testing of Plant Protection Products, Biological Research Centre for Agriculture and Forestry, Braunschweig, Germany.

(12) Calvet R., (1989), 'Evaluation of adsorption coefficients and the prediction of the mobilities of pesticides in soils', in Methodological Aspects of the Study of Pesticide Behaviour in Soil (ed. P. Jamet), INRA, Paris, (Review).

(13) Calvet R., (1980) 'Adsorption-Desorption Phenomena' in Interactions between herbicides and the soil. (R.J. Hance ed.), Academic Press, London, pp. 83-122.

(14) Hasset J.J., and Banwart W.L., (1989), 'The sorption of nonpolar organics by soils and sediments' in Reactions and Movement of Organic Chemicals in Soils. Soil Science Society of America (S.S.S.A), Special Publication no. 22, pp 31-44.

(15) van Genuchten M. Th., Davidson J.M., and Wierenga P.J., (1974), 'An evaluation of kinetic and equilibrium equations for the prediction of pesticide movement through porous media'. Soil Sci. Soc. Am. Proc., Vol. 38(1), 29-35.

(16) McCall P.J., Laskowski D.A., Swann R.L., and Dishburger H.J., (1981), 'Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use, in environmental fate analysis', in Test Protocols for Environmental Fate and Movement of Toxicants. Proceedings of AOAC Symposium, AOAC, Washington DC.

(17) Lambert S.M., Porter P.E., and Schieferrstein R.H., (1965), 'Movement and sorption of chemicals applied to the soil'. Weeds, 13, 185-190.

(18) Rhodes R.C., Belasco I.J., and Pease H.L., (1970) 'Determination of mobility and adsorption of agrochemicals in soils'. J.Agric.Food Chem., 18, 524-528.

(19) Russell M.H., (1995), 'Recommended approaches to assess pesticide mobility in soil' in Environmental Behavior of Agrochemicals (ed. T.R. Roberts and P.C. Kearney). John Wiley & Sons Ltd.

(20) Esser H.O., Hemingway R.J., Klein W., Sharp D.B., Vonk J.W. and Holland P.T., (1988), 'Recommended approach to the evaluation of the environmental behavior of pesticides', IUPAC Reports on Pesticides (24). Pure Appl. Chem., 60, 901-932.

(21) Guth J.A., Burkhard N., and D.O. Eberle, (1976), 'Experimental models for studying the persistence of pesticides in soils'. Proc. BCPC Symposium: Persistence of Insecticides and Herbicides, pp 137-157, BCPC, Surrey, UK.

(22) Furminge C.G.L., and Osgerby J.M., (1967), 'Persistence of herbicides in soil'. J. Sci. Fd Agric., 18, 269-273.

(23) Burkhard N., and Guth J.A., (1981), 'Chemical hydrolysis of 2-Chloro-4,6-bis(alkylamino)-1,3,5-triazine herbicides and their breakdown in soil under the influence of adsorption'. Pestic. Sci. 12, 45-52.

(24) Guth J.A., Gerber H.R., and Schlaepfer T., (1977). 'Effect of adsorption, movement and persistence on the biological availability of soil-applied pesticides'. Proc. Br. Crop Prot. Conf., 3, 961-971.

(25) Osgerby J.M., (1973), 'Process affecting herbicide action in soil'. Pestic. Sci., 4, 247-258.

(26) Guth J.A., (1972), 'Adsorptions- und Einwascheverhalten von Pflanzenschutzmitteln in Böden'. Schr. Reihe Ver. Wass.-Boden-Lufthyg. Berlin-Dahlem, Heft 37, 143-154.

(27) Hamaker J.W., (1975), 'The interpretation of soil leaching experiments', in Environmental Dynamics of Pesticides (eds R. Haque and V.H. freed), pp. 135-172, Plenum Press, NY.

(28) Helling C.S., (1971), 'Pesticide mobility in soils'. Soil Sci. Soc. Amer. Proc., 35, 732-210.

(29) Hamaker J.W., (1972), 'Diffusion and volatilization' in Organic chemicals in the soil environment (C.A.I. Goring and J.W. Hamaker eds), Vol. I, 49-143.

(30) Burkhard N. and Guth J.A., (1981), 'Rate of volatilisation of pesticides from soil surfaces; Comparison of calculated results with those determined in a laboratory model system'. Pestic. Sci. 12, 37-44.

(31) Cohen S.Z., Creeger S.M., Carsel R.F., and Enfield C.G., (1984), 'Potential pesticide contamination of groundwater from agricultural uses', in Treatment and Disposal of Pesticide Wastes, pp. 297-325, Acs Symp. Ser. 259, American Chemical Society, Washington, DC.

(32) Gustafson D.I., (1989), 'Groundwater ubiquity score: a simple method for assessing pesticide leachability'. J. Environ. Toxic. Chem., 8(4), 339-357.

(33) Leistra M., and Dekkers W.A., (1976). 'Computed effects of adsorption kinetics on pesticide movement in soils'. J. of Soil Sci., 28, 340-350.

(34) Bromilov R.H., and Leistra M., (1980), 'Measured and simulated behavior of aldicarb and its oxydation products in fallow soils'. Pest. Sci., 11, 389-395.

(35) Green R.E., and Karickoff S.W., (1990), 'Sorption estimates for modeling', in Pesticides in the Soil Environment: Process, Impacts and Modeling (ed. H.H. Cheng). Soil Sci. Soc. Am., Book Series no. 2, pp.80-101.

(36) Lambert S.M., (1967), 'Functional relationship between sorption in soil and chemical structure'. J. Agri. Food Chem., 15, 572-576.

(37) Hance R.J., (1969), 'An empirical relationship between chemical structure and the sorption of some herbicides by soils'. J. Agri. Food Chem., 17, 667-668.

(38) Briggs G.G. (1969), 'Molecular structure of herbicides and their sorption by soils'. Nature, 223, 1288.

(39) Briggs G.G. (1981). 'Theoretical and experimental relationships between soil adsorption, octanol-water partition coefficients, water solubilities, bioconcentration factors, and the parachor'. J. Agric. Food Chem., 29, 1050-1059.

(40) Sabljic A., (1984), 'Predictions of the nature and strength of soil sorption of organic polutance by molecular topology'. J. Agric. Food Chem., 32, 243-246.

(41) Bailey G.W., and White J.L., (1970), 'Factors influencing the adsorption, desorption, and movement of pesticides in soil'. Residue Rev., 32, 29-92.

(42) Bailey G.W., J.L. White and Y. Rothberg., (1968), 'Adsorption of organic herbicides by montomorillonite: Role of pH and chemical character of adsorbate'. Soil Sci. Soc. Amer. Proc. 32:222-234.

(43) Karickhoff S.W., (1981) 'Semi-empirical estimation of sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments and soils'. Chemosphere 10, 833-846.

(44) Paya-Perez A., Riaz M. and Larsen B., (1989), 'Soil Sorption of 6 Chlorobenzenes and 20 PCB Congeners'. Environ. Toxicol. Safety 21, 1-17.

(45) Hamaker J.W., and Thompson J.M., (1972). 'Adsorption in organic chemicals' in Organic Chemicals in the Soil Environment (Goring C.A.I. and Hamaker J.W., eds), Vol I and II, Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1972, pp. 49-143.

(46) Deli J., and Warren G.F., 1971, 'Adsorption, desorption and leaching of diphenamid in soils'. Weed Sci. 19:67-69.

(47) Chu-Huang Wu, Buehring N., Davinson J.M. and Santelmann, (1975), 'Napropamide Adsorption, desorption and Movement in soils'. Weed Science, Vol. 23, 454-457.

(48) Haues M.H.B., Stacey M., and Thompson J.M., (1968) 'Adsorption of s-triazine herbicides by soil organic preparations' in Isotopes and Radiation in Soil Organic Studies, p.75, International. Atomic Energy Agency, Vienna.

(49) Pionke H.B., and Deangelis R.J., (1980), 'Methods for distributing pesticide loss in field run-off between the solution and adsorbed phase', CREAMS, in A Field Scale Model for Chemicals, Run-off and Erosion from Agricultural Management Systems, Chapter 19, Vol. III: Supporting Documentation, USDA Conservation Research report.

(50) ISO Standard Compendium Environment: Soil Quality — General aspects; chemical and physical methods of analysis; biological methods of analysis. First Edition (1994).

(51) Scheffer F., and Schachtschabel, Lehrbuch der Bodenkunde, F. Enke Verlag, Stuttgart (1982), 11th edition.

(52) Black, Evans D.D., White J.L., Ensminger L.E., and Clark F.E., eds. 'Methods of Soil Analysis', Vol 1 and 2, American Society of Agronomy, Madison, WI, 1982.

(53) ISO/ DIS 10381-1 Soil Quality — Sampling — Part 1: Guidance on the design of sampling programmes.

(54) ISO/DIS 10381-2 Soil Quality — Sampling — Part 2: Guidance on sampling techniques.

(55) ISO/DIS 10381-3 Soil Quality — Sampling — Part 3: Guidance on safety of sampling.

(56) ISO/DIS 10381-4 Soil Quality — Sampling — Part 4: Guidance on the investigation of natural and cultivated soils.

(57) ISO/DIS 10381-5 Soil Quality — Sampling — Part 5: Guidance on the investigation of soil contamination of urban and industrial sites.

(58) ISO 10381-6, 1993: Soil Quality — Sampling — Part 6: Guidance on the collection, handling and storage of soil for the assessment of aerobic microbial processes in the laboratory.

(59) Green R.E., and Yamane V.K., (1970) 'Precision in pesticide adsorption measurements'. Soil Sci. Am. Proc., 34, 353-354.

(60) Grover R., and Hance R.J. (1970), 'Effect of ratio of soil to water on adsorption of linuron and atrazine'. Soil Sci., 109-138.

(61) Boesten, J.J.T.I, 'Influence of soil/liquid ratio on the experimental error of sorption coefficients in pesticide/soil system'. Pest. Sci. 1990, 30, 31-41.

(62) Boesten, J.J.T.I. ' Influence of soil/liquid ratio on the experimental error of sorption coefficients in relation to OECD guideline 106' Proceedings of 5th international workshop on environmental behaviour of pesticides and regulatory aspects, Brussels, 26-29 April 1994.

(63) Bastide J., Cantier J.M., et Coste C., (1980), ' Comportement de substances herbicides dans le sol en fonction de leur structure chimique'. Weed Res. 21, 227-231.

(64) Brown D.S., and Flagg E.W., (1981), 'Empirical prediction of organic pollutants sorption in natural sediments'. J. Environ.Qual., 10(3), 382-386.

(65) Chiou C.T., Porter P.E., and Schmedding D.W., (1983), 'Partition equilibria of non-ionic organic compounds between soil organic matter and water'. Environ. Sci. Technol., 17(4), 227-231.

(66) Gerstl Z., and Mingelgrin U., (1984), 'Sorption of organic substances by soils and sediments'. J. Environm. Sci. Health, B19 (3), 297-312.

(67) Vowles P.D., and Mantoura R.F.C., (1987), 'Sediment-water partition coefficient and HPLC retention factors of aromatic hydrocarbons'. Chemosphere, 16(1), 109-116.

(68) Lyman W.J. , Reehl W.F.and Rosenblatt D.H. (1990). Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Environmental Behaviour of Organic Compounds. American Chemical Society, Washington DC.

(69) Keniga E.E., and Goring, C.A.I. (1980). 'Relationship between water solubility, soil sorption, octanol-water partitioning and concentration of chemicals in the biota' in Aquatic Toxicology (eds J.G. Eaton, et al.), pp.78-115, ASTM STP 707, Philadelphia.

(70) Chiou C.T., Peters L.J., and Freed V.H., (1979), 'A physical concept of soil-water equilibria for non-ionic organic compounds'. Science, Vol. 206, 831-832.

(71) Hassett J.J., Banwart W.I., Wood S.G., and Means J.C., (1981), 'Sorption of /-Naphtol: implications concerning the limits of hydrophobic sorption'. Soil Sci. Soc. Am. J. 45, 38-42.

(72) Karickhoff S.W., (1981), 'Semi-empirical estimation of sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments and soils'. Chemosphere, Vol. 10(8), 833-846.

(73) Moreale A., van Bladel R., (1981), 'Adsorption de 13 herbicides et insecticides par le sol. Relation solubilité — reactivité. Revue de l'Agric., 34 (4), 319-322'.

(74) Müller M., Kördel W. (1996), 'Comparison of screening methods for the determination/estimation of adsorption coefficients on soil'. Chemosphere, 32(12), 2493-2504.

(75) Kördel W., Kotthoff G., Müller M. (1995), 'HPLC — screening method for the determination of the adsorption coefficient on soil — results of a ring test'. Chemosphere 30 (7), 1373-1384.

(76) Kördel W., Stutte J., Kotthoff G. (1993), 'HPLC — screening method for the determination of the adsorption coefficient on soil — comparison of different stationary phases'. Chemosphere 27 (12), pp. 2341-2352.

(77) Hance, R.J., (1967), 'The Speed of Attainment of Sorption Equilibria in Some Systems Involving Herbicides'. Weed Research, Vol. 7, pp. 29-36.

(78) Koskinen W.C., and Harper S S., (1990), 'The retention processes: mechanisms' in Pesticides in the Soil Environment: Processes, Impacts and Modelling (ed. H.H. Cheng). Soil Sci. Soc. Am. Book Series, No. 2, Madison, Wisconsin.

(79) Cohen S.Z., Creeger S.M., Carsel R.F., and Enfield C.G. (1984), 'Potential pesticide contamination of groundwater from agricultural uses', in Treatment and Disposal of Pesticide Wastes, pp.297-325, ACS Symp. Ser. 259, American Chemical Society, Washington, DC.

(80) Giles C.H., (1970), 'Interpretation and use of sorption isotherms' in Sorption and Transport Processes in Soils. S.C.I. Monograph No. 37, pp. 14-32.

(81) Giles, C.H.; McEwan J.H.; Nakhwa, S.N. and Smith, D, (1960), 'Studies in adsorption: XI. A system of classification of solution adsorption isotherms and its use in the diagnosis of adsorption mechanisms and in measurements of pesticides surface areas of soils'. J. Chem. Soc., pp. 3973-93.

(82) Calvet R., Tercé M., and Arvien J.C., (1980), 'Adsorption des pesticides par les sols et leurs constituants: 3. Caractéristiques générales de l'adsorption'. Ann. Agron. 31: pp. 239-251.

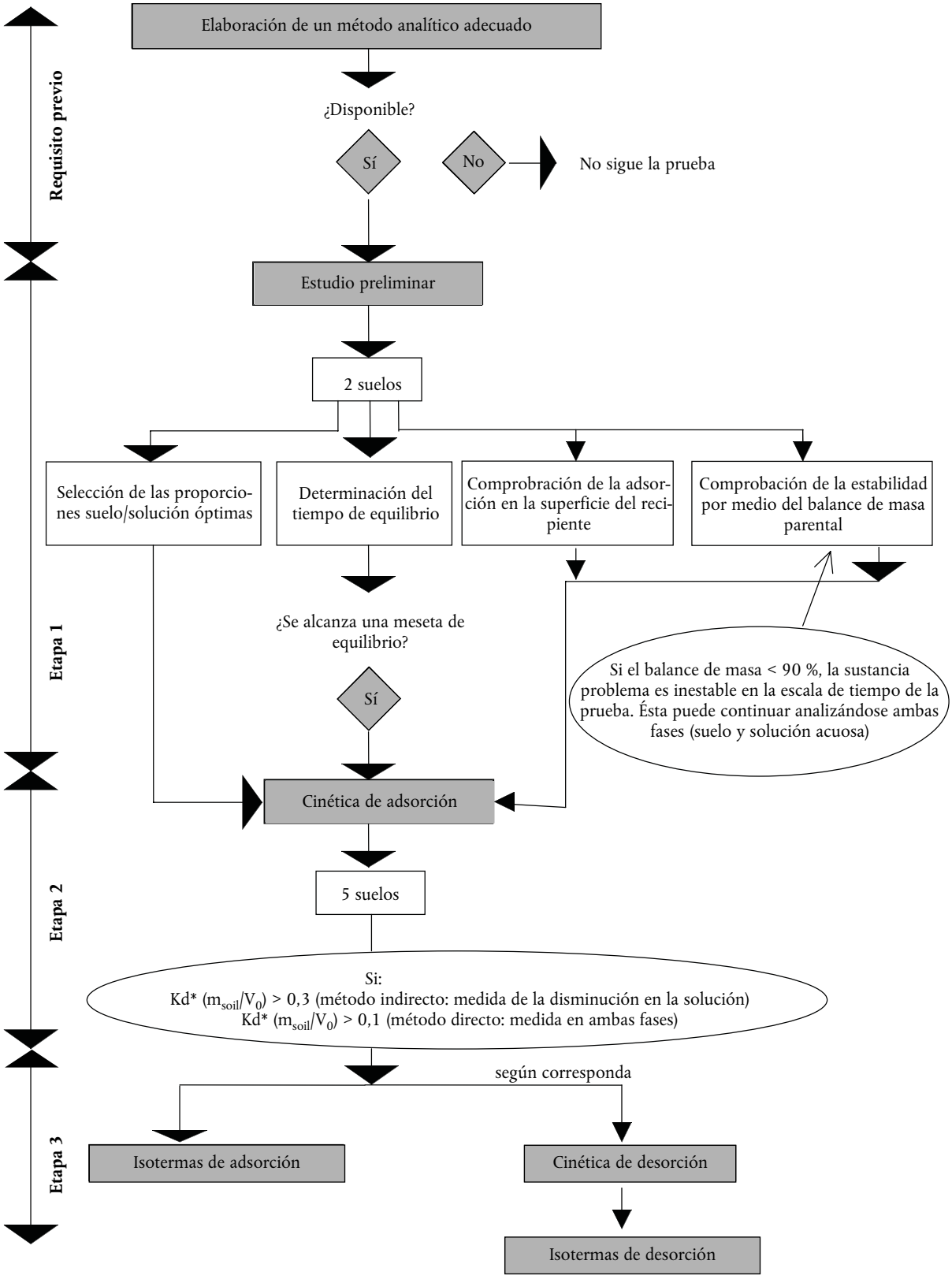
(83) Bedbur E., (1996), 'Anomalies in the Freundlich equation', Proc. COST 66 Workshop, Pesticides in soil and the environment, 13-15 May 1996, Stratford-upon-Avon, UK.

(84) Guth, J.A., (1985), 'Adsorption/desorption', in Joint International Symposium, Physicochemical Properties and their Role in Environmental Hazard Assessment, July 1-3, Canterbury, UK.

(85) Soil Texture Classification (US and FAO systems): Weed Science, 33, Suppl. 1 (1985) and Soil Sci. Soc. Amer. Proc. 26:305 (1962).

APÉNDICE 1

ESQUEMA DE LA PRUEBA



APÉNDICE 2

INFLUENCIA DE LA EXACTITUD DEL MÉTODO ANALÍTICO Y DEL CAMBIO DE CONCENTRACIÓN SOBRE LA EXACTITUD DE LOS RESULTADOS DE LA ADSORCIÓN

A partir del cuadro siguiente (84), se ve que, cuando la diferencia entre la masa inicial (m_0 = 110 µg) y la masa en el equilibrio [m_{aq}^{ads}(eq) = 100 µg] de la sustancia problema en la solución es muy pequeña, un error del 5 % en la medida de la concentración en el equilibrio origina un error del 50 % en el cálculo de la masa de la sustancia adsorbida en el suelo [m_s^{ads} (eq)] y del 52,4 % en el cálculo de K_d.

Cantidad de suelo m_{soil} = 10 g
Volumen de solución V_0 = 100 cm^3

	m_{aq}^{ads}(eq) (µg)	C_{aq}^{ads}(eq) (µg cm^{-3})	R	(m_s^{ads}(eq)* (µg)	C_s^{ads}(eq)* (µg g^{-1})	R‡	K_d*	R‡
	PARA A = 9 %							
m_0 = 110 µg o C_0 = 1,100 µg/cm^3	100	1,000	Valor verd.	10	1,00	Valor verd.	1	
	101	1,010	1 %	9	0,90	10 %	0,891	10,9 %
	105	1,050	5 %	5	0,50	50 %	0,476	52,4 %
	109	1,090	9 %	1	0,10	90 %	0,092	90,8 %
	PARA A = 55 %							
m_0 = 110 µg o C_0 = 1,100 µg/cm^3	50,0	0,500	Valor verd.	60,0	6,00	Valor verd.	12,00	
	50,5	0,505	1 %	59,5	5,95	0,8 %	11,78	1,8 %
	52,5	0,525	5 %	57,5	5,75	4,0 %	10,95	8,8 %
	55,0	0,550	10 %	55,0	5,50	8,3 %	10,00	16,7 %
	PARA A = 99 %							
m_0 = 110 µg o C_0 = 1,100 µg/cm^3	1,100	0,011	Valor verd.	108,9	10,89	Valor verd.	990	
	1,111	0,01111	1 %	108,889	10,8889	0,01 %	980	1,0 %
	1,155	0,01155	5 %	108,845	10,8845	0,05 %	942	4,8 %
	1,21	0,0121	10 %	108,790	10,8790	0,10 %	899	9,2 %

donde:

$*m_s^{ads}(eq) = m_0 - m_{aq}^{ads}(eq)$, $C_s^{ads}(eq) = \frac{[C_0 - C_{aq}^{ads}(eq)]\ V_0}{m_{soil}}$, $K_d = \frac{m_s^{ads}(eq)}{m_{aq}^{ads}(eq)} \frac{V_0}{m_{soil}}$

m_s^{ads}(eq) = masa de la sustancia problema en la fase edáfica en el equilibrio (µg),

m_{aq}^{ads}(eq) = masa de la sustancia problema en la fase acuosa en el equilibrio (µg),

C_s^{ads}(eq) = contenido de la sustancia problema en la fase edáfica en el equilibrio (µg g^{-1}),

C_{aq}^{ads}(eq) = concentración en masa de la sustancia problema en la fase acuosa en el equilibrio (µg cm^{-3}),

R = error analítico en la determinación de m_{aq}^{ads}(eq),

R‡ = error calculado debido al error analítico R.

APÉNDICE 3

TÉCNICAS DE ESTIMACIÓN DE K_d

1. Las técnicas de estimación permiten dar un valor de K_d a partir de correlaciones observadas con, por ejemplo, valores de P_{ow} (12) (39) (63) (64) (65) (66) (67) (68), datos de hidrosolubilidad (12) (19) (21) (39) (68) (69) (70) (71) (72) (73), o datos de polaridad obtenidos por aplicación de HPLC en fase inversa (74) (75) (76). Como se muestra en los cuadros 1 y 2, a partir de estas ecuaciones se calcula K_{oc} o K_{om} y después, indirectamente, se obtiene K_d con las ecuaciones:

$$K_{oc} = K_d \cdot \frac{100}{\%oc}\ (cm^3\ g^{-1}) \qquad K_{om} = \frac{K_d}{1,724} \cdot \frac{100}{\%oc}\ (cm^3\ g^{-1})$$

2. Estas correlaciones se basan en dos suposiciones: 1) la materia orgánica del suelo es el factor que más influye en la adsorción de una sustancia, y 2) las interacciones implicadas son principalmente no polares. En consecuencia, estas correlaciones: 1) no son aplicables a las sustancias polares (o sólo lo son de forma limitada), y 2) no son aplicables a los casos en que el contenido de materia orgánica del suelo es muy pequeño (12). Por otra parte, aunque se han encontrado correlaciones satisfactorias entre P_{ow} y adsorción (19), no puede decirse lo mismo de la relación entre hidrosolubilidad y grado de adsorción (19) (21); en este sentido, los estudios son muy contradictorios.

3. En los cuadros 1 y 2 se dan ejemplos de correlaciones del coeficiente de adsorción con el coeficiente de reparto octanol-agua y con la hidrosolubilidad, respectivamente.

Cuadro 1. Ejemplos de correlaciones entre el coeficiente de distribución de la adsorción y el coeficiente de reparto octanol-agua; pueden verse más ejemplos en (12) (68)

Sustancias	Correlaciones	Autores
Ureas sustituidas	$\log K_{om} = 0,69 + 0,52 \log P_{ow}$	Briggs (1981) (39)
Aromáticas cloradas	$\log K_{oc} = -0,779 + 0,904 \log P_{ow}$	Chiou *et al.* (1983) (65)
Diversos plaguicidas	$\log K_{om} = 4,4 + 0,72 \log P_{ow}$	Gerstl y Mingelgrin (1984) (66)
Hidrocarburos aromáticos	$\log K_{oc} = -2,53 + 1,15 \log P_{ow}$	Vowles y Mantoura (1987) (67)

Cuadro 2. Ejemplos de correlaciones entre el coeficiente de distribución de la adsorción y la hidrosolubilidad; pueden verse más ejemplos en (68) (69)

Sustancias	Correlaciones	Autores
Diversos plaguicidas	$\log K_{om} = 3,8 - 0,561 \log S_w$	Gerstl y Mingelgrin (1984) (66)
Sustancias cloradas aromáticas, alifáticas	$\log K_{om} = (4,040 +/- 0,038) - (0,557 +/- 0,012) \log S_w$	Chiou *et al.* (1979) (70)
α-naftol	$\log K_{oc} = 4,273 - 0,686 \log S_w$	Hasset *et al.* (1981) (71)
Sustancias aromáticas alifáticas, cíclicas	$\log K_{oc} = -1,405 - 0,921 \log S_w - 0,00953$ (mp-25)	Karickhoff (1981) (72)
Diversos compuestos	$\log K_{om} = 2,75 - 0,45 \log S_w$	Moreale van Blade (1982) (73)

APÉNDICE 4

CÁLCULOS PARA DEFINIR LAS CONDICIONES DE LA CENTRIFUGACIÓN

1. El tiempo de centrifugación viene dado por la siguiente fórmula, suponiendo partículas esféricas:

$$t = \frac{9}{2}\left[\frac{\eta}{\omega^2 rp^2(\rho_s - \rho_{aq})}\right] \ln(R_b/R_t) \quad (1)$$

Con fines de simplificación, todos los parámetros se dan en unidades ajenas al SI (g, cm),

donde:

ω = velocidad de giro (=2 π rpm/60) (rad s^{-1}),

rpm = revoluciones por minuto,

η = viscosidad de la solución (g s^{-1} cm^{-1}),

r_p = radio de las partículas (cm),

ρ_s = densidad del suelo (g cm^{-3}),

ρ_{aq} = densidad de la solución (g cm^{-3}),

R_t = distancia desde el centro del rotor de centrifugación hasta el nivel de la solución en el tubo de centrífuga (cm),

R_b = distancia desde el centro del rotor de centrifugación hasta el fondo del tubo de centrífuga (cm),

R_b-R_t = longitud de la mezcla suelo/solución en el tubo de centrífuga (cm).

En la práctica general, se utiliza un tiempo doble del calculado para conseguir una separación completa.

2. La ecuación (1) puede simplificarse más si consideramos que la viscosidad (η) y la densidad (ρ_{aq}) de la solución son iguales a la viscosidad y la densidad del agua a 25 °C; por tanto, $\eta = 8{,}95 \times 10^{-3}$ g s^{-1} cm^{-1} and ρ_{aq} = 1,0 g, cm^{-3}.

Entonces, el tiempo de centrifugación se obtiene con la ecuación 2):

$$t = \frac{3{,}7}{(rpm)^2 \cdot r_p{}^2(\rho s - 1)} \ln \frac{Rb}{Rt} \quad (2)$$

3. En la ecuación 2 se ve que hay dos parámetros importantes para definir las condiciones de la centrifugación, es decir, el tiempo (*t*) y la velocidad (rpm) necesarios para conseguir la separación de las partículas de un tamaño determinado (en nuestro caso, de 0,1 µm de radio): 1) la densidad del suelo, y 2) la altura de la mezcla en el tubo de centrífuga (R_b-R_t), es decir, la distancia que recorre una partícula de suelo desde el nivel superior de la solución hasta el fondo del tubo; evidentemente, con un volumen determinado, la altura de la mezcla en el tubo dependerá del cuadrado del radio del tubo.

4. La figura 1 presenta las variaciones del tiempo de centrifugación (*t*) frente a la velocidad de centrifugación (rpm) con diferentes densidades de suelo (ρ_s) (figura 1a) y diferentes alturas de la mezcla en los tubos de centrífuga (figura 2a). En la fig.1a queda de manifiesto la influencia de la densidad del suelo; por ejemplo, con una centrifugación clásica de 3 000 rpm el tiempo de centrifugación es de aproximadamente 240 minutos para una densidad de suelo de 1,2 g cm^{-3}, mientras que es de sólo 50 minutos para 2,0 g cm^{-3}. Análogamente, según la figura 1b, con una centrifugación clásica de 3 000 rpm el tiempo de centrifugación es de aproximadamente 50 minutos para una altura de la mezcla de 10 cm y de sólo 7 minutos para una altura de 1 cm. No obstante, es importante encontrar la relación óptima entre la centrifugación que requiera la menor altura posible y una manipulación fácil para el experimentador al separar las fases tras la centrifugación.

5. Por otra parte, al definir las condiciones experimentales para la separación de las fases suelo / solución, es importante considerar la posible existencia de una tercera «pseudofase», los coloides. Estas partículas, de tamaño inferior a 0,2 µm, pueden afectar considerablemente a todo el mecanismo de la adsorción de una sustancia en una suspensión de suelo. Cuando se realiza la centrifugación según se describe anteriormente, los coloides se quedan en la fase acuosa y se someten a análisis junto con la fase acuosa, con lo que se pierde la información sobre su influencia.

Si el laboratorio donde se realiza la prueba tiene equipos de ultracentrifugación o ultrafiltración, es posible estudiar con mayor profundidad la adsorción/desorción de una sustancia en el suelo, con información sobre la adsorción de la sustancia en los coloides. En este caso, para separar las tres fases (suelo, coloides, solución) debe realizarse una ultracentrifugación a 60 000 rpm/minuto o una ultrafiltración con una porosidad de 100 000 Dalton. También hay que modificar en consonancia el protocolo del ensayo, a fin de determinar la sustancia en las tres fases.

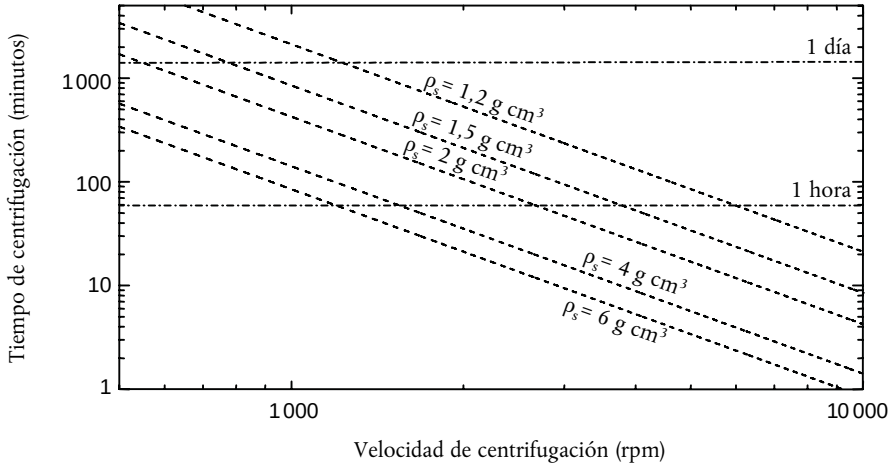


Figura 1a. Variaciones del tiempo de centrifugación (t) frente a la velocidad de centrifugación (rpm) con diferentes densidades de suelo (ρ_s).
R_t = 10 cm; R_b-R_t = 10 cm; $\eta = 8{,}95 \times 10^{-3}$ g s^{-1} cm^{-1} and ρ_{aq} = 1,0 g·cm^{-3} at 25 °C

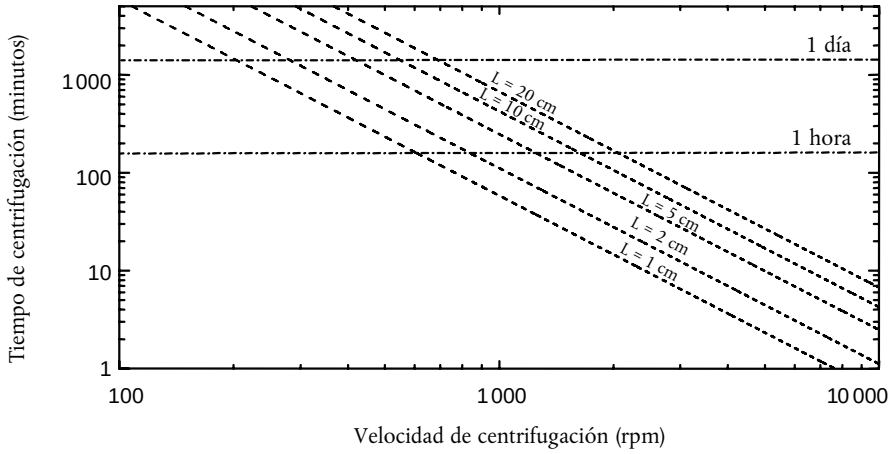
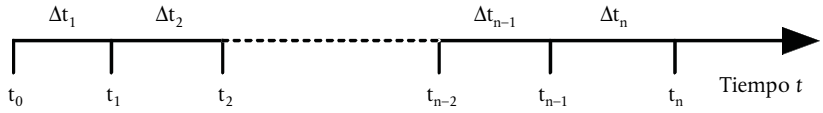


Figura 1b. Variaciones del tiempo de centrifugación (*t*) frente a la velocidad de centrifugación (rpm) con diferentes alturas de la mezcla en el tubo de centrífuga (R_b-R_t) = L; R_t = 10 cm; $\eta = 8{,}95 \times 10^{-3}$ g s^{-1} cm^{-1}; ρ_{aq} = 1,0 g cm^{-3} a 25 °C y ρ_s = 2,0 g cm^{-3}.

APÉNDICE 5

CÁLCULO DE LA ADSORCIÓN A (%) Y DE LA DESORCIÓN D (%)

El esquema temporal del procedimiento es el siguiente:



A efectos de los cálculos, se supone que la sustancia problema es estable y no se adsorbe de forma importante a las paredes del recipiente.

ADSORCIÓN A (A %)

a) *Método paralelo*

La adsorción porcentual se calcula con cada tubo de ensayo (*i*) a cada tiempo (t_i), según la ecuación:

$$A_{t_i} = \frac{m_s^{ads}(t_i) \cdot 100}{m_0}(\%) \qquad (1)\ (^1)$$

Los términos de esta ecuación pueden calcularse de la forma siguiente:

$$m_0 = C_0 \cdot V_0\ (\mu g) \qquad (2)$$

$$m_s^{ads}(t_i) = m_0 - C_{aq}^{ads}(t_i) \cdot V_0\ (\mu g) \qquad (3)$$

donde:

A_{t_i} = adsorción porcentual (%) al tiempo t_i,

$m_s^{ads}(t_i)$ = masa de la sustancia problema en el suelo al tiempo t_i en que se realiza el análisis (µg),

m_0 = masa de la sustancia problema en el tubo de ensayo, al inicio de la prueba (µg),

C_0 = concentración inicial en masa de la solución problema en contacto con el suelo (µg cm^{-3}),

$C_{aq}^{ads}(t_i)$ = concentración en masa de la sustancia en la fase acuosa al tiempo t_i en que se realiza el análisis (µg cm^{-3}); esta concentración se determina analíticamente teniendo en cuenta los valores obtenidos en la prueba en blanco,

V_0 = volumen inicial de la solución problema en contacto con el suelo (cm^3).

Los valores de la adsorción porcentual A_{t_i} o $C_{aq}^{ads}(t_i)$ se representan gráficamente frente al tiempo y se determina el tiempo al que se alcanza el equilibrio de sorción. En las figuras 1 y 2 se recogen ejemplos de tales gráficas.

(1) Ecuación aplicable a los métodos tanto directo como indirecto. Las demás ecuaciones son aplicables sólo al método indirecto.

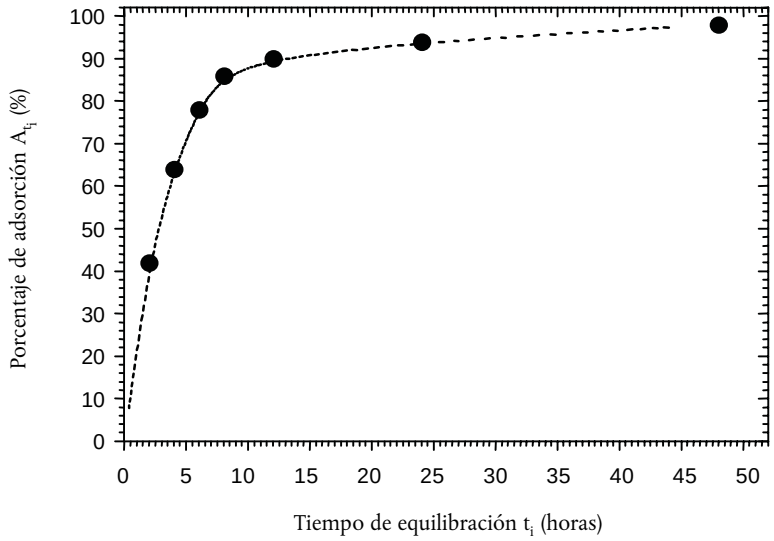


Figura 1. Gráfica de equilibrio de adsorción

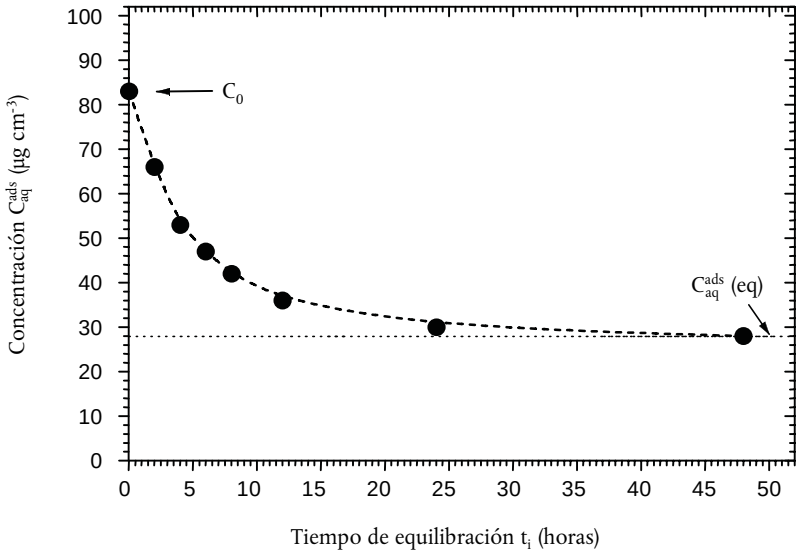


Figura. 2. Concentración en masa de la sustancia problema en la fase acuosa (C_{aq}) frente al tiempo

b) *Método en serie*

Las siguientes ecuaciones tienen en cuenta que el procedimiento de adsorción se sigue con mediciones de la sustancia problema en pequeñas alícuotas de la fase acuosa a intervalos de tiempo especificados.

— Durante cada intervalo de tiempo, la cantidad de sustancia adsorbida en el suelo se calcula de la manera siguiente:

— para el primer intervalo de tiempo $\Delta t_i = t_i - t_0$

$$m_s^{ads}(\Delta t_1) = m_0 - m_m^{ads}(t_1) \cdot \left(\frac{V_0}{v_a^A}\right) \quad (4)$$

— para el segundo intervalo de tiempo $\Delta t_2 = t_2 - t_1$

$$m_s^{ads}(\Delta t_2) = m_m^{ads}(t_1) \cdot \left(\frac{V_0}{v_a^A}\right) - m_m^{ads}(t_2) \cdot \left(\frac{V_0 - v_a^A}{v_a^A}\right) \quad (5)$$

— para el tercer intervalo de tiempo $\Delta t_3 = t_3 - t_2$

$$m_s^{ads}(\Delta t_3) = m_m^{ads}(t_2) \cdot \left(\frac{V_0 - v_a^A}{v_a^A}\right) - m_m^{ads}(t_3) \cdot \left(\frac{V_0 - 2 \cdot v_a^A}{v_a^A}\right) \quad (6)$$

— para el enésimo intervalo de tiempo $\Delta t_n = t_n - t_{n-1}$

$$m_s^{ads}(\Delta t_n) = m_m^{ads}(t_{n-1}) \cdot \left(\frac{V_0 - (n-2) \cdot v_a^A}{v_a^A}\right) - m_m^{ads}(t_n) \cdot \left(\frac{(V_0 - (n-1) \cdot v_a^A)}{v_a^A}\right) \quad (7)$$

— El porcentaje de adsorción a cada intervalo de tiempo, $A_{\Delta t_i}$, se calcula con la ecuación siguiente:

$$A_{\Delta t_i} = \frac{m_s^{ads}(\Delta t_i)}{m_0} \cdot 100\ (\%) \quad (8)\ (1)$$

mientras que el porcentaje de adsorción (A_{t_i}) al tiempo t_i viene dado por la ecuación:

$$A_{t_i} = \frac{\sum_{j=\Delta t_1}^{\Delta t_i} m_s^{ads}(j)}{m_0} \cdot 100\ (\%) \quad (9)\ (1)$$

Los valores de la adsorción A_{t_i} o $A_{\Delta t_i}$ (según las necesidades del estudio) se representan gráficamente frente al tiempo y se determina el tiempo al que se alcanza el equilibrio de sorción.

— Al tiempo de equilibrado t_{eq}:

— la masa de la sustancia problema adsorbida en el suelo es:

$$m_s^{ads}(eq) = \sum_{\Delta t_i = 1}^{n} m_s^{ads}(\Delta t_i) \quad (10)\ (1)$$

— la masa de la sustancia problema en la solución es:

$$m_{aq}^{ads}(eq) = m_0 - \sum_{\Delta t_i = 1}^{n} m_s^{ads}(\Delta t_i) \quad (11)\ (1)$$

— y la adsorción porcentual en el equilibrio es:

$$A_{eq} = \frac{m_s^{ads}(eq)}{m_0} \cdot 100\ (\%) \quad (12)\ (1)$$

Los parámetros usados en estas ecuaciones se definen de la forma siguiente:

$m_s^{ads}(\Delta t_1)$, $m_s^{ads}(\Delta t_2)$, …, $m_s^{ads}(\Delta t_n)$ = masa de la sustancia adsorbida en el suelo durante los intervalos de tiempo Δt_1, Δt_2, …, Δt_n respectivamente (µg),

$m_m^{ads}(t_1)$, $m_m^{ads}(t_2)$, …, $m_n^{ads}(t_n)$ = masa de la sustancia medida en una alícuota v_a^A alos tiempos t_1, t_2, …, t_n respectivamente (µg),

$m_s^{ads}(eq)$ = masa de la sustancia adsorbida en el suelo en el equilibrio de adsorción (µg),

$m_{aq}^{ads}(eq)$ = masa de la sustancia en la solución en el equilibrio de adsorción (µg),

v_a^A = volumen de la alícuota donde se mide la sustancia problema (cm^3),

$A_{\Delta t_i}$ = adsorción porcentual correspondiente al intervalo de tiempo Δt_i (%),

A_{eq} = adsorción porcentual en el equilibrio de adsorción (%).

(1) Ecuaciones aplicables a los métodos tanto directo como indirecto. Las demás ecuaciones son aplicables sólo al método indirecto.

DESORCIÓN D (%)

El tiempo t_0 al que se inicia el experimento de cinética de desorción se considera que es el momento en que el volumen recuperado máximo de la solución de sustancia problema (después de alcanzarse el equilibrio de adsorción) es sustituido por un volumen igual de solución de $CaCl_2$ 0,01 M.

a) *Método paralelo*

A un tiempo t_i , la masa de la sustancia problema se mide en la fase acuosa tomada del tubo i (V_r^i), y la masa desorbida se calcula con arreglo a la ecuación siguiente:

$$m_{aq}^{des}(t_i) = m_m^{des}(t_i) \cdot \left(\frac{V_0}{v_r^i}\right) - m_{aq}^A \qquad (13)$$

En el equilibrio de desorción $t_i = t_{eq}$, por lo que $m_{aq}^{ads}(t_i) = m_{aq}^{ads}(eq)$.

La masa de la sustancia problema desorbida durante un intervalo de tiempo (Δt_i) se da en la ecuación:

$$m_{aq}^{des}(\Delta t_i) = m_{aq}^{des}(t_i) - \sum_{j=1}^{i-1} m_{aq}^{des}(j) \qquad (14)$$

La desorción porcentual se calcula:

— a un tiempo t_i a partir de la ecuación:

$$D_{t_i} = \frac{m_{aq}^{des}(t_i)}{m_s^{ads}(eq)} \cdot 100\ (\%) \qquad (15)$$

— y durante un intervalo de tiempo (Δt_i) a partir de la ecuación:

$$D_{\Delta t_i} = \frac{m_{aq}^{des}(\Delta t_i)}{m_s^{ads}(eq)} \cdot 100\ (\%) \qquad (16)$$

donde:

D_{t_i} = desorción porcentual al tiempo t_i (%),

$D_{\Delta t_i}$ = desorción porcentual correspondiente al intervalo de tiempo Δt_i (%),

$m_{aq}^{des}(t_i)$ = masa de la sustancia problema desorbida al tiempo t_i (µg),

$m_{aq}^{des}(\Delta t_i)$ = masa de la sustancia problema desorbida durante el intervalo de tiempo Δt_i (µg),

$m_m^{des}(t_i)$ = masa de la sustancia problema medida analíticamente al tiempo t_i en un volumen de solución V_r^i, que se toma para el análisis (µg),

m_{aq}^A = masa de la sustancia problema que queda en solución una vez alcanzado el equilibrio de adsorción debido a la sustitución incompleta del volumen (µg).

$$m_{aq}^A = m_{aq}^{ads}\ (eq) \cdot \left(\frac{V_0 - V_R}{V_0}\right) \qquad (17)$$

$m_{aq}^{ads}(eq)$ = masa de la sustancia problema en la solución en el equilibrio de adsorción (µg),

V_R = volumen de sobrenadante retirado del tubo después de que se haya alcanzado el equilibrio de adsorción y sustituido por el mismo volumen de una solución de $CaCl_2$ 0,01 M (cm^3),

V_r^i = volumen de solución tomado del tubo (i) para la medida de la sustancia problema, en el experimento de cinética de desorción (cm^3).

Los valores de desorción D_{t_i} o $D_{\Delta t_i}$ (según las necesidades del estudio) se representan frente al tiempo y se determina el tiempo al que se alcanza el equilibrio de desorción.

b) *Método en serie*

Las siguientes ecuaciones tienen en cuenta que el procedimiento de adsorción presentado se ha seguido con mediciones de la sustancia problema en pequeñas alícuotas (v_a^A) de la fase acuosa (método en serie en el punto 1.9, «Realización de la prueba»). Se supone que: a) el volumen de sobrenadante retirado del tubo tras el experimento de cinética de adsorción se ha sustituido con el mismo volumen de solución de $CaCl_2$ 0,01 M (V_R) y b) el volumen total de fase acuosa en contacto con el suelo (V_T) durante el experimento de cinética de desorción se mantiene constante y viene dado por la ecuación:

$$V_T = V_0 - \sum_{i=1}^{n} v_a^A(i) \tag{18}$$

Al tiempo t_i:

— La masa de la sustancia problema se mide en una pequeña alícuota (v_a^D) y la masa desorbida se calcula con arreglo a la ecuación siguiente:

$$m_{aq}^{des}(t_i) = m_m^{des}(t_i) \cdot \left(\frac{V_T}{v_a^D}\right) - m_{aq}^A \cdot \left(\frac{(V_T - (i-1) \cdot v_a^D)}{V_T}\right) \tag{19}$$

— Al equilibrio de desorción $t_i = t_{eq}$, por lo que $m_{aq}^{des}(t_i) = m_{aq}^{des}(eq)$,

— La desorción porcentual D_{t_i} se calcula a partir de la ecuación siguiente:

$$D_{t_i} = \frac{m_{aq}^{des}(t_i)}{m_s^{ads}(eq)} \cdot 100\ (\%) \tag{20}$$

Al intervalo de tiempo (Δt_i):

Durante cada intervalo de tiempo, la cantidad de sustancia desorbida se calcula de la forma siguiente:

— para el primer intervalo de tiempo $\Delta t_1 = t_1 - t_0$

$$m_{aq}^{des}(\Delta t_1) = m_m^{des}(t_1) \cdot \left(\frac{V_T}{v_a^D}\right) - m_{aq}^A \quad \text{y} \quad m_s^{des}(t_1) = m_s^{aq}(eq) - m_{aq}^{des}(\Delta t_1) \tag{21}$$

— para el segundo intervalo de tiempo $\Delta t_2 = t_2 - t_1$

$$m_{aq}^{des}(\Delta t_2) = m_m^{des}(t_2) \cdot \left(\frac{V_T}{v_a^D}\right) - m_{aq}^{des}(\Delta t_1) \cdot \left(\frac{(V_T - v_a^D)}{V_T}\right) - m_{aq}^A \cdot \left(\frac{(V_T - v_a^D)}{V_T}\right) \text{ y}$$

$$m_s^{des}(t_2) = m_s^{ads}(eq) - \left[m_{aq}^{des}(\Delta t_1) + m_{aq}^{des}(\Delta t_2)\right] \tag{22}$$

— para el enésimo intervalo de tiempo $\Delta t_n = t_n - t_{n-1}$

$$m_{aq}^{des}(\Delta t_n) = \left[m_m^{des}(t_n) \cdot \left(\frac{V_T}{v_a^D}\right) - m_{aq}^A \cdot \left(\frac{(V_T - (n-1) \cdot v_a^D)}{V_T}\right) - \sum_{i=1,\ n \neq 1}^{n-1} \left(\frac{(V_T - (n-i) \cdot v_a^D)}{V_T} \cdot m_{aq}^{des}(\Delta t_i)\right)\right]$$

$$\text{y } m_s^{des}(t_n) = m_s^{ads}(eq) - \sum_{i=1,\ n \neq 1}^{n} m_{aq}^{des}(\Delta t_i) \tag{23}$$

Finalmente, la desorción porcentual a cada intervalo de tiempo, $D_{\Delta t_i}$, se calcula con la ecuación siguiente:

$$D_{\Delta t_i} = \frac{m_{aq}^{des}(\Delta t_i)}{m_s^{ads}(eq)} \cdot 100\ (\%) \tag{24}$$

mientras que la desorción porcentual D_{t_i} al tiempo t_i viene dada por la ecuación:

$$D_{t_i} = \frac{\sum_{j=\Delta t_1}^{\Delta t_i} m_{aq}^{des}(j)}{m_s^{ads}(eq)} \cdot 100 = \frac{m_{aq}^{des}(t_i)}{m_s^{ads}(eq)} \cdot 100\ (\%) \tag{25}$$

definiéndose los parámetros utilizados de la forma siguiente::

$m_s^{des}(\Delta t_1)$, $m_s^{des}(\Delta t_2)$, …, $m_s^{des}(\Delta t_n)$ = masa de la sustancia que permanece adsorbida en el suelo tras los intervalos de tiempo Δt_1, Δt_2, …, Δt_n respectivamente (μg),

$m_{aq}^{des}(\Delta t_1)$, $m_{aq}^{des}(\Delta t_2)$, …, $m_{aq}^{des}(\Delta t_n)$ = masa de la sustancia problema desorbida durante los intervalos de tiempo Δt_1, Δt_2, …, Δt_n respectivamente (μg),

$m_m^{des}(t_1)$, $m_m^{des}(t_2)$, … $m_m^{des}(t_n)$ = masa de la sustancia medida en una alícuota v_a^D a los tiempos t_1, t_2, …, t_n, *respectivamente (μg),*

V_T = volumen total de la fase acuosa en contacto con el suelo durante el experimento de cinética de desorción realizado con el método en serie (cm^3),

m_{aq}^A = masa de la sustancia problema que queda en solución una vez alcanzado el equilibrio de adsorción debido a la sustitución incompleta del volumen (μg):

$$m_{aq}^A = \left(\frac{\left(V_0 - \sum_{i=1}^{n} v_a^A(i) \right) - V_R}{\left(V_0 - \sum_{i=1}^{n} v_a^A(i) \right)} \right) \cdot m_{aq}^{ads}(eq) \tag{26}$$

V_R = volumen de sobrenadante retirado del tubo después de alcanzar el equilibrio de adsorción y sustituido por el mismo volumen de solución de $CaCl_2$ 0,01 M (cm^3),

v_a^D = volumen de la alícuota tomada del tubo para el análisis (*i*), durante el experimento de cinética de desorción realizado con el método en serie (cm^3):

$$v_a^D \leq 0{,}02 \cdot V_T \tag{27}$$

APÉNDICE 6

ADSORCIÓN-DESORCIÓN EN SUELOS: FICHAS DE COMUNICACIÓN DE DATOS

Sustancia estudiada:

Suelo estudiado:

Contenido en masa seca del suelo (105 °C, 12 horas): . . . . . %

Temperatura: . . . . . °C

Adecuación del método analítico

Suelo pesado	g	
Suelo: masa seca	g	
Volumen de la solución de $CaCl_2$	cm^3	
Concentración final nominal sol de la solución	$\mu g\ cm^{-3}$	
Concentración final analítica sol de la solución	$\mu g\ cm^{-3}$	

Principio del método analítico utilizado:

Calibración del método analítico:

Sustancia estudiada:

Suelo estudiado:

Contenido en masa seca del suelo (105 °C, 12 horas): . . . . . %

Temperatura: . . . . . °C

Metodología analítica seguida: Indirecta ☐ Paralela ☐ En serie ☐

Directa ☐

Prueba de adsorción: muestras de ensayo

	Símbolo	Unidades	Tiempo equilibrado		Tiempo de equilibrado		Tiempo de equilibrado		Tiempo de equilibrado	
Nº tubo										
Suelo pesado	—	g								
Suelo: masa seca	m_{soil}	g								
Volumen de agua en el suelo pesado (calculado)	V_{WS}	cm^3								
Volumen de solución $CaCl_2$ 0,01 M para equilibrar el suelo		cm^3								
Volumen de solución madre		cm^3								
Volumen total de fase acuosa en contacto con el suelo	V_0	cm^3								
Concentración inicial de la solución problema	C_0	$\mu g\ cm^{-3}$								
Masa de la sustancia problema al inicio de la prueba	m_0	µg								
Tras agitación y centrifugación										
Método indirecto										
Método paralelo										
Concentración de la sustancia problema fase acuosa, incluida corrección por blanco	$C_{aq}^{ads}(t_i)$	$\mu g\ cm^{-3}$								
Método en serie										
Masa de la sustancia problema medida en la alícuota V_a^A	$m_{aq}^{ads}(t_i)$	µg								
Método directo										
Masa de la sustancia problema adsorbida en el suelo	$m_s^{ads}(t_i)$	µg								
Cálculo de la adsorción										
Adsorción	A_{t_i}	%								
	$A_{\Delta t_i}$	%								
Medias										
Coeficiente	K_d	$cm^3\ g^{-1}$								
Medias										
Coeficiente	K_{oc}	$cm^3\ g^{-1}$								
Medias										

Sustancia estudiada:

Suelo estudiado:

Contenido en masa seca del suelo (105 °C, 12 horas): . . . . . %

Temperatura: . . . . . °C

Prueba de adsorción: blancos y control

	Símbolo	Unidad	Blanco		Blanco		Control	
Nº tubo								
Suelo pesado	–	g					0	0
Cantidad de agua en el suelo pesado (calculada)		cm^3					—	—
Volumen añadido de solución $CaCl_2$ 0,01 M		cm^3						
Volumen añadido de la solución madre de le sustancia problema		cm^3	0	0				
Volumen total de fase acuosa (calculado)		cm^3					—	—
Concentración inicial de la sustancia problema en la fase acuosa		$\mu g\ cm^{-3}$						
Tras agitación y centrifugación								
Concentración en la fase acuosa		$\mu g\ cm^{-3}$						

Nota: Añádanse columnas en caso necesario.

Sustancia estudiada:

Suelo estudiado:

Contenido en masa seca del suelo (105 °C, 12 horas): . . . . . %

Temperatura: . . . . . °C

Balance de masa

	Símbolo	Unidad				
Nº tubo						
Suelo pesado	—	g				
Suelo: masa seca	m_{soil}	g				
Volumen de agua en suelo pesado (calculado)	V_{WS}	ml				
Volumen sol de la solución de $CaCl_2$ 0,01 M para equilibrar el suelo		ml				
Volumen de solución madre		cm^3				
Volumen total de fase acuosa en contacto con el suelo	V_0	cm^3				
Concentración inicial de la solución problema	C_0	$\mu g\ cm^{-3}$				
Tiempo de equilibrado	—	h				
Tras agitación y centrifugación						
Concentración de la sustancia problema en fase acuosa en equilibrio adsorción, incluida corrección por blanco	$C_{aq}^{ads}(eq)$	$\mu g\ cm^{-3}$				
Tiempo de equilibrado	t_{eq}	h				
1ª dilución con solvente						
Volumen retirado fase acuosa	V_{rec}	cm^3				
Volumen añadido solvente	ΔV	cm^3				
1ª extracción con solvente						
Señal analizada en fase solvente	S_{E1}	var.				
Concentración de la sustancia problema en solvente	C_{E1}	$\mu g\ cm^{-3}$				
Masa sustancia extraída del suelo y paredes recipiente	m_{E1}	µg				
2ª dilución con solvente						
Volumen retirado solvente	ΔV_s	cm^3				
Volumen añadido solvente	$\Delta V'$	cm^3				
2ª extracción con solvente						
Señal analizada en fase solvente	S_{E2}	var.				
Concentración de la sustancia problema en solvente	C_{E2}	$\mu g\ cm^{-3}$				
Masa sustancia extraída del suelo y paredes recipiente	m_{E2}	µg				
Total masa sustancia problema extraída en dos pasos	m_E	µg				
Balance de masa	MB	%				

Sustancia estudiada:

Suelo estudiado:

Contenido en masa seca del suelo (105 °C, 12 horas): . . . . . %

Temperatura: . . . . . °C

Isotermas de adsorción

	Símbolo	Unidad								
Nº tubo										
Suelo pesado	—	g								
Suelo: masa seca	E	g								
Volumen de agua en suelo pesado (calculado)	V_{WS}	cm^3								
Volumen de la solución de $CaCl_2$ 0,01 M para equilibrar el suelo		cm^3								
Volumen de solución madre añadido		cm^3								
Volumen total de fase acuosa en contacto con suelo (calculado)	V_0	cm^3								
Concentración solución	C_0	$\mu g\ cm^{-3}$								
Tiempo de equilibrado	—	h								
Tras agitación y centrifugación										
Concentración de la sustancia en fase acuosa, incluida corrección por blanco	C_{aq}^{ads} (eq)	$\mu g\ cm^{-3}$								
Temperatura		°C								
Masa adsorbida por unidad suelo	C_s^{ads} (eq)	$\mu g\ g^{-1}$								

Análisis de regresión:

valor de K_F^{ads}:

valor of $1/n$:

coeficiente de regresión r^2:

Sustancia estudiada:

Suelo estudiado:

Contenido en masa seca del suelo (105 °C, 12 horas): ..... %

Temperatura: ..... °C

Metodología analítica seguida: Indirecta ☐ Paralela ☐ En serie ☐

Prueba de desorción

		Símbolo	Unidades	Intervalo de tiempo	Intervalo de tiempo	Intervalo de tiempo	Intervalo de tiempo
Nº tubo de la fase de adsorción							
Masa de sustancia adsorbida en el suelo en el equilibrio de adsorción		m_s^{ads} (eq)	µg				
Volumen retirado de fase acuosa, sustituido por $CaCl_2$ 0,01 M		V_R	cm^3				
Volumen total de fase acuosa en contacto con suelo	PM SM	V_0 V_T	cm^3 cm^3				
Masa de la sustancia problema que queda en la solución una vez alcanzado el equilibrio de adsorción debido a sustitución incompleta del volumen		m_{aq}^A	µg				
Cinética de desorción							
Masa medida de sustancia desorbida del suelo al tiempo t_i		m_m^{des} (t_i)	µg				
Volumen de solución tomado del tubo (*i*) para medir la sustancia problema	PM	V_r^i	cm^3				
	SM	V_a^D	cm^3				
Masa de sustancia desorbida del suelo al tiempo t_i (calculada)		m_{aq}^{des} (t_i)	µg				
Masa de sustancia desorbida del suelo durante el intervalo de tiempo Δt_i (calculada)		m_{aq}^{des} (Δt_i)	µg				
Desorción porcentual							
Desorción al tiempo t_i		D_{t_i}	%				
Desorción al intervalo de tiempo Δt_i		$D_{\Delta t_i}$	%				
Coeficiente de desorción aparente		K_{des}					

PM: Método paralelo.

SM: Método en serie.

C.19. CÁLCULO DEL COEFICIENTE DE ADSORCIÓN (K_{OC}) EN SUELOS Y EN LODOS DE AGUAS RESIDUALES MEDIANTE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)

1. MÉTODO

El presente método de ensayo reproduce las directrices del documento TG121 de la OCDE (2000).

1.1. INTRODUCCIÓN

El comportamiento que presentan los compuestos en cuanto a su adsorción en suelos o en lodos de aguas residuales puede describirse mediante ciertos parámetros, para cuya determinación experimental se puede aplicar el método de ensayo C.18. Un parámetro importante es el coeficiente de adsorción, definido como la relación entre la concentración del compuesto en la muestra de suelo o lodo y la concentración del mismo en la fase acuosa, cuando la adsorción llega al equilibrio. El coeficiente de adsorción normalizado con respecto al contenido de carbono orgánico presente en el suelo, K_{oc}, constituye un útil indicador de la capacidad que presenta un producto químico para unirse a la materia orgánica de los suelos o los lodos de aguas residuales; este valor permite establecer comparaciones entre los diversos productos químicos. Se puede calcular este parámetro a través de correlaciones con la hidrosolubilidad y con el coeficiente de reparto *n*-octanol/agua (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7).

El método experimental descrito en este ensayo hace uso de una técnica de HPLC para calcular el coeficiente de adsorción, K_{oc}, en suelos y lodos de aguas residuales (8). La fiabilidad de los valores así obtenidos es superior a la de los cálculos efectuados por QSAR (9). Como método de cálculo, no puede sustituir completamente a los experimentos de equilibrio de lotes contemplados en el método de ensayo C.18. A pesar de ello, el K_{oc} calculado puede ser útil para escoger los parámetros de ensayo adecuados en los estudios de adsorción/desorción que siguen el método de ensayo C.18 calculando los valores K_d (coeficiente de distribución) o K_f (coeficiente de adsorción de Freundlich) según la ecuación 3 (véase el punto 1.2 a continuación).

1.2. DEFINICIONES

K_d: coeficiente de distribución, que se define como la relación existente entre las concentraciones en el equilibrio (C) de una sustancia problema disuelta en un sistema de dos fases: un adsorbente (suelo o lodo) más una fase acuosa; es un valor adimensional, cuando las concentrationes en ambas fases se expresan como peso/peso. Si la concentración del compuesto en la fase acuosa viene expresada como peso/volumen, las unidades de K_d son $ml \cdot g^{-1}$. K_d puede variar en función de las propiedades del adsorbente.

$$K_d = \frac{C_{soil}}{C_{aq}} \text{ o } \frac{C_{sludge}}{C_{aq}} \quad (1)$$

donde:

C_{soil} = concentración de la sustancia problema en el suelo (*soil*), una vez alcanzado el equilibrio ($\mu g \cdot g^{-1}$)

C_{sludge} = concentración de la sustancia problema en el lodo (*sludge*), una vez alcanzado el equilibrio ($\mu g \cdot g^{-1}$)

C_{aq} = concentración de la sustancia problema en la fase acuosa, una vez alcanzado el equilibrio ($\mu g \cdot g^{-1}$, $\mu g \cdot ml^{-1}$).

K_f: coeficiente de adsorción de Freundlich, que se define como la concentración de la sustancia problema en el suelo o en el lodo de aguas residuales (*x*/*m*) cuando la concentración en la fase acuosa, llegado el equilibrio$_{aq}$, toma el valor 1; unidades: $\mu g \cdot g^{-1}$ de adsorbente. El valor puede variar en función de las propiedades del adsorbente.

$$\log \frac{x}{m} = \log K_f + \frac{1}{n} \cdot \log C_{aq} \quad (2)$$

donde:

x/*m* = cantidad de sustancia problema *x* (μg) adsorbida por masa de adsorbente *m* (g), en el equilibrio,

1/*n* = pendiente de la isoterma de adsorción de Freundlich,

C_{aq} = concentración de la sustancia problema en la fase acuosa, en el equilibrio ($\mu g \cdot ml^{-1}$).

Cuando $C_{aq} = 1$, $\log K_f = \log \frac{x}{m}$

K_{oc}: coeficiente de distribución (K_d) o coeficiente de adsorción de Freundlich (K_f) normalizado con respecto al contenido de carbono orgánico (f_{oc}) de un adsorbente; en el caso particular de productos químicos no ionizados, resulta un indicador aproximado para conocer la magnitud de la adsorción de un compuesto y permite establecer comparaciones entre diversos productos químicos. Según sean las dimensiones de K_d y K_f, K_{oc} puede ser adimensional o bien venir expresado en las unidades siguientes: $ml \cdot g^{-1}$ o $\mu g \cdot g^{-1}$ de materia orgánica.

$$K_{oc} = \frac{K_d}{f_{oc}} \text{ (adimensional o } ml \cdot g^{-1}) \text{ o bien } \frac{K_f}{f_{oc}} (\mu g \cdot g^{-1}) \quad (3)$$

La relación entre los coeficientes K_{oc} y K_d no siempre es lineal; así pues, la posible diferencia de los valores de K_{oc} entre uno y otro suelo es muy reducida, en comparación con la de los valores K_d o K_f.

A partir del coeficiente de distribución másica (k′), empleando un gráfico de calibración de log k′ frente a log K_{oc} (registrado con los compuestos de referencia elegidos), se deduce el coeficiente de adsorción (K_{oc}).

$$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0} \quad (4)$$

donde:

t_R: tiempo de retención (en el cromatograma de HPLC) del compuesto problema o del compuesto de referencia (minutos),

t_0: tiempo de retención de la fase móvil en la columna de HPLC (minutos) (véase el punto 1.8.2).

P_{OW}: coeficiente de reparto octanol/agua, que se define como el cociente entre la concentración de la sustancia disuelta en n-octanol y la concentración de la misma disuelta en la fase acuosa; se trata de un valor adimensional.

$$P_{ow} = \frac{C_{octanol}}{C_{aq}} (= K_{ow}) \quad (5)$$

1.3. COMPUESTOS DE REFERENCIA

Es necesario conocer, antes de aplicar el método, cuál es la fórmula estructural del compuesto, así como su pureza y su constante de disociación (en caso pertinente). Resulta útil contar con datos adicionales tales como la solubilidad en agua y, en disolventes orgánicos, el coeficiente de reparto octanol/agua y las características de hidrólisis.

A fin de establecer una correlación entre los datos de retención obtenidos mediante HPLC, relativos a la sustancia problema, y el coeficiente de adsorción de la misma, K_{oc}, se debe trazar un gráfico de calibración (log K_{oc} frente a log k′). Se empleará un mínimo de seis puntos de referencia, al menos uno de ellos por encima y otro por debajo del valor previsto para la sustancia problema. La exactitud del método mejorará significativamente si se emplean compuestos de referencia que guarden una relación estructural con la sustancia problema. Si el analista no cuenta con este tipo de datos, deberá ser él quien elija los compuestos adecuados para la calibración. En tal caso, se optará por una serie más general de compuestos heterogéneos desde el punto de vista estructural. En el apéndice figura una lista de compuestos y de valores de K_{oc} aplicables para los análisis de lodos de aguas residuales (cuadro 1) o de suelos (cuadro 3). La elección de otros compuestos para la calibración deberá ser justificada.

1.4. PRINCIPIO DEL MÉTODO DE ENSAYO

Se lleva a cabo una HPLC en columnas analíticas rellenas de una fase sólida de tipo cianopropilo, de las disponibles en el mercado, que contiene tanto grupos lipófilos como grupos polares. Se utiliza una fase estacionaria moderadamente polar basada en una matriz de sílice:

$-O-Si$	$-CH_2-CH_2-CH_2$	$-CN$
sílice	grupo apolar separador	grupo polar

El principio del método de ensayo es similar al del método de ensayo A.8 (coeficiente de reparto, método de HPLC). Al ir atravesando la columna, junto con la fase móvil, la sustancia problema interacciona con la fase estacionaria. Como resultado del reparto entre la fase móvil y la fase estacionaria, la sustancia problema experimenta una retención. La composición ambifílica de la fase estacionaria (partes polares y partes apolares) permite una interacción de los diversos grupos polares o apolares de cada molécula similar a la que tiene lugar en el caso de la materia orgánica en matrices tales como lodos de aguas residuales o suelos. Este hecho posibilita establecer una relación entre el tiempo de retención en la columna y el coeficiente de adsorción en la materia orgánica.

El pH ejerce una significativa influencia sobre la adsorción, particularmente en el caso de los compuestos polares. En el caso de suelos de cultivo o tanques de plantas de tratamiento de aguas residuales, el pH suele estar comprendido entre 5,5 y 7,5. Cuando se desea analizar compuestos ionizables, se debe llevar a cabo un ensayo con la forma ionizada y otro con la no ionizada, empleando las soluciones tampón adecuadas, aunque sólo en aquellos casos en que al menos el 10 % del compuesto analizado se disocie a un pH de entre 5,5 y 7,5.

Para la evaluación se utiliza exclusivamente la relación entre la retención en la columna de HPLC y el coeficiente de adsorción, de modo que no es preciso aplicar un método de análisis cuantitativo: tan sólo es necesario determinar el tiempo de retención. Si se dispone de una serie adecuada de compuestos de referencia y es posible aplicar las condiciones experimentales normales, el método constituye un modo rápido y eficaz para calcular el coeficiente de adsorción, K_{oc}.

1.5. APLICABILIDAD DEL ENSAYO

El método de HPLC esaplicable a aquellos productos químicos (marcados o no) para los cuales se disponga de un sistema de detección apropiado (por ejemplo, un espectrofotómetro, un detector de radiactividad) y que sean suficientemente estables durante todo el experimento. Puede resultar especialmente útil para analizar productos químicos cuyo estudio sea difícil mediante otros sistemas experimentales (compuestos volátiles, compuestos cuya solubilidad en agua no alcance una concentración que pueda determinarse desde el punto de vista analítico, compuestos con una elevada afinidad por la superficie de los sistemas de incubación). Se puede utilizar este método para analizar mezclas que originen al eluir bandas sin resolución. En este caso, se debe definir un margen de límites superior e inferior para los valores de log K_{oc} correspondientes a los compuestos de la mezcla problema.

La presencia de impurezas puede dificultar a veces la interpretación de los resultados de la HPLC; no obstante, su importancia será de índole menor en la medida en que se cuente con análisis que permitan identificar con claridad la sustancia problema y distinguirla de las impurezas.

Se ha validado el uso del método para analizar las sustancias citadas en el cuadro 1 del apéndice; igualmente, el método ha sido aplicado al análisis de muchos otros productos químicos comprendidos en las familias químicas siguientes:

— aminas aromáticas (por ejemplo, trifluralina, 4-cloroanilina, 3,5-dinitroanilina, 4-metilanilina, N-metilanilina, 1-naftilamina),

— ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, benzoato de metilo, 3,5-dinitrobenzoato de etilo),

— hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, xileno, etilbenceno, nitrobenceno),

— ésteres de ácidos ariloxifenoxipropiónicos (por ejemplo, metil diclofop, etil fenoxaprop, P-etil fenoxaprop),

— fungicidas con estructura de tipo imidazol o benzimidazol (por ejemplo, carbendazima, fuberidazol, triazóxido),

— amidas de ácidos carboxílicos (por ejemplo, 2-clorobenzamida, N,N-dimetilbenzamida, 3,5-dinitrobenzamida, N-metilbenzamida, 2-nitrobenzamida, 3-nitrobenzamida),

— hidrocarburos clorados (por ejemplo, endosulfán, DDT, hexaclorobenceno, quintoceno, 1,2,3-triclorobenceno),

— insecticidas organofosforados (por ejemplo, metil azinfos, disulfotón, fenamifos, isofenfos, pirazofos, sulprofos, triazofos),

— fenoles (por ejemplo, fenol, 2-nitrofenol, 4-nitrofenol, pentaclorofenol, 2,4,6-triclorofenol, 1-naftol),

— derivados de la fenilurea (por ejemplo, isoproturón, monolinurón, pencicurón),

— colorantes (por ejemplo, Acid Yellow 219, Basic Blue 41, Direct Red 81),

— hidrocarburos poliaromáticos (por ejemplo, acenafteno, naftaleno),

— herbicidas con estructura de 1,3,5-triazina (por ejemplo, prometrina, propazina, simazina, terbutrina),

— derivados de tipo triazol (por ejemplo, tebuconazol, triadimefon, tradimenol, triapentenol).

No es aplicable el método a aquellas sustancias que den lugar a una reacción con el eluyente o con la fase estacionaria. Tampoco a aquellas sustancias que interaccionen con componentes inorgánicos de modo específico (por ejemplo, las que formen complejos en racimo con los minerales de las arcillas). Puede ocurrir que el método no sirva en el caso de tensioactivos, compuestos inorgánicos y ácidos y bases orgánicos moderados o fuertes. Es posible determinar valores de log K_{oc} comprendidos entre 1,5 y 5,0. Para analizar compuestos ionizables, se debe emplear una fase móvil tamponada; no obstante, se tendrá cuidado de evitar que los componentes del tampón o la sustancia problema precipiten.

1.6. CRITERIOS DE CALIDAD

1.6.1. **Exactitud**

Normalmente, se puede calcular que el coeficiente de adsorción de una sustancia problema estará comprendido en el intervalo de ± 0,5 unidades logarítmicas del valor determinado por el método de equilibrio de lotes (véase el cuadro 1 del apéndice). Es posible lograr una mayor exactitud si los compuestos de referencia empleados guardan una relación estructural con la sustancia problema.

1.6.2. **Repetibilidad**

Se debe efectuar al menos un duplicado de cada determinación. Los valores de log K_{oc} obtenidos a partir de cada medición deben encontrarse en un intervalo de 0,25 unidades logarítmicas.

1.6.3. **Reproducibilidad**

La experiencia hasta ahora adquirida en la aplicación del método confirma la validez del mismo. Un estudio del método de HPLC, en el que se utilizaron 48 sustancias (plaguicidas en su mayoría) para las que se disponía de datos fiables respecto al K_{oc} en suelos, dio como resultado un coeficiente de correlación R = 0,95 (10) (11).

Con objeto de mejorar y validar el método, se llevó a cabo un ensayo comparativo en el que participaron 11 laboratorios (12). Los resultados están recogidos en el cuadro 2 del apéndice.

1.7. DESCRIPSIÓN DEL MÉTODO DE ENSAYO

1.7.1. **Extimación preliminar del coeficiente de adsorción**

Tanto el coeficiente de reparto octanol/agua P_{ow} (= K_{ow}) como, en cierta medida, la hidrosolubilidad pueden servir de indicadores del grado de adsorción, particularmente en el caso de compuestos no ionizados, de modo que pueden ser utilizados para prever la gama de valores. Existen numerosas correlaciones útiles publicadas, relativas a varios grupos de productos químicos (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7).

1.7.2. **Aparato**

Se debe disponer de un cromatógrafo de líquidos equipado con una bomba continua y un detector adecuado. Es conveniente utilizar una válvula de inyección junto con un bucle al efecto. Se emplearán resinas comerciales con grupos cianopropílicos enlazados covalentemente a un sustrato de sílice (por ejemplo, Hypersil y Zorbax CN). Se puede intercalar una precolumna del mismo material entre el sistema de inyección y la columna en la que se realiza el análisis. Puede existir una considerable variabilidad entre las columnas que procedan de diferentes proveedores, manifestada en su eficacia para lograr la separación. Se deberán lograr los siguientes coeficientes de distribución másica, k′, expuestos aquí como valores orientativos: log k′ > 0,0 cuando log K_{oc} = 3,0, y log k′ > – 0,4 for cuando log K_{oc} = 2,0, al emplear como fase móvil una mezcla de metanol/agua (55 %/45 %).

1.7.3. **Fases móviles**

Se han estudiado varias fases móviles; se recomienda utilizar las dos siguientes:

— metanol/agua (55 %/45 % v/v),

— metanol/tampón de citrato 0,01M (pH = 6,0), (55 %/45 % v/v).

Para preparar el disolvente de elución, se emplea una mezcla de metanol para HPLC y agua destilada o tampón de citrato. La mezcla se desgasifica antes de ser utilizada. Se efectuará una elución isocrática. En el caso de que las mezclas de metanol/agua no sean apropiadas, es posible investigar mezclas de otros disolventes con agua, por ejemplo etanol/agua o bien acetonitrilo/agua. En el caso de compuestos ionizables, se recomienda emplear una solución tampón a fin de estabilizar el pH. Se debe procurar evitar la precipitación de sales y el deterioro de la columna, situaciones posibles al utilizar algunas mezclas de fase orgánica + tampón.

No es posible incluir aditivos tales como reactivos tipo par iónico, ya que pueden alterar las características de adsorción de la fase estacionaria. Tales alteraciones de la fase estacionaria pueden ser irreversibles. Así pues, los experimentos en los que intervengan aditivos deben ser realizados en columnas independientes.

1.7.4. **Solutos**

Se utilizará la fase móvil para disolver tanto la sustancia problema como los compuestos de referencia.

1.8. REALIZACIÓN DEL ENSAYO

1.8.1. **Condiciones de ensayo**

Se registrará la temperatura a la que se realizan las mediciones. Es muy conveniente servirse de un compartimento termostatizado para la columna, para garantizar la constancia de las condiciones en que transcurre la calibración y las cromatografías para los cálculos o las mediciones de la sustancia problema.

1.8.2. **Determinación del tiempo de retención de la fase móvil, t_o**

Para determinar el tiempo de retención de la fase móvil, t_o, se pueden emplear dos métodos distintos (véase también el punto 1.2).

1.8.2.1. *Determinación del tiempo de retención de la fase móvil, t_o, mediante una serie homóloga*

Se ha demostrado que este procedimiento da lugar a valores de t_o fiables y normalizados. Véase información detallada en el método de ensayo A.8: coeficiente de reparto (*n*-octanol/agua), método de HPLC.

1.8.2.2. *Determinación del tiempo de retención de la fase móvil, t_o, utilizando compuestos inertes no retenidos por la columna*

Esta técnica consiste en inyectar soluciones de formamida, urea o nitrato de sodio. Se debe efectuar al menos un duplicado de cada medición.

1.8.3. **Determinación de los tiempos de retención, t_R**

Se elegirán compuestos de referencia conforme a lo descrito en el punto 1.3. Se puede efectuar una inyección de los mismos a modo de patrón mixto para determinar sus tiempos de retención, siempre que se haya confirmado que no existen interferencias recíprocas que alteren estos valores. Periódicamente, al menos dos veces al día, se llevará a cabo una calibración, para tener en cuenta las potenciales variaciones imprevistas en cuanto a la eficacia de la columna. Una práctica muy adecuada consiste en efectuar las inyecciones de calibración tanto antes como después de inyectar la sustancia problema, al objeto de confirmar que no hayan variado los tiempos de retención. Se inyecta por separado cada sustancia problema, en cantidades tan reducidas como sea posible (para evitar una sobrecarga de la columna) y se procede a determinar sus tiempos de retención.

Para lograr una mayor fiabilidad de las mediciones, se realizará al menos un duplicado de cada determinación. Los valores de log K_{oc} obtenidos a partir de cada medición deben encontrarse en un intervalo de 0,25 unidades logarítmicas.

1.8.4. **Evaluació**

A partir del tiempo de retención de la fase móvil, t_o, y de los tiempos de retención de los compuestos de referencia elegidos, t_R, se calculan los coeficientes de distribución másica, k' aplicando la ecuación 4 (véase el punto 1.2). A continuación, se traza un gráfico en el que se representan los datos relativos al valor log k' de los compuestos de referencia frente a los respectivos valores log K_{oc} procedentes de los experimentos de equilibrio de lotes, mostrados en los cuadros 1 y 3 del apéndice. Interpolando en este gráfico el valor log k' correspondiente a cada sustancia problema, se obtiene entonces el respectivo valor log K_{oc}. Si los resultados reales indican que el log K_{oc} de la sustancia problema se sale del intervalo de calibración, se debe repetir el ensayo, empleando en este caso otros compuestos de referencia más apropiados.

2. **DATOS E INFORME**

El informe debe incluir la información siguiente:

— identidad y pureza de la sustancia problema y de los compuestos de referencia, así como valores de pKa en caso de que sea relevante,

— descripción del equipo y de las condiciones de trabajo, por ejemplo: tipo y dimensiones de la columna en la que se efectúa el análisis (y de la precolumna), medios de detección, fase móvil (proporción de los distintos componentes, pH), intervalo de temperaturas durante las mediciones,

— tiempo de retención de la fase móvil y método empleado para determinarlo,

— cantidades de la sustancia problema y de los compuestos de referencia introducidas en la columna,

— tiempos de retención de los compuestos de referencia utilizados para la calibración,

— representación gráfica y detalles relativos a la recta de regresión ajustada (log k′ frente a log K_{oc}),

— datos sobre la retención media y valor log K_{oc} calculado para el compuesto problema,

— cromatogramas.

3. BIBLIOGRAFÍA

(1) W. J. Lyman, W. F. Reehl, D. H. Rosenblatt (ed). (1990). Handbook of chemical property estimation methods, Chap. 4, McGraw-Hill, New York.

(2) J. Hodson, N. A. Williams (1988). The estimation of the adsorption coefficient (K_{oc}) for soils by HPLC. Chemosphere, 17, 1 67.

(3) G. G. Briggs (1981). Theoretical and experimental relationships between soil adsorption, octanol-water partition coefficients, water solubilities, bioconcentration factors, and the parachor. J. Agric. Food Chem., 29, pp. 1050-1059.

(4) C. T. Chiou, P. E. Porter, D.W. Schmedding (1983). Partition equilibria of nonionic organic compounds between soil organic matter and water. Environ. Sci. Technol., 17, pp. 227-231.

(5) Z. Gerstl, U. Mingelgrin (1984). Sorption of organic substances by soils and sediment. J. Environm. Sci. Health, B19, pp. 297-312.

(6) C. T. Chiou, L. J. Peters, V. H. Freed (1979). A physical concept of soil water equilibria for nonionic organic compounds, Science, 106, pp. 831-832.

(7) S. W. Karickhoff (1981). Semi-empirical estimation of sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments and soils. Chemosphere, 10, pp. 833-846.

(8) W. Kördel, D. Hennecke, M. Herrmann (1997). Application of the HPLC-screening method for the determination of the adsorption coefficient on sewage sludges. Chemosphere, 35(1/2), pp. 121-128.

(9) M. Mueller, W. Kördel (1996). Comparison of screening methods for the estimation of adsorption coefficients on soil. Chemosphere, 32(12), pp. 2493-2504.

(10) W. Kördel, J. Stutte, G. Kotthoff (1993). HPLC-screening method for the determination of the adsorption coefficient in soil-comparison of different stationary phases, Chemosphere, 27(12), pp. 2341-2352.

(11) B. von Oepen, W. Kördel, W. Klein (1991). Sorption of nonpolar and polar compounds to soils: Processes, measurements and experience with the applicability of the modified OECD Guideline 106, Chemosphere, 22, pp. 285-304.

(12) W. Kördel, G. Kotthoff, J. Müller (1995). HPLC-screening method for the determination of the adsorption coefficient on soil-results of a ring test. Chemosphere, 30(7), pp. 1373-1384.

APÉNDICE

CUADRO 1

Comparación entre los valores de K_{oc} observados en suelos y en lodos de aguas residuales y los datos calculados aplicando el método de HPLC [1] [2]

Compuesto	Nº CAS	log K_{oc} (lodos)	log K_{oc} (HPLC)	Δ	log K_{oc} (suelos)	Log K_{oc} (HPLC)	Δ
Atrazina	1912-24-9	1,66	2,14	0,48	1,81	2,20	0,39
Linurón	330-55-2	2,43	2,96	0,53	2,59	2,89	0,30
Fentión	55-38-9	3,75	3,58	0,17	3,31	3,40	0,09
Monurón	150-68-5	1,46	2,21	0,75	1,99	2,26	0,27
Fenantreno	85-01-8	4,35	3,72	0,63	4,09	3,52	0,57
Benzoato de fenilo	93-99-2	3,26	3,03	0,23	2,87	2,94	0,07
Benzamida	55-21-0	1,60	1,00	0,60	1,26	1,25	0,01
4-Nitrobenzamida	619-80-7	1,52	1,49	0,03	1,93	1,66	0,27
Acetanilida	103-84-4	1,52	1,53	0,01	1,26	1,69	0,08
Anilina	62-53-3	1,74	1,47	0,27	2,07	1,64	0,43
2,5-Dichloroanilina	95-82-9	2,45	2,59	0,14	2,55	2,58	0,03

[1] W. Kördel, D. Hennecke, M. Herrmann (1997). Application of the HPLC-screening method for the determination of the adsorption coefficient on sewage sludges. Chemosphere, 35(1/2), pp. 121-128.
[2] W. Kördel, D. Hennecke, C. Franke (1997). Determination of the adsorption-coefficients of organic substances on sewage sludges. Chemosphere, 35 (1/2), pp. 107-119.

CUADRO 2

Resultatos de un estudio comparativo, realizado en diferentes laboratorios para mejorar y validar el método de HPLC [1] **(11 laboratorios participantes)**

Compuesto	Nº CAS	log K_{oc} (OCDE 106)	K_{oc}	log K_{oc}
			(método de HPLC)	
Atrazina	1912-24-9	1,81	78 ± 16	1,89
Monuron	150-68-5	1,99	100 ± 8	2,00
Triapentenol	77608-88-3	2,37	292 ± 58	2,47
Linuron	330-55-2	2,59	465 ± 62	2,67
Fention	55-38-9	3,31	2062 ± 648	3,31

[1] W. Kördel, G. Kotthoff, J. Müller (1995). HPLC-screening method for the determination of the adsorption coefficient on soil-results of a ring test. Chemosphere, 30(7), pp. 1373-1384.

CUADRO 3

Compuestos de referencia recomendados para aplicar el método de HPLC conforme a los datos de adsorción a los suelos.

Compuesto de referencia	Nº CAS	log K_{oc} (valores promedio), equilibrio de lotes	Nº de datos (K_{oc})	log de la desviación estándar	Fuente
Acetanilida	103-84-4	1,25	4	0,48	[a]
Fenol	108-95-2	1,32	4	0,70	[a]
2-Nitrobenzamida	610-15-1	1,45	3	0,90	[b]
N,N-dimetilbenzamida	611-74-5	1,52	2	0,45	[a]
4-Metilbenzamida	619-55-6	1,78	3	1,76	[a]
Benzoato de metilo	93-58-3	1,80	4	1,08	[a]
Atrazina	1912-24-9	1,81	3	1,08	[c]
Isoproturón	34123-59-6	1,86	5	1,53	[c]
3-Nitrobenzamida	645-09-0	1,95	3	1,31	[b]
Anilina	62-53-3	2,07	4	1,73	[a]
3,5-Dinitrobenzamida	121-81-3	2,31	3	1,27	[b]
Carbendazima	10605-21-7	2,35	3	1,37	[c]
Triadimenol	55219-65-3	2,40	3	1,85	[c]
Triazóxido	72459-58-6	2,44	3	1,66	[c]
Triazofos	24017-47-8	2,55	3	1,78	[c]
Linurón	330-55-2	2,59	3	1,97	[c]
Naftaleno	91-20-3	2,75	4	2,20	[a]
Endosulfán-diol	2157-19-9	3,02	5	2,29	[c]
Metiocarb	2032-65-7	3,10	4	2,39	[c]
Acid Yellow 219	63405-85-6	3,16	4	2,83	[a]
1,2,3-Triclorobenceno	87-61-6	3,16	4	1,40	[a]
γ-HCH	58-89-9	3,23	5	2,94	[a]
Fention	55-38-9	3,31	3	2,49	[c]
Direct Red 81	2610-11-9	3,43	4	2,68	[a]
Pirazofos	13457-18-6	3,65	3	2,70	[c]
α-Endosulfán	959-98-8	4,09	5	3,74	[c]
Metil diclofop	51338-27-3	4,20	3	3,77	[c]
Fenantreno	85-01-8	4,09	4	3,83	[a]
Basic Blue 41 (mezcla)	26850-47-5 12270-13-2	4,89	4	4,46	[a]
DDT	50-29-3	5,63	1	—	[b]

[a] W. Kördel, J. Müller (1994). Bestimmung des Adsorptionskoeffizienten organischer Chemikalien mit der HPLC. UBA R & D Report No 106 01 044 (1994).
[b] B.V. Oepen, W. Kördel, W. Klein (1991). Chemosphere, 22, pp. 285-304.
[c] Datos facilitados por la industria.

C.20. ENSAYO DE REPRODUCCIÓN EN *DAPHNIA MAGNA*

1. MÉTODO

El presente ensayo de toxicidad para la reproducción es copia de las directrices TG 211 de la OCDE (1998).

1.1. INTRODUCCIÓN

La principal finalidad de este ensayo es evaluar el efecto de los productos químicos sobre el resultado reproductor de *Daphnia magna*.

1.2. DEFINICIÓN Y UNIDADES

Parentales: hembras de Dafnia presentes al principio del ensayo y cuyo resultado reproductor constituye el objeto del presente estudio.

Descendientes: ejemplares de Dafnia jóvenes producidos por los parentales en el curso del ensayo.

Concentración mínima con efecto observado (LOEC): concentración de ensayo mínima a la cual se ha observado que la sustancia ejerce un efecto significativo sobre la reproducción y la mortalidad de los parentales (para $p < 0,05$) en comparación con el control y dentro del período de exposición establecido. Además, todas las concentraciones de ensayo superiores a la LOEC deben ejercer un efecto nocivo igual o mayor que el observado a dicha concentración. Si no se cumplen estas dos condiciones, es preciso dar una explicación completa del modo en que se ha elegido la LOEC (y, por tanto, la NOEC).

Concentración sin efecto observado (NOEC): concentración de ensayo inmediatamente inferior a la LOEC que, en comparación con el control, no ejerce ningún efecto estadísticamente significativo ($p < 0,05$) dentro del período de exposición establecido.

EC_x: concentración de la sustancia de ensayo disuelta en agua que produce una reducción del *x* % en la reproducción de *Daphnia magna* dentro del período de exposición establecido.

Tasa intrínseca de aumento: medida del crecimiento de la población que integra el resultado reproductor y la mortalidad específica de la edad (20) (21) (22). En poblaciones en equilibrio estacionario es cero. En poblaciones en crecimiento es positiva, y negativa en las que disminuyen. Obviamente, toda tasa negativa es insostenible y conduce a la extinción.

Límite de detección: concentración mínima que puede detectarse, aunque no cuantificarse.

Límite de determinación: concentración mínima que puede medirse cuantitativamente.

Mortalidad: un animal se considera muerto cuando está inmóvil, es decir, cuando es incapaz de nadar o cuando no mueve los apéndices ni la región posterior del abdomen 15 segundos después de la agitación suave del recipiente de ensayo (si se usa otra definición, debe documentarse junto con la referencia correspondiente).

1.3. PRINCIPIO DEL MÉTODO DE ENSAYO

Las hembras jóvenes de Dafnia (los parentales), con una edad inferior a 24 horas al principio del ensayo, se exponen a la sustancia de ensayo añadida al agua a una gama de concentraciones. La duración del ensayo es de 21 días. Al final de éste se evalúa el número total de descendientes vivos producidos por cada parental vivo. Esto significa que se excluyen de los cálculos los organismos inmaduros producidos por adultos que han muerto durante el ensayo. El resultado reproductor de los parentales se puede expresar de otras formas (por ejemplo, como número de descendientes vivos producidos por animal y por día a partir del primero en que se observa descendencia), pero éstas deben documentarse además del número total de inmaduros producidos por parental vivo al final del ensayo. El resultado reproductor de los animales expuestos a la sustancia de ensayo se compara con el de los controles para determinar la concentración mínima con efecto observado (LOEC) y, por tanto, la concentración sin efecto observado (NOEC). Además, y en la medida de lo posible, los datos se analizan con ayuda de un modelo de regresión para estimar la concentración que provocaría una reducción del *x* % en el resultado reproductor (EC_{50}, EC_{20} o EC_{10}).

También hay que documentar la supervivencia de los parentales y el momento de la producción de la primera camada. Asimismo, pueden examinarse otros efectos vinculados con la sustancia sobre variables tales como el crecimiento (la longitud) y, posiblemente, la tasa intrínseca de aumento.

1.4. INFORMACIÓN SOBRE LA SUSTANCIA DE ENSAYO

Es preciso disponer de resultados de un ensayo de toxicidad aguda (véase la parte I del método C.2) realizado con *Daphnia magna*. El resultado puede ser útil para seleccionar un intervalo adecuado de concentraciones en los ensayos de reproducción. Deben conocerse la solubilidad en agua y la presión de vapor de la sustancia de ensayo, así como contar con un método analítico fiable para cuantificar la sustancia en las soluciones de ensayo con la eficiencia de recuperación y el límite de determinación establecidos.

Otros datos de la sustancia de ensayo potencialmente útiles para establecer las condiciones de ensayo son la fórmula estructural, la pureza de la sustancia, la estabilidad a la luz, la estabilidad en las condiciones del ensayo, los valores de pKa y P_{ow} y los resultados del ensayo de biodegradabilidad fácil (véase el método C.4).

1.5. VALIDEZ DEL ENSAYO

Para que el ensayo sea válido, los controles deben cumplir los criterios de comportamiento siguientes:

— la mortalidad de los parentales (hembras de Dafnia) no debe ser superior al 20 % al final del ensayo;

— el número medio de descendientes vivos producidos por cada parental superviviente al final del ensayo ha de ser ≥ 60.

1.6. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

1.6.1. **Equipo**

Los recipientes de ensayo y demás instrumentos que hayan de entrar en contacto con las soluciones de ensayo serán íntegramente de vidrio o de otro material químicamente inerte. Los recipientes de ensayo serán normalmente matraces de vidrio.

Además harán falta algunos de los instrumentos siguientes o todos ellos:

— aparato para medir el oxígeno (con microelectrodo o cualquier otro equipo que sea conveniente para medir el oxígeno disuelto en muestras de pequeño volumen),

— aparato adecuado para el control de la temperatura,

— medidor de pH,

— aparato para determinar la dureza del agua,

— aparato para determinar la concentración total de carbono orgánico (TOC) del agua o la demanda química de oxígeno (COD),

— aparato adecuado para controlar el régimen de iluminación y medir la intensidad luminosa.

1.6.2. **Organismo de ensayo**

La especie usada en el ensayo es *Daphnia magna* Straus. También pueden usarse otras especies de Dafnia siempre que reúnan los criterios de validez apropiados (el criterio de validez relativo al resultado reproductor de los controles debe ser relevante para la especie elegida). Si se usan otras especies de Dafnia, es preciso identificarlas con claridad y justificar su uso.

De preferencia, el clon debe identificarse genotípicamente. Las investigaciones realizadas (1) han demostrado que el comportamiento reproductor del clon A (procedente del IRCHA en Francia) (3) cumple siempre el criterio de validez de una media de ≥ 60 60 descendientes por parental que sobrevive cuando se cultiva en las condiciones descritas en este método. No obstante, son aceptables otros clones siempre que se demuestre que el cultivo de Dafnia cumple los criterios de validez del ensayo.

Al principio del ensayo, los animales tendrán una edad inferior a 24 horas y no deben ser progenie de primera camada. Han de proceder de una estirpe saludable (es decir, sin signos de agresión, tales como mortalidad elevada, presencia de machos y efipios, retraso de la producción de la primera camada, animales decolorados, etc.). Los animales de la estirpe deben mantenerse en condiciones de cultivo (luz, temperatura, medio, nutrición y animales por unidad de volumen) similares a las usadas en el ensayo. Cuando el medio de cultivo que vaya a usarse en el ensayo sea distinto del usado en el cultivo sistemático de Dafnia, es recomendable prever un período de aclimatación anterior al ensayo, por lo general de 3 semanas de duración (es decir, una generación), para evitar el estrés en los parentales.

1.6.3. **Medio de ensayo**

Es recomendable usar en este ensayo un medio definido completamente. Con ello se evita el uso de aditivos (tales como algas marinas, extracto de suelo, etc.) difíciles de caracterizar y aumentan en consecuencia las oportunidades de normalización entre laboratorios. Se ha observado que los medios Elendt M4 (4) y M7 (véase el apéndice 1) son adecuados para este propósito. No obstante, son aceptables medios distintos [por ejemplo, (5) (6)], siempre que se demuestre que el comportamiento del cultivo de Dafnia cumple los criterios de validez del ensayo.

Si se usan medios con aditivos sin definir, éstos deben especificarse con claridad, y en el informe del ensayo hay que aportar información sobre su composición, en particular el contenido en carbono, pues podría contribuir a la dieta suministrada. Es recomendable determinar en la preparación madre del aditivo orgánico el carbono orgánico total (TOC), la demanda química de oxígeno (TOC) o las dos cosas, así como hacer una estimación de la contribución resultante al TOC y a la COD en el medio de ensayo. Conviene que la concentración de TOC en el medio (antes de incorporar las algas) sea inferior a 2 mg/l (7).

Si se ensayan sustancias que contengan metales, es importante tener en cuenta que las propiedades del medio de ensayo (por ejemplo, dureza, capacidad quelante) pueden afectar a la toxicidad de dichas sustancias. Por ello es deseable usar un medio totalmente definido. Sin embargo, en este momento, los únicos medios completamente definidos adecuados para el cultivo prolongado de *Daphnia magna* que se conocen son los Elendt M4 y M7. Ambos contienen el agente quelante EDTA. La práctica ha demostrado (2) que la «toxicidad aparente» del cadmio es generalmente inferior cuando el ensayo de reproducción se hace en medios M4 o M7 que cuando se hace en medios exentos de EDTA. Por tanto, M4 y M7 no son recomendables para ensayar sustancias con metales, y deben evitarse asimismo en estos casos otros medios que contengan agentes quelantes conocidos. En el caso de sustancias que contengan metales, puede ser aconsejable usar otros medios como, por ejemplo, agua dulce dura reconstituida según ASTM (7), que no contiene EDTA, enriquecida con extracto de algas marinas (8). Esta combinación de agua dulce dura reconstituida según ASTM y extracto de algas marinas es también apropiada para el cultivo prolongado y los ensayos con *Daphnia magna* (2), aun cuando ejerce una ligera acción quelante debida al componente orgánico del extracto de algas marinas.

Al principio del ensayo y durante éste, la concentración de oxígeno disuelto debe ser superior a 3 mg/l. El pH debe estar comprendido entre 6 y 9, y normalmente no debe oscilar en más de 1,5 unidades en ninguno de los ensayos. Se recomienda utilizar una dureza superior a 140 mg/l (expresada como $CaCO_3$). Los ensayos realizados con valores iguales o superiores a éste han demostrado un comportamiento reproductor compatible con los criterios de validez (9) (10).

1.6.4. **Soluciones de ensayo**

Las soluciones de ensayo de las concentraciones elegidas se preparan por dilución de una solución de reserva. A ser posible, estas soluciones madre deben prepararse disolviendo la sustancia en medio de ensayo.

En algunos casos puede ser necesario usar disolventes o dispersantes orgánicos para obtener una solución madre de concentración adecuada, aunque es preciso evitar en la medida de lo posible el uso de esta clase de materiales. Son ejemplos de disolventes adecuados la acetona, el etanol, el metanol, la dimetilformamida y el trietilenglicol. Son dispersantes adecuados el Cremophor RH40, la metilcelulosa al 0,01 % y el HCO-40. En cualquier caso, la cantidad de sustancia de ensayo contenida en las soluciones de ensayo no debe sobrepasar el límite de solubilidad en el medio de ensayo.

Los disolventes se usan para obtener una solución madre que pueda dosificarse con exactitud en agua. A la concentración de disolvente recomendada en el medio de ensayo final (≤ 0,1 ml/l), los disolventes indicados en el párrafo anterior no son tóxicos y no aumentan la solubilidad en agua de la sustancia.

Los dispersantes pueden facilitar la dosificación exacta y la dispersión. A la concentración recomendada en el medio de ensayo final (≤ 0,1 ml/l), los dispersantes indicados en el párrafo anterior no son tóxicos y no aumentan la solubilidad en agua de la sustancia.

1.7. DISEÑO DEL ENSAYO

Hay que asignar los tratamientos a los recipientes de ensayo y realizar todas las manipulaciones posteriores de dichos recipientes de forma aleatoria. De otro modo podría introducirse un sesgo susceptible de ser interpretado como efecto de una concentración. En particular, si las unidades experimentales se manipulan en orden de tratamiento o de concentración, determinados efectos vinculados con el tiempo, como la fatiga u otros errores del operador, podrían ejercer un efecto más acusado a concentraciones más elevadas. Además, si hay alguna probabilidad de que los resultados se vean afectados por una condición inicial o ambiental del ensayo, como la posición en el laboratorio, hay que pensar en la conveniencia de practicar agrupamientos.

1.8. PROCEDIMIENTO

1.8.1. **Condiciones de exposición**

1.8.1.1. *Duración*

La duración del ensayo es de 21 días.

1.8.1.2. *Carga*

Los parentales se mantienen separados, uno por recipiente de ensayo, con un volumen de 50 a 100 ml de medio en cada recipiente.

En ocasiones hay que emplear un volumen mayor para satisfacer los requisitos del método analítico usado para determinar la concentración de la sustancia de ensayo, aunque también se permite acumular los recipientes en paralelo para el análisis químico. Si se usan volúmenes superiores a 100 ml, puede ser necesario aumentar la ración administrada a Dafnia para garantizar una disponibilidad suficiente de nutrientes y para cumplir con los criterios de validez. En ensayos dinámicos pueden considerarse, por razones técnicas, otros diseños (por ejemplo, cuatro grupos de 10 animales en un volumen de ensayo mayor); en cualquier caso, es preciso documentar cualquier modificación del diseño.

1.8.1.3. *Número de animales*

En ensayos semiestáticos, se mantienen por separado al menos 10 animales a cada concentración de ensayo y al menos 10 animales en la serie de control.

En ensayos dinámicos, se ha demostrado (1) que es adecuado repartir 40 animales en cuatro grupos de 10 a cada concentración de ensayo. Puede usarse un número inferior de organismos de ensayo, y se recomienda un mínimo de 20 animales por concentración repartidos en dos o más recipientes en paralelo de igual número de animales (por ejemplo, cuatro recipientes en paralelo con cinco dáfnidos cada uno). Obsérvese que en los ensayos en los cuales se mantengan los animales en grupos, si los parentales mueren, no será posible expresar el resultado reproductor como número total de descendientes vivos producidos por parental vivo al final del ensayo. En tal caso, el resultado reproductor debe expresarse como «número total de descendientes vivos producidos por parental presente al principio del ensayo».

1.8.1.4. *Alimentación*

En ensayos semiestáticos, la alimentación debe ser preferentemente diaria; en cualquier caso, tendrá una frecuencia mínima de tres veces por semana (es decir, en correspondencia con los cambios de medio). Deben documentarse las desviaciones con respecto a esta pauta (por ejemplo, ensayos dinámicos).

Durante el ensayo, la dieta de los parentales estará formada preferentemente por algas vivas de una o varias de las siguientes especies: *Chlorella* sp, *Selenastrum capricornutum* (ahora *Pseudokirchneriella subcapitata* (11)) y *Scenedesmus subspicatus*. La dieta suministrada se basará en la cantidad de carbono orgánico (C) proporcionado a cada parental. Las investigaciones realizadas (12) han demostrado que, en el caso de *Daphnia magna*, son suficientes raciones comprendidas entre 0,1 y 0,2 mg C/Dafnia/día para alcanzar el número de descendientes necesarios para cumplir los criterios de validez. La ración puede administrarse a una tasa constante durante todo el período de ensayo o, si se prefiere, a una tasa inferior al principio que se va incrementando en función del crecimiento de los parentales. No obstante, en este caso, las raciones deben permanecer en todo momento dentro del intervalo recomendado de 0,1 a 0,2 mg C/Dafnia/día.

Si es preciso recurrir a parámetros indirectos, como el número de células de algas o la absorbancia luminosa, para determinar la ración adecuada (por razones de comodidad, pues medir el contenido de carbono requiere mucho tiempo), cada laboratorio debe crear su propio nomograma para la medición indirecta del contenido de carbono del cultivo de algas (véanse algunos consejos sobre construcción de nomogramas en el apéndice 2). Los nomogramas deben revisarse al menos una vez al año, y con mayor frecuencia si cambian las condiciones de los cultivos de algas. Se ha observado que la absorbancia luminosa proporciona una indicación del contenido de carbono mejor que el número de células (13).

Para reducir al mínimo el volumen de medio de cultivo de algas trasvasado a los recipientes de ensayo, la suspensión de algas administrada a Dafnia como alimento debe ser concentrada. Las algas pueden concentrarse mediante centrifugación seguida de resuspensión en agua destilada, agua desionizada o medio de cultivo de Dafnia.

1.8.1.5. *Iluminación*

16 horas de luz a una intensidad no superior a 15-20 $\mu E \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}$.

1.8.1.6. *Temperatura*

La temperatura del medio de ensayo debe encontrarse en el intervalo 18-22 °C. No obstante, en un mismo ensayo, la temperatura no debe variar, a ser posible, más de 2 °C dentro de estos límites (por ejemplo, 18-20, 19-21 o 20-22 °C). Puede ser conveniente utilizar un recipiente de ensayo adicional con el fin de vigilar la temperatura.

1.8.1.7. *Aireación*

Los recipientes de ensayo no recibirán aireación durante el ensayo.

1.8.2. **Concentraciones de ensayo**

Normalmente se prepararán al menos cinco concentraciones de ensayo en una serie geométrica con un factor de separación preferentemente no superior a 3,2; también hay que usar un número apropiado de recipientes en paralelo con cada concentración de ensayo (véase el punto 1.8.1.3). Si se usan menos de cinco concentraciones, hay que justificarlo. Las sustancias no deben someterse a ensayo en concentraciones superiores a su límite de solubilidad en el medio de ensayo.

Al determinar la gama de concentraciones, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

i) si el objetivo es determinar los valores LOEC y NOEC, la concentración de ensayo mínima ha de ser lo suficientemente baja para que la fecundidad a esa concentración no sea significativamente inferior a la del control. En caso contrario, será necesario repetir el ensayo a una concentración mínima menor;

ii) si el objetivo es determinar los valores LOEC y NOEC, la concentración de ensayo máxima ha de ser lo suficientemente alta para que la fecundidad a esa concentración sea significativamente inferior a la del control. En caso contrario, será necesario repetir el ensayo a una concentración máxima mayor;

iii) si se estima el valor de EC_x para los efectos sobre la reproducción, es aconsejable usar concentraciones suficientes para definir dicho valor con un nivel de confianza adecuado. Si se estima la EC_{50} para los efectos sobre la reproducción, es aconsejable que la concentración de ensayo máxima sea superior a dicha EC_{50}. De otro modo, aunque seguiría siendo posible estimar el EC_{50}, el intervalo de confianza sería muy grande y no se podría evaluar satisfactoriamente la idoneidad del modelo ajustado;

iv) A ser posible, la gama de concentraciones de ensayo no debe incluir ninguna concentración que ejerza un efecto estadísticamente significativo sobre la supervivencia de adultos, puesto que esto cambiaría la naturaleza del ensayo, que de simple ensayo de reproducción se transformaría en un ensayo de reproducción y mortalidad, que exige un análisis estadístico mucho más complejo.

El conocimiento previo de la toxicidad de la sustancia de ensayo (derivado, por ejemplo, de estudios de toxicidad aguda y de determinación de gama) ayudará a elegir las concentraciones de ensayo adecuadas.

si se usa un disolvente o un dispersante para facilitar la preparación de las soluciones de ensayo (véase el punto 1.6.4), su concentración final en los recipientes de ensayo no sobrepasará el valor de 0,1 ml/l, y será igual en todos los recipientes.

1.8.3. **Controles**

Además de la serie de ensayo, debe realizarse una serie de control con el medio de ensayo y, si procede, otra que contenga el disolvente o el dispersante. En este caso, la concentración de disolvente o dispersante ha de ser igual a la usada en los recipientes que contienen la sustancia de ensayo. Hay que emplear el número adecuado de recipientes en paralelo (véase el punto 1.8.1.3).

Por lo general, en un ensayo bien ejecutado, el coeficiente de variación con respecto al número medio de supervivientes vivos producido por cada parental de control debe ser ≤ 25 %; este valor debe documentarse para diseños de ensayo en los que se usen animales mantenidos por separado.

1.8.4. **Renovación del medio de ensayo**

La frecuencia de renovación del medio depende de la estabilidad de la sustancia de ensayo, pero debe ser al menos de tres veces por semana. Si de los ensayos de estabilidad preliminares (véase el punto 1.4) se deduce que la concentración de la sustancia de ensayo no es estable (es decir, si está fuera del intervalo comprendido entre el 80 y el 120 % del valor nominal o si cae por debajo del 80 % de la concentración inicial medida) a lo largo del período de renovación máximo (3 días), hay que considerar la renovación más frecuente del medio o la realización de un ensayo dinámico.

Al renovar el medio en ensayos semidinámicos, se prepara una segunda serie de recipientes de ensayo y los parentales se transfieren a éstos con ayuda, por ejemplo, de una pipeta de vidrio de diámetro adecuado. El volumen de medio transferido con los ejemplares de Dafnia debe reducirse al mínimo.

1.8.5. **Observaciones**

Los resultados de las observaciones hechas durante el ensayo deben consignarse en fichas de datos (véanse ejemplos en los apéndices 3 y 4). Si hacen falta otras mediciones (véanse los puntos 1.3 y 1.8.8), puede ser necesario realizar más observaciones.

1.8.6. **Descendientes**

Preferiblemente, los descendientes producidos por cada parental se retirarán y contarán a diario desde el nacimiento de la primera camada para evitar que consuman el alimento destinado al adulto. A los efectos de este método, sólo es necesario contar el número de descendientes vivos, aunque debe registrarse la presencia de huevos abortados o de descendientes muertos.

1.8.7. **Mortalidad**

La mortalidad de los parentales se registrará preferiblemente a diario y al menos en las mismas ocasiones en que se cuenten los descendientes.

1.8.8. **Otras variables**

Aunque este método se ha diseñado principalmente para evaluar los efectos sobre la reproducción, quizá sea posible cuantificar otros efectos en medida suficiente para admitir el análisis estadístico. Las determinaciones relativas al crecimiento son muy interesantes, pues aportan información sobre posibles efectos subletales que pueden resultar más útiles que la simple determinación relativa a la reproducción; es recomendable proporcionar la determinación relativa a los parentales (la longitud del cuerpo sin contar la espina anal) al término del ensayo. Otras variables que podrían medirse o calcularse son el tiempo transcurrido hasta la producción de la primera camada (y de las siguientes), el número y el tamaño de las camadas por animal, el número de camadas abortadas, la presencia de machos o efipios y la tasa intrínseca de aumento de la población.

1.8.9. **Frecuencia de los análisis y mediciones**

La concentración de oxígeno, la temperatura, la dureza y el pH deben medirse al menos una vez a la semana en los medios nuevo y antiguo, en los controles y a la concentración máxima de la sustancia de ensayo.

Durante el ensayo, las concentraciones de la sustancia analizada deben determinarse a intervalos regulares.

En ensayos semiestáticos en los que se espere que la concentración de la sustancia de ensayo se mantenga dentro del ± 20 % de la concentración nominal (es decir, en el intervalo del 80-120 %, véanse los puntos 1.4 y 1.8.4), se recomienda que las concentraciones de ensayo máxima y mínima se analicen recién preparadas y en el momento de su renovación al menos una vez durante la primera semana del ensayo (es decir, los análisis deben efectuarse en una muestra de la misma solución, recién preparada y en el momento de su renovación). A partir de este momento, las determinaciones han de repetirse a intervalos al menos semanales.

En ensayos en los que no se espere que la concentración de la sustancia de ensayo se mantenga dentro del ± 20 % de la concentración nominal, es preciso analizar todas las concentraciones de ensayo recién preparadas y en el momento de su renovación. No obstante, en los ensayos en los que la concentración inicial medida de la sustancia de ensayo no esté dentro del ± 20 % de la concentración nominal, pero en los que puedan aportarse pruebas suficientes de que las concentraciones iniciales son repetibles y estables (es decir, que están dentro del intervalo del 80-120 % de la concentración inicial), las determinaciones químicas podrían limitarse en las semanas 2 y 3 del ensayo a las concentraciones máxima y mínima. En todos los casos, la determinación de las concentraciones de la sustancia de ensayo antes de la renovación sólo debe realizarse en un recipiente en paralelo de cada concentración de ensayo.

Para los ensayos dinámicos es apropiado un régimen de muestreo similar al descrito para los semiestáticos (si bien en este caso no cabe hacer determinaciones antes de renovar las soluciones). Sin embargo, puede ser aconsejable aumentar el número de ocasiones de muestreo durante la primera semana (tres series de mediciones, por ejemplo) para garantizar que las concentraciones de ensayo permanezcan estables. En esta clase de ensayos, los regímenes de flujo de diluyente y sustancia de ensayo deben verificarse a diario.

Si se demuestra que la concentración de la sustancia de ensayo se ha mantenido satisfactoriamente a lo largo de todo el ensayo dentro de un intervalo de ± 20 % de la concentración nominal o de la medida inicialmente, los resultados pueden basarse en los valores nominales o medidos inicialmente. Si la desviación con respecto a la concentración nominal o inicial medida es superior al ± 20 %, los resultados deben expresarse en términos de media ponderada en función del tiempo (véase el apéndice 5).

2. RESULTADOS E INFORME

2.1. TRATAMIENTO DE LOS RESULTADOS

El objeto de este ensayo es determinar el efecto de la sustancia de ensayo sobre el número total de descendientes vivos producidos por cada parental vivo al final del mismo. El número total de descendientes por parental debe calcularse para cada recipiente de ensayo (es decir, para cada recipiente en paralelo). Si en uno cualquiera de los recipientes en paralelo el parental muere durante el ensayo o resulta ser macho, dicho recipiente se excluye del análisis. Por tanto, éste se basará en un número reducido de recipientes en paralelo.

Para estimar la LOEC y, por tanto, la NOEC, correspondiente a los efectos del producto químico sobre el resultado reproductor, es preciso calcular el resultado reproductor medio de los recipientes en paralelo para cada concentración y la desviación estándar residual acumulada, lo que puede hacerse mediante un análisis de la varianza (ANOVA). A continuación se compara la media obtenida a cada concentración con la del control aplicando un método de comparación múltiple apropiado. Las pruebas de Dunnett o Williams pueden ser útiles (14) (15) (16) (17). Hay que comprobar si se sostiene la hipótesis del ANOVA de homogeneidad de la varianza. Es recomendable realizar esta verificación gráficamente en lugar de mediante una prueba formal de significación (18); una alternativa adecuada es aplicar una prueba de Bartlett. Si la hipótesis no se sostiene, hay que considerar la transformación de los datos para homogeneizar las varianzas antes de aplicar el ANOVA, o bien la realización de un ANOVA ponderado. Hay que calcular y documentar la magnitud del efecto detectable con el ANOVA (es decir, la mínima diferencia significativa).

Para estimar la concentración que provocaría la reducción en un 50 % del resultado reproductor (es decir, la EC_{50}), hay que ajustar a los datos una curva adecuada, tal como la curva logística, mediante un método estadístico como el de los mínimos cuadrados. La curva puede parametrarse de manera que la EC_{50} y su error estándar puedan estimarse directamente. Esto facilitará considerablemente el cálculo de los límites de confianza en torno a la EC_{50}. Salvo que haya razones de peso para preferir otros, deben darse límites de confianza bilaterales del 95 %. El método de ajuste debe proporcionar preferentemente un medio para evaluar la significación de la falta de ajuste. Esto puede hacerse gráficamente o dividiendo la suma residual de cuadrados en «falta de ajuste» y «componentes de error puro» y efectuando una prueba de significación para la falta de ajuste. Como los tratamientos que inducen fecundidad elevada tienen más probabilidades de inducir una varianza más elevada del número de inmaduros producidos que aquéllos que inducen fecundidad reducida, hay que considerar la conveniencia de ponderar los valores observados de manera que reflejen las distintas varianzas de los diferentes grupos de tratamiento [véase información de tipo general en la referencia 18)].

En el análisis de los datos del estudio final interlaboratorios (2) se ha ajustado una curva logística usando el modelo siguiente, aunque pueden usarse otros adecuados:

$$Y = \frac{c}{1 + \left(\frac{x}{x_0}\right)^b}$$

donde:

Y: número total de inmaduros por parental vivo al final del ensayo (calculado para cada recipiente)

x: concentración de sustancia

c: número esperado de inmaduros cuando $x = 0$

x_0: EC_{50} en la población

b: parámetro «pendiente».

Este modelo será probablemente adecuado en gran número de situaciones, pero habrá ensayos para los cuales no sea apropiado. Es preciso comprobar la validez del modelo tal como se ha sugerido en párrafos anteriores. En algunos casos puede estar indicado un modelo de hormesis, según el cual concentraciones bajas producen efectos amplificados (19).

También pueden estimarse otras concentraciones que provoquen un porcentaje de efecto determinado, como la EC_{10} o EC_{20}, aunque quizá sea preferible parametrar el modelo de una forma distinta a la empleada para estimar la EC_{50}.

2.2. INFORME DEL ENSAYO

El informe del ensayo debe incluir la información siguiente:

2.2.1. **Sustancia de ensayo:**

— naturaleza física y propiedades fisicoquímicas pertinentes,

— identificación química, incluida la pureza.

2.2.2. **Especie sometida a ensayo:**

— clon (si se ha tipificado genéticamente), proveedor u origen (si se conoce) y condiciones de cultivo aplicadas. Si se ha usado una especie distinta de *Daphnia magna,* debe consignarse y justificarse.

2.2.3. **Condiciones de ensayo:**

— método de ensayo utilizado (por ejemplo, semiestático o dinámico, con indicación de volumen y carga expresada en número de individuos de Dafnia por litro),

— fotoperíodo e intensidad luminosa,

— diseño del ensayo (por ejemplo, número de recipientes en paralelo, número de parentales por recipiente en paralelo),

— detalles del medio de cultivo usado,

— si se usan, complementos de materia orgánica, con su composición, origen, método de preparación, TOC/COD de las preparaciones madre, estimación de los valores TOC/COD obtenidos en el medio de ensayo,

— información detallada de la alimentación, con indicación de la cantidad (en mg C/Dafnia/día) y el programa (tipo de alimento, con indicación en su caso del nombre específico (especie) del alga y, si se conocen, la cepa y las condiciones de cultivo),

— método de preparación de las soluciones madre y frecuencia de renovación (si se usan, hay que indicar el disolvente o dispersante y su concentración).

2.2.4. **Resultados:**

— resultados de cualesquiera estudios preliminares de estabilidad de la sustancia de ensayo,

— concentraciones de ensayo nominales y resultados de todos los análisis para determinar la concentración de la sustancia de ensayo en los recipientes de ensayo (véase un ejemplo de ficha de datos en el apéndice 4); también deben indicarse la eficiencia de recuperación del método y el límite de determinación,

— calidad del agua en los recipientes de ensayo (pH, temperatura y concentración de oxígeno disuelto además de TOC y COD y dureza cuando proceda) (véase un ejemplo de ficha de datos en el apéndice 3),

— registro completo de los descendientes vivos de cada parental (véase un ejemplo de ficha de datos en el apéndice 3),

— número de muertes entre los parentales y día en que se hayan producido (véase un ejemplo de ficha de datos en el apéndice 3),

— coeficiente de variación de la fecundidad de los controles (basada en el número total de descendientes vivos por parental vivo al final del ensayo),

— representación gráfica del número total de descendientes vivos por parental (para cada recipiente en paralelo) vivo al final del ensayo frente a concentración de la sustancia de ensayo,

— concentración mínima con efecto observado (LOEC) para la reproducción, acompañada de una descripción de los métodos estadísticos aplicados y de una indicación de la magnitud del efecto detectable; concentración (máxima) sin efecto observado (NOEC) para la reproducción; si procede, valores de LOEC y NOEC para la mortalidad de los parentales,

— si procede, EC_x para la reproducción e intervalos de confianza, así como una representación gráfica del modelo ajustado usado para su cálculo, la pendiente de la curva dosis-respuesta y su error estándar,

— otros efectos biológicos observados o medidos; hay que documentar todos los demás efectos biológicos observados o medidos (crecimiento de los parentales, por ejemplo) y la correspondiente justificación,

— explicación de cualquier desviación respecto al método de ensayo.

3. **BIBLIOGRAFÍA**

(1) OECD Test Guideline Programme, Report of the Workshop on the *Daphnia magna* Pilot Ring Test, Sheffield University, UK, 20-21 March 1993.

(2) OECD Environmental Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment No. 6. Report of the Final Ring Test of the *Daphnia magna* Reproduction Test Paris. 1997.

(3) Baird D. J., Barber J., Bradley M. C., Soares A. M. V. M. and Calow P. (1991). A comparative study of genotype sensitivity to acute toxic stress using clones of *Daphnia magna* Strauss. Ecotoxicology and Environmental Safety, 21, pp. 257-265.

(4) Elendt B. P., (1990). Selenium deficiency in Crustacea; An ultrastructural approach to antennal damage in *Daphnia magna* Straus. Protoplasma, 154, pp. 25-33.

(5) EPA (1993). Methods for Measuring the Acute Toxicity of Effluents and Receiving Waters to Freshwater and Marine Organisms. (Fourth ed.). EPA/600/4-90/027F. C. I. Weber (ed), USEPA, Cincinnati, Ohio.

(6) Vigano L., (1991) Suitability of commercially available spring waters as standard medium for culturing *Daphnia magna*. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 47, pp. 775-782.

(7) ASTM (1988). Standard Guide for Conducting Acute Toxicity Tests with Fishes, Macroinvertebrates and Amphibians. E729-88a. American Society for Testing and Materials, Philadelphia P.A. 20 pp.

(8) Baird D. J., Soares A. M. V. M., Girling A., Barber J., Bradley M. C. and Calow P. (1989). The long term maintenance of *Daphnia magna* Straus for use in ecotoxicological tests; problems and prospects. In: Proceedings of the 1st European Conference on Ecotoxicology. Copenhagen 1988 (H.Løkke, H. Tyle & F. Bro-Rasmussen. Eds.), pp. 144-148.

(9) Parkhurst B. R., Forte J. L. and Wright G. P. (1981). Reproducibility of a life-cycle toxicity test with *Daphnia magna*. Bull. Environ. Contam. and Toxicol., 26, pp. 1-8.

(10) Cowgill U. M. and Milazzo D. P. (1990) The sensitivity of two cladocerans to water quality variables: salinity and hardness. Arch. Hydrobiol., 120(2), pp. 185-196.

(11) Korshikov (1990). *Pseudokirchneriella subcapitata* Hindak, F-1990. Biologice Prace, 36, 209.

(12) Sims I. R., Watson S. and Holmes D. (1993). Toward a standard *Daphnia* juvenile production test. Environmental Toxicology and Chemistry, 12, pp. 2053-2058.

(13) Sims I. (1993). Measuring the growth of phytoplankton: the relationship between total organic carbon with three commonly used parameters of algal growth. Arch. Hydrobiol., 128, pp. 459-466.

(14) Dunnett C. W., (1955). A multiple comparisons procedure for comparing several treatments with a control. J. Amer. Statist. Assoc., 50, pp. 1096-1121.

(15) Dunnett C. W., (1964). New tables for multiple comparisons with a control. Biometrics, 20, pp. 482-491.

(16) Williams D. A. (1971). A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose control. Biometrics 27, pp. 103-117.

(17) Williams D. A. (1972). The comparison of several dose levels with a zero dose control. Biometrics, 28, pp. 510-531.

(18) Draper N. R. and Smith H. (1981). Applied Regression Analysis, second edition, Wiley, N.Y.

(19) Brain P. and Cousens R. (1989). An equation to describe dose responses where there is stimulation of growth at low doses. Weed Research, 29, pp. 93-96.

(20) Wilson E. O. and Bossert, W. H. (1971). A Primer of Population Biology. Sinauer Associates Inc. Publishers.

(21) Poole R. W. (1974). An Introduction to quantitative Ecology. McGraw-Hill Series in Population Biology, New York, pp. 532.

(22) Meyer J. S., Ingersoll C. G., McDonald L. L. and Boyce M. S. (1986). Estimating uncertainty in population growth rates: Jackknife vs bootstrap techniques. Ecology, 67, pp. 1156-1166.

APÉNDICE 1

PREPARACIÓN DE MEDIOS ELENDT M7 Y M4 TOTALMENTE DEFINIDOS

Aclimatación a los medios Elendt M7 y M4

Algunos laboratorios han tenido dificultades para transferir directamente Dafnia a los medios M4 (1) y M7. Se han obtenido resultados bastante buenos con una aclimatación gradual, esto es, cambiando del medio propio a Elendt al 30 %, luego al 60 % y por último al 100 %. El período de aclimatación necesario puede ser bastante largo, incluso de un mes.

PREPARACIÓN

Oligoelementos

Se empieza por preparar soluciones madre distintas (I) de cada oligoelemento en agua de pureza apropiada (desionizada, destilada o tratada mediante ósmosis inversa). A partir de estas soluciones madre (I) se prepara una única solución madre (II) que contiene todos los oligoelementos (solución combinada):

Soluciones madre I (una sola sustancia)	Cantidad añadida al agua (mg/l)	Concentración (en relación con el medio M4) (veces)	Para preparar la solución madre II combinada, se añade al agua la siguiente cantidad de solución madre I (ml/l)	
			M 4	M 7
H_3BO_3	57 190	20 000	1,0	0,25
$MnCl_2$ * 4 H_2O	7 210	20 000	1,0	0,25
LiCl	6 120	20 000	1,0	0,25
RbCl	1 420	20 000	1,0	0,25
$SrCl_2$ * 6 H_2O	3 040	20 000	1,0	0,25
NaBr	320	20 000	1,0	0,25
Na_2MoO_4 * 2 H_2O	1 260	20 000	1,0	0,25
$CuCl_2$ * 2 H_2O	335	20 000	1,0	0,25
$ZnCl_2$	260	20 000	1,0	1,0
$CoCl_2$ * 6 H_2O	200	20 000	1,0	1,0
KI	65	20 000	1,0	1,0
Na_2SeO_3	43,8	20 000	1,0	1,0
NH_4VO_3	11,5	20 000	1,0	1,0
Na_2EDTA * 2 H_2O	5 000	2 000	–	–
$FeSO_4$ * 7 H_2O	1 991	2 000	–	–

Las soluciones Na_2EDTA y $FeSO_4$ se preparan por separado, se vierten juntas y se esterilizan en autoclave inmediatamente. Se obtiene así:

Solución 21 Fe-EDTA		1 000	20,0	5,0

Medios M4 y M7

Los medidos M4 y M7 se preparan a partir de la solución madre II con los macronutrientes y las vitaminas que siguen:

	Cantidad añadida al agua (mg/l)	Concentración (en relación con el medio M4) (vecces)	Cantidad de solución madre añadida para preparar el medio (ml/l)	
			M 4	M 7
Solución madre II (combinación de oligoelementos) II		20	50	50
Soluciones madre de macronutrientes (una sustancia por solución)				
$CaCl_2 * 2 H_2O$	293 800	1 000	1,0	1,0
$MgSO_4 * 7 H_2O$	246 600	2 000	0,5	0,5
KCl	58 000	10 000	0,1	0,1
$NaHCO_3$	64 800	1 000	1,0	1,0
$Na_2SiO_3 * 9 H_2O$	50 000	5 000	0,2	0,2
$NaNO_3$	2 740	10 000	0,1	0,1
KH_2PO_4	1 430	10 000	0,1	0,1
K_2HPO_4	1 840	10 000	0,1	0,1
Solución madre de vitaminas combinadas	–	10 000	0,1	0,1
La solución madre de vitaminas combinadas se prepara añadiendo las 3 vitaminas a 1 litro de agua como se indica a continuación:				
Clorhidrato de tiamina	750	10 000	–	–
Cianocobalamina (B_{12})	10	10 000	–	–
Biotina	7,5	10 000	–	–

La solución madre de vitaminas combinadas se conserva congelada en pequeñas partes alícuotas. Las vitaminas se incorporan a los medios poco antes de usarlos

Notas: Para evitar la precipitación de las sales al preparar los medios completos, se incorporan las partes alícuotas de las soluciones madre a aproximadamente 500-800 ml de agua desionizada y a continuación se completa hasta obtener 1 litro.

La primera publicación del medio M4 puede encontrarse en Elendt, B.P. (1990). Selenium deficiency in crustacea; an ultrastructural approach to antennal damage in *Daphnia magna* Straus. Protoplasma, 154, pp. 25-33.

APÉNDICE 2

ANÁLISIS DEL CARBONO ORGÁNICO TOTAL (TOC) Y ELABORACIÓN DE UN NOMOGRAMA DEL CONTENIDO EN COT DEL ALIMENTO DE ALGAS

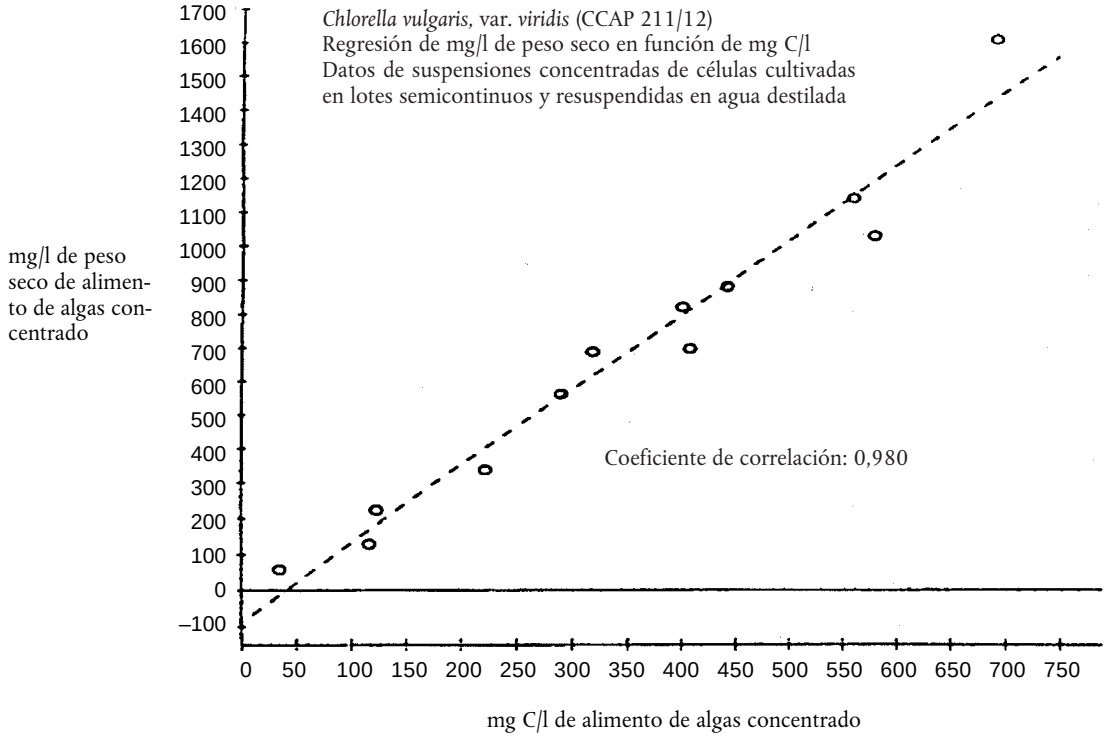
Es sabido que el contenido en carbono del alimento de algas no suele medirse directamente, sino por medio de correlaciones (es decir, de nomogramas) con medidas indirectas, como el número de células de algas o la absorbancia de luz.

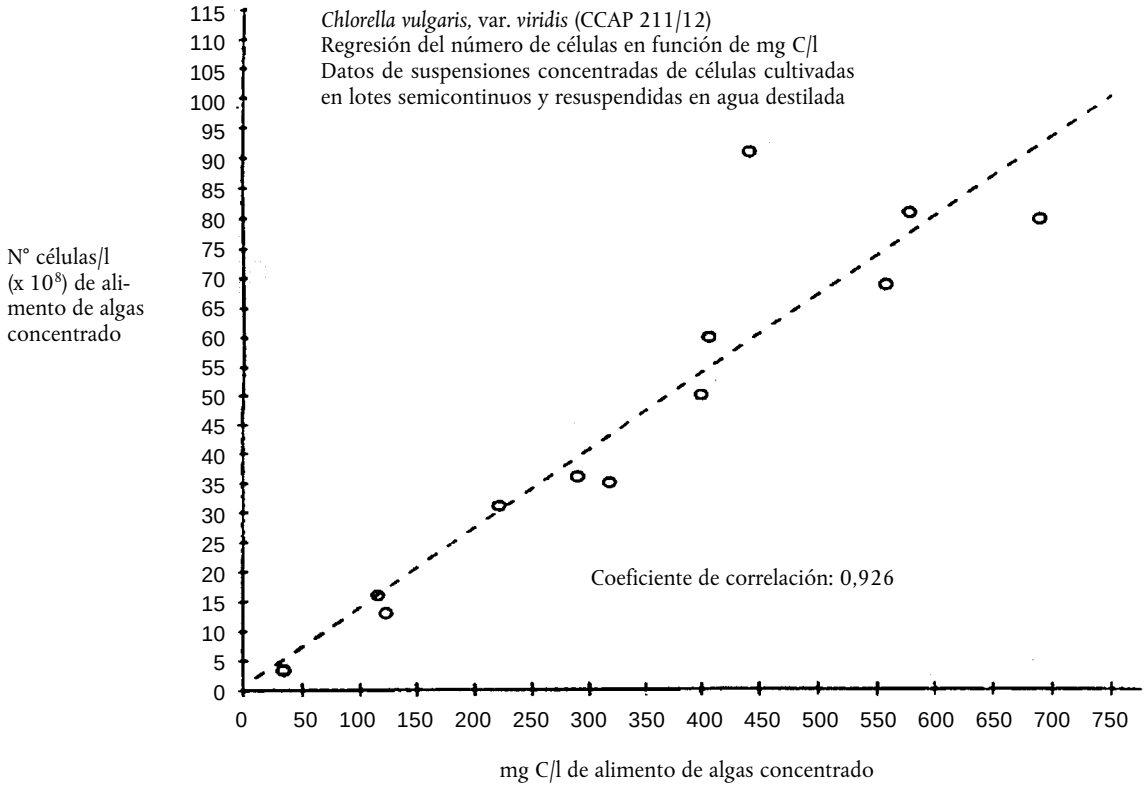
El TOC debe medirse por oxidación a alta temperatura y no con los métodos UV o del persulfato. (Véase: The Instrumental Determination of Total Organic Carbon, Total Oxygen Demand and Related Determinands 1979, HMSO 1980; 49 High Holborn, London WC1V 6HB).

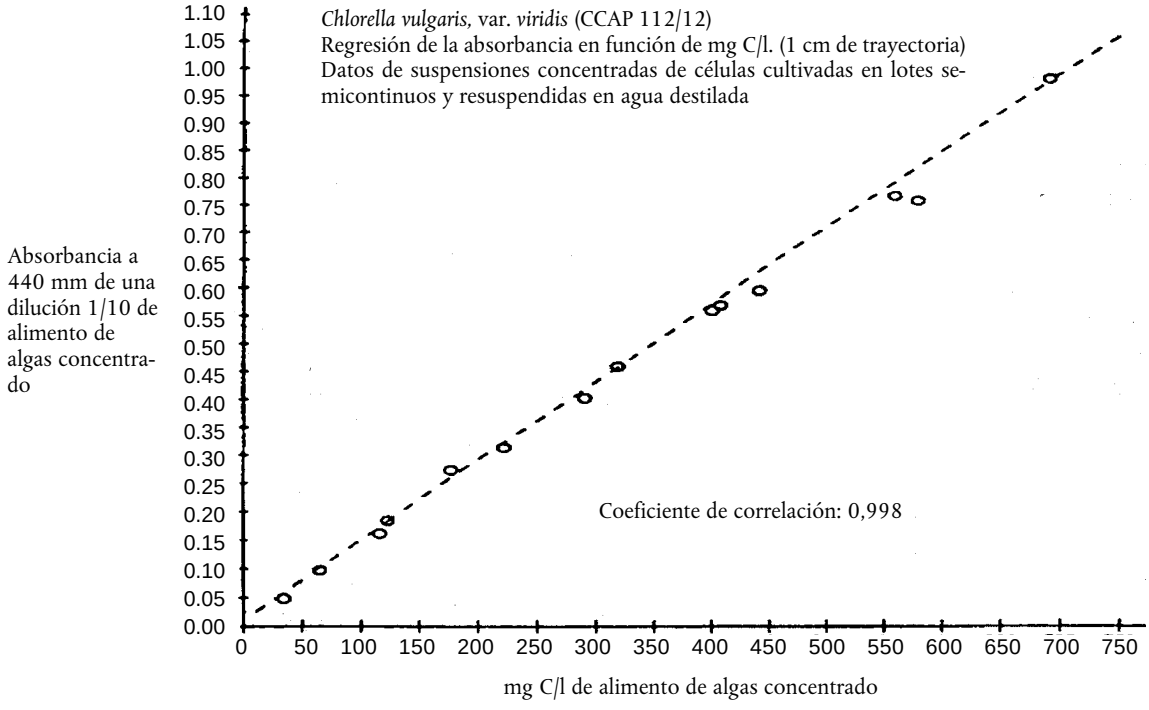
Para elaborar el nomograma, las algas se separan del medio de crecimiento por centrifugación seguida de resuspensión en agua destilada. Se mide la variable indirecta y la concentración de TOC en cada una de las muestras por triplicado. Hay que analizar controles con agua destilada únicamente y deducir la concentración de TOC a partir de la observada en la muestra de algas.

El nomograma debe ser lineal dentro del intervalo necesario de concentraciones de carbono. A continuación se ilustran algunos ejemplos.

Nota: o deben usarse para hacer conversiones; es esencial que cada laboratorio prepare sus propios nomogramas.




Chlorella vulgaris, var. *viridis* (CCAP 211/12)
Regresión del número de células en función de mg C/l
Datos de suspensiones concentradas de células cultivadas en lotes semicontinuos y resuspendidas en agua destilada
N° células/l (x 10^8) de alimento de algas concentrado
Coeficiente de correlación: 0,926
mg C/l de alimento de algas concentrado


Chlorella vulgaris, var. *viridis* (CCAP 112/12)
Regresión de la absorbancia en función de mg C/l. (1 cm de trayectoria)
Datos de suspensiones concentradas de células cultivadas en lotes semicontinuos y resuspendidas en agua destilada
Absorbancia a 440 mm de una dilución 1/10 de alimento de algas concentrado
Coeficiente de correlación: 0,998
mg C/l de alimento de algas concentrado

APÉNDICE 3

EJEMPLO DE FICHA DE DATOS RELATIVA A LA RENOVACIÓN DEL MEDIO, LA VIGILANCIA FISICOQUÍMICA Y LA ALIMENTACIÓN REPRODUCCIÓN Y MORTALIDAD DE ADULTOS DE DAFNIA

Experimento N^0: Fecha de inicio: Clon: Medio: Tipo de alimento:: Sustancia de ensayo: Concentración nominal:

Día	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21		
Renov. medio (marcar)																								
pH (1)																							nuevo	
																							antiguo	
O_2 mg/l (1)																							neuevo	
																							antigu	
Temperatura (°C) (1)																							nuevo	
																							antigu	
Aporte alim.																								
Nº descendientes vivos (2)																								Total
Recipiente 1																								
2																								
3																								
4																								
5																								
6																								
7																								
8																								
9																								
10																								
																							Total	
Mortalidad acumulada adultos (3)																								

(1) Indíquese el recipiente usado para el experimento.
(2) Las camadas abortadas se registran escribiendo «AB» en la casilla correspondiente.
(3) La mortalidad de los animales adultos se registra escribiendo «M» en la casilla correspondiente.

APÉNDICE 4

EJEMPLO DE FICHA DE DATOS RELATIVA A LOS RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS QUÍMICOS

(a) **Concentraciones medidas**

Concentración nominal	Muestra semana 1		Muestra semana 2		Muestra semana 3	
	Después de la renovación	Antes de la renovación	Después de la renovación	Antes de la renovación	Después de la renovación	Antes de la renovación

(b) **Concentraciones medidas en porcentaje de la nominal**

Concentración nominal	Muestra semana 1		Muestra semana 2		Muestra semana 3	
	Después de la renovación	Antes de la renovación	Después de la renovación	Antes de la renovación	Después de la renovación	Antes de la renovación

APÉNDICE 5

CÁLCULO DE UNA MEDIA PONDERADA EN FUNCIÓN DEL TIEMPO

Media ponderada en función del tiempo

Puesto que la concentración de la sustancia de ensayo puede disminuir a lo largo del tiempo comprendido entre las sucesivas renovaciones del medio, es preciso considerar cuál es la concentración que debe elegirse como representativa de la gama de concentraciones aplicadas a los parentales de Dafnia. La elección debe basarse en consideraciones biológicas y estadísticas. Si, por ejemplo, se piensa que la mayor influencia en la reproducción la ejerce la máxima concentración aplicada, debe usarse este valor máximo. En cambio, si se considera más importante el efecto acumulado o a plazo más largo, la concentración media es más relevante. En este caso, una media apropiada es la concentración media ponderada en función del tiempo, pues tiene en cuenta la variación de la concentración instantánea a lo largo del tiempo.

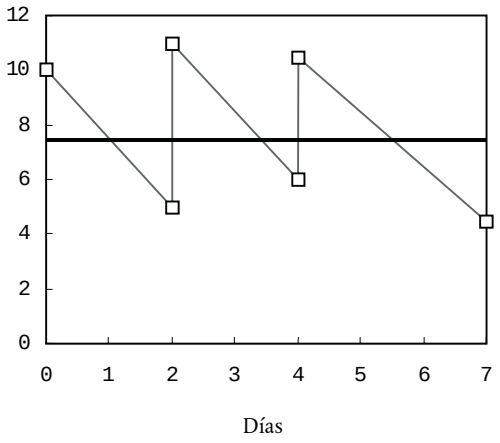


Figura 1: Ejemplo de media ponderada en función del tiempo

La figura 1 ilustra un ejemplo de ensayo (simplificado) de 7 días de duración en el cual el medio se renueva los días 0, 2 y 4.

— La línea delgada en zigzag representa la concentración a lo largo del tiempo. Se supone que el descenso de la concentración es exponencial.

— Los 6 puntos representados corresponden a las concentraciones medidas al principio y al final de cada período de renovación.

— La línea gruesa indica la posición de la media ponderada en función del tiempo.

La media ponderada en función del tiempo se calcula de manera que el área situada bajo ella sea igual al área situada bajo la curva de concentración. El cálculo correspondiente al ejemplo anterior se ilustra en el cuadro 1.

Cuadro 1: Cálculo de la media ponderada en función del tiempo

Renovación nº	Días	Conc0	Conc1	Ln(Conc0)	Ln(Conc1)	Área
1	2	10,000	4,493	2,303	1,503	13,767
2	2	11,000	6,037	2,398	1,798	16,544
3	3	10,000	4,066	2,303	1,403	19,781
Días totales: 7					Área total	50,091
					Media PT	7,156

Días: número de días del período de renovación.

Conc0: concentración medida al principio de cada período de renovación.

Conc1: concentración medida al final de cada período de renovación.

Ln(Conc0): logaritmo natural de Conc0.

Ln(Conc1): logaritmo natural de Conc1.

Área: área comprendida bajo la curva exponencial para cada período de renovación. Se calcula como sigue:

$$\text{Área} = \frac{\text{Conc0} - \text{Conc1}}{\text{Ln(Conc0)} - \text{Ln(Conc1)}} \times \text{Días}$$

La media ponderada en función del tiempo (*Media* PT) es igual al *Área total* dividida por los *Días totales*.

Naturalmente, en el caso de un ensayo de reproducción de Dafnia, el cuadro debería cubrir 21 días.

Es obvio que, si se sólo se hacen observaciones al principio y al final de cada período de renovación, es imposible confirmar que el proceso de disminución sea, en efecto, exponencial. Una curva distinta daría lugar a un cálculo de *Área* distinto. En cualquier caso, la disminución exponencial es una hipótesis plausible, y ésta es probablemente la curva mejor a falta de más datos.

Es preciso hacer una advertencia para el caso de que el análisis químico no logre detectar ninguna sustancia al final del período de renovación. Salvo que se pueda estimar la velocidad con que la sustancia desaparece de la solución, será imposible obtener un área bajo la curva realista y, por tanto, obtener una media ponderada en función del tiempo que sea razonable.

ANEXO 6

ANEXO VI

CRITERIOS GENERALES DE CLASIFICACIÓN Y ETIQUETADO DE SUSTANCIAS Y PREPARADOS PELIGROSOS

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

2. CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

2.1. Introducción

2.2. Criterios de clasificación, elección de los símbolos e indicaciones de peligro y elección de las frases de riesgo

2.2.1. Explosivos

2.2.2. Comburentes

2.2.3. Extremadamente inflamables

2.2.4. Fácilmente inflamables

2.2.5. Inflamables

2.2.6. Otras propiedades fisicoquímicas

3. CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

3.1. Introducción

3.2. Criterios de clasificación, elección de los símbolos e indicaciones de peligro y elección de las frases de riesgo

3.2.1. Muy tóxicos

3.2.2. Tóxicos

3.2.3. Nocivos

3.2.4. Comentarios acerca del uso de la frase R48

3.2.5. Corrosivos

3.2.6. Irritantes

3.2.7. Sustancias y preparados sensibilizantes

3.2.8. Otras propiedades toxicológicas

4. CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS EFECTOS ESPECÍFICOS SOBRE LA SALUD HUMANA

4.1. Introducción

4.2. Criterios de clasificación, indicaciones de peligro, elección de las frases de riesgo

4.2.1. Sustancias carcinógenas

4.2.2. Sustancias mutágenas

4.2.3. Sustancias tóxicas para la reproducción

4.2.4. Procedimiento de clasificación de preparados según sus efectos específicos sobre la salud humana

5. CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS EFECTOS SOBRE EL MEDIO AMBIENTE

5.1. Introducción

5.2. Criterios de clasificación, indicaciones de peligro, elección de las frases de riesgo

5.2.1. Medio acuático

5.2.2. Medio no acuático

6. ELECCIÓN DE LAS FRASES DE CONSEJOS DE PRUDENCIA

6.1. Introducción

6.2. Frases de prudencia para sustancias y preparados

7. ETIQUETADO

8. CASOS ESPECIALES: Sustancias

8.1. Botellas portátiles de gas

8.2. Bombonas de gas propano, butano o gas licuado de petróleo (GLP)

8.3. Metales en forma maciza

8.4. Sustancias clasificadas con la frase R65

9. CASOS ESPECIALES: Preparados

9.1. Preparados gaseosos (mezclas de gases)

9.2. Bombonas de gas para preparados que contengan propano, butano o gas licuado de petróleo (GLP) fétido

9.3. Aleaciones, preparados que contengan polímeros, preparados que contengan elastómeros

9.4. Preparados clasificados con la frase R65

9.5. Peróxidos orgánicos

9.6. Requisitos de etiquetado adicional para determinados preparados

DECLARACIÓN DE LA COMISIÓN

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. La clasificación tiene por objeto determinar todas las propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y ecotoxicológicas de las sustancias y preparados que pueden entrañar un riesgo durante su manipulación o utilización normal. Una vez identificadas todas las propiedades de peligrosidad, debe etiquetarse la sustancia o el preparado indicando en qué consiste el riesgo, con el fin de proteger al usuario, al público en general y al medio ambiente.

1.2. El presente anexo establece los principios generales de clasificación y etiquetado de las sustancias y preparados a que se refiere el artículo 4 de la presente Directiva, y el artículo 4 de la Directiva 1999/45/CEE, así como otras Directivas sobre preparados peligrosos.

La información que en él se recoge tiene por objeto dar a conocer a todos los interesados (fabricantes, importadores y autoridades nacionales) los métodos de clasificación y etiquetado de las sustancias y preparados peligrosos.

1.3. Las disposiciones de la presente Directiva y de la Directiva 1999/45/CE tienen como fin ofrecer a los trabajadores y al público en general una información básica sobre las sustancias y preparados peligrosos. La etiqueta advierte a las personas que utilizan o manipulan tales sustancias o preparados de los riesgos inherentes a ellos.

Además, la etiqueta también puede hacer referencia, de modo más general, a las medidas de prudencia que deben tomarse al emplear el producto si éste se suministra con una presentación diferente.

1.4. El contenido de la etiqueta advierte de todos los riesgos potenciales que puede entrañar la manipulación y utilización normal de las sustancias y preparados peligrosos en el estado en que se comercialicen, pero no necesariamente en el estado en que finalmente se utilizan (por ejemplo, diluidos). Los riesgos más graves se señalan mediante símbolos; estos riesgos, así como los que se derivan de otras propiedades peligrosas, se especifican mediante frases tipo indicativas del riesgo, mientras que las frases tipo relativas a los consejos de prudencia contienen recomendaciones de seguridad.

En el caso de las sustancias, la información se completa con el nombre de la sustancia, de acuerdo con una nomenclatura química reconocida internacionalmente; se usará preferentemente uno de los nombres del Catálogo europeo de sustancias químicas existentes comercializadas (Einecs) o de la Lista europea de sustancias químicas notificadas (Elincs), el número CE y el nombre, dirección y teléfono de la persona establecida en la Comunidad que sea responsable de la comercialización de la sustancia.

En el caso de los preparados, la información, de acuerdo con el apartado 2 del artículo 10 de la Directiva 1999/45/CE, se completará con:

— la denominación comercial o la designación del preparado,

— la denominación química de la sustancia o sustancias presentes en el preparado, y

— el nombre, la dirección y el teléfono de la persona establecida en la Comunidad, responsable de la comercialización del preparado.

1.5. El artículo 6 dispone que los fabricantes, distribuidores e importadores de sustancias peligrosas enumeradas en el Einecs pero aún no incluidas en el anexo I deberán realizar la investigación necesaria para conocer los datos pertinentes y accesibles que existan con relación a las propiedades de dichas sustancias. Atendiendo a tal información, deberán envasar y etiquetar provisionalmente dichas sustancias con arreglo a las normas de los artículos 22 a 25 y a los criterios establecidos en el presente anexo.

1.6. **Datos necesarios para la clasificación y el etiquetado**

1.6.1. Los datos necesarios para efectuar la clasificación y etiquetado de las sustancias podrán obtenerse:

a) en cuanto a las sustancias para las que sea imprescindible mencionar las indicaciones especificadas en el anexo VII, la mayor parte de los datos necesarios para su clasificación y etiquetado figurarán en el «expediente de base». La clasificación y el etiquetado se revisarán, si fuera necesario, cuando se disponga de información complementaria (anexo VIII);

b) por lo que se refiere a otras sustancias (p. ej.), las referidas en el punto 1.5, los datos necesarios para la clasificación y el etiquetado pueden obtenerse, en caso necesario, a partir de fuentes como, por ejemplo:

— los resultados de ensayos anteriores,

— información requerida por la normativa internacional en materia de transporte de sustancias peligrosas,

— datos tomados de trabajos y bibliografía de referencia, o

— información procedente de la experiencia práctica;

asimismo, cuando proceda, también podrán tomarse en consideración los resultados de relaciones estructura-actividad validadas y los dictámenes de expertos.

1.6.2. Normalmente los datos necesarios para la clasificación y el etiquetado de preparados podrán obtenerse:

a) si se trata de datos fisicoquímicos, aplicando los métodos indicados en el anexo V. Esto es válido también para los preparados cubiertos por la Directiva 91/414/CEE salvo que puedan aceptarse, de acuerdo con lo dispuesto en los anexos II y III de la Directiva 91/414/CEE (apartado 5 del artículo 5 de la Directiva 1999/45/CE), otros métodos homologados internacionalmente. Para los preparados gaseosos se puede utilizar un método de cálculo para determinar las propiedades inflamables y comburentes (véanse los puntos 9.1.1.1 y 9.1.1.2). Para los preparados no gaseosos que contienen peróxidos orgánicos puede utilizarse un método de cálculo para determinar las propiedades comburentes (véase el punto 2.2.2.1);

b) en cuanto a los datos relativos a los efectos sobre la salut:

— aplicando los métodos indicados en el anexo V salvo en el caso de los productos fitosanitarios, cuando puedan aceptarse, de acuerdo con lo dispuesto en los anexos II y III de la Directiva 91/414/CEE [letra b) del apartado 1 del articulo 6 de la Directiva 1999/45/CE], otros métodos homologados internacionalmente,

— y/o aplicando un método convencional establecido en el artículo 6 y en las partes A.1.-A.6 y B.1.-B.5 del anexo II de la Directiva 1999/45/CE, o

— en el caso de la frase R65, aplicando las normas contempladas en el apartado 3.2.3,

— sin embargo, si se refiere a la evaluación de las propiedades carcinogénicas, mutagénicas y tóxicas para la reproducción, se aplicará el método convencional que se indica en el artículo 6 y en las partes A.7.-A.9 y B.6 del anexo II de la Directiva 1999/45/CE;

c) en cuanto a los datos sobre propiedades ecotoxicológicas:

i) en el caso de la toxicidad acuática únicamente:

— aplicando los métodos indicados en el anexo V, sujetos a las condiciones recogidas en la parte C del anexo III de la Directiva 1999/45/CE, salvo en el caso de los productos fitosanitarios, cuando puedan aceptarse, de acuerdo con lo dispuesto en los anexos II y III de la Directiva 91/414/CEE y la letra b) del apartado 1 del artículo 7 de la Directiva 1999/45/CE, otros métodos homologados internacionalmente, o

— aplicando un método convencional establecido en el artículo 7 y en las partes A y B del anexo III de la Directiva 1999/45/CE;

ii) en la evaluación de la bioacumulación potencial (o real), determinando el logaritmo del coeficiente de reparto (o el FBC) o la evaluación de la degradabilidad, aplicado un método convencional establecido en el artículo 7 y en las partes A y B del anexo III de la Directiva 1999/45/CE;

iii) en cuanto a los peligros de la capa de ozono, aplicando un método convencional establecido en el artículo 7 y en las partes A y B del anexo III de la Directiva 1999/45/CE.

Nota referente a los resultados de los ensayos con animales:

La realización de ensayos con animales para obtener datos experimentales está sujeta a lo dispuesto en la Directiva 86/609/CEE relativa a la protección de los animales utilizados para experimentación.

Nota referente a las propiedades fisicoquímicas:

Para los peróxidos orgánicos y sus preparados pueden obtenerse datos a partir del método de cálculo establecido en el punto 9.5. Para los preparados gaseosos puede utilizarse un método de cálculo para determinar las propiedades comburentes e inflamables (véase el punto 9).

1.7. **Aplicación de los criterios de la guía**

La clasificación debe cubrir las propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y ecotoxicológicas de las sustancias y los preparados.

La clasificación de las sustancias y los preparados se realiza de acuerdo con el punto 1.6, siguiendo los criterios establecidos en los puntos 2 a 5 (sustancias) y puntos 2, 3, 4.2.4 y 5 del presente anexo. Deberán considerarse todos los tipos de riesgo. Por ejemplo, la clasificación efectuada según el punto 3.2.1 no quiere decir que se puedan ignorar otros puntos, como 3.2.2 o 3.2.4.

La elección del símbolo o símbolos y frases de riesgo se ajustará a la clasificación para que quede garantizada la expresión en la etiqueta de la naturaleza específica de los peligros potenciales señalados en la clasificación.

Sin perjuicio de los criterios indicados en los puntos 2.2.3, 2.2.4 y 2.2.5, las sustancias y preparados que se encuentran en forma de aerosol deberán atenerse a lo dispuesto en la Directiva 75/324/CEE modificada y adaptada al progreso técnico.

1.7.1. Definiciones

Por «sustancias» se entenderá los elementos químicos y sus compuestos en estado natural o los obtenidos mediante cualquier procedimiento de producción, incluidos los aditivos necesarios para conservar la estabilidad del producto y las impurezas que resulten del procedimiento utilizado, pero excluidos los disolventes que puedan separarse sin afectar la estabilidad de la sustancia ni modificar la composición.

Una sustancia podrá estar bien definida químicamente (por ejemplo, acetona), o bien podrá consistir en una mezcla compleja de constituyentes de composición variable (por ejemplo, productos aromáticos destilados). En el caso de ciertas sustancias complejas, se han señalado algunos constituyentes determinados.

Por «preparados» se entenderá las mezclas o soluciones compuestas por dos o más sustancias.

1.7.2. Aplicación de los criterios a las sustancias

Los criterios establecidos en el presente anexo serán directamente aplicables cuando los datos se hayan obtenido utilizando métodos de ensayo equivalentes a los descritos en el anexo V. En otros casos, los datos disponibles deberán evaluarse comparando los métodos de ensayo empleados con los métodos contemplados en el anexo V y con las normas previstas en el presente anexo, a fin de determinar la clasificación y etiquetado más adecuados.

En algunos casos puede haber dudas sobre la aplicación de los criterios pertinentes, especialmente si se precisan conocimientos especializados. En tales casos, el fabricante, distribuidor o importador clasificarán y etiquetarán provisionalmente la sustancia basándose en una evaluación de los datos realizada por una persona competente.

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 6, si se ha aplicado el procedimiento anterior y se temen posibles incoherencias, podrá proponerse la inclusión de la clasificación provisional en el anexo I. Dicha propuesta se presentará a uno de los Estados miembros e irá acompañada de los datos científicos apropiados (véase también el punto 4.1).

Podrá aplicarse un procedimiento similar en caso de que se disponga de información que haga dudar de la exactitud de una entrada existente en el anexo I.

1.7.2.1. *Clasificación de las sustancias que contienen impurezas, aditivos o determinados constituyentes*

En los casos en que se compruebe la existencia de impurezas, aditivos o determinados constituyentes en las sustancias, éstos deberán tenerse en cuenta si su grado de concentración es superior o igual a los límites establecidos:

— 0,1 % para las sustancias clasificadas como muy tóxicas, tóxicas, carcinogénicas (categoría 1 o 2), mutagénicas (categoría 1 o 2), tóxicas para la reproducción (categoría 1 o 2), o peligrosas para el medio ambiente (a las que se haya asignado el símbolo «N», para el medio acuático, peligrosas para la capa de ozono),

— 1 % para las sustancias clasificadas como nocivas, corrosivas, irritantes, sensibilizantes, carcinogénicas (categoría 3), mutagénicas (categoría 3), tóxicas para la reproducción (categoría 3), o peligrosas para el medio ambiente (a las que no se haya asignado el símbolo «N», es decir, nocivas para los organismos acuáticos, pueden causar efectos perjudiciales a largo plazo),

a menos que en el anexo I se hayan fijado valores inferiores.

A excepción de las sustancias enumeradas específicamente en el anexo I, la clasificación debe realizarse de acuerdo con los requisitos de los artículos 5, 6 y 7 de la Directiva 1999/45/CE del Consejo.

En el caso del amianto (650-013-00-6), no se aplicará esta regla general hasta que se fije un límite de concentración en el anexo I. Las sustancias que contengan amianto se clasificarán y etiquetarán conforme a los principios del artículo 6 de la presente Directiva.

1.7.3. Aplicación de los criterios a los preparados

Los criterios previstos en el presente anexo serán directamente aplicables cuando los datos se hayan obtenido utilizando métodos de ensayo equivalentes a los descritos en el anexo V, excepto los del capítulo 4, a los que sólo se puede aplicar el método convencional. También puede aplicarse un método convencional en relación con los criterios del capítulo 5, con la excepción de la toxicidad acuática, de acuerdo con lo dispuesto en la

parte C del anexo III de la Directiva 1999/45/CE. En el caso de los preparados cubiertos por la Directiva 91/414/CEE, también pueden aceptarse datos de clasificación y etiquetado obtenidos mediante otros métodos reconocidos internacionalmente (véanse las disposiciones especiales del punto 1.6 del presente anexo). En otros casos, los datos disponibles deberán evaluarse comparando los métodos de ensayo de que se trate con los métodos contemplados en el anexo V y con las normas previstas en el presente anexo, a fin de determinar la clasificación y etiquetado más adecuados.

Cuando los peligros para la salud y el medio ambiente se evalúen según el método convencional a que se refiere los artículos 6 y 7 y los anexo II y III de la Directiva 1999/45/CEE, los límites de concentración que deben utilizarse serán los fijados en:

— el anexo I de la presente Directiva, o

— la parte B del anexo II y/o la parte B del anexo III de la Directiva 1999/45/CE cuando la sustancia o sustancias no figuren en el anexo I de la presente Directiva o cuando figuren sin indicar los límites de concentración.

En el caso de preparados que contengan mezclas de gases, la clasificación con respecto a los efectos sobre la salud y el medio ambiente se efectuará según un método de cálculo basado en los límites de concentración individual que figuran en el anexo I de la presente Directiva o, en caso de que no estén indicados en dicho anexo, según los criterios establecidos en los anexos II y III de la Directiva 1999/45/CE.

1.7.3.1. *Preparados o sustancias descritos en el punto 1.7.2.1 usados como constituyentes de otros preparados*

El etiquetado de dichos preparados debe ser conforme a lo dispuesto en el artículo 10 de acuerdo con los principios fijados en los artículos 3 y 4 de la Directiva 1999/45/CE. No obstante, en determinados casos, la información que figura en la etiqueta del preparado o sustancia descrita en el punto 1.7.2.1 no es suficiente para que los fabricantes que lo utilicen como componente de otro(s) preparado(s) puedan efectuar correctamente la clasificación y etiquetado de este(os) último(s).

En tal caso, la persona establecida en la Comunidad responsable de la comercialización del preparado inicial o sustancia descrita en el punto 1.7.2.1, ya sea el fabricante, importador o distribuidor proporcionará, previa petición justificada y con la mayor brevedad posible, todos los datos relativos a las sustancias peligrosas que contiene el preparado, necesarios para clasificar y etiquetar correctamente el nuevo preparado. Estos datos también son necesarios para que los responsables de la comercialización del nuevo preparado puedan cumplir los requisitos de la Directiva 1999/45/CE.

2. CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

2.1. **Introducción**

Los métodos de ensayo relativos a las propiedades explosivas, comburentes e inflamables incluidos en el anexo V sirven para dar un significado concreto a las definiciones generales dadas en las letras a) a e) del apartado 2 del artículo 2. Los criterios se regirán directamente por los métodos de ensayo descritos en el anexo V, en la medida en que estén contemplados en el mismo.

Si existe información fiable según la cual, en la práctica, las propiedades fisicoquímicas de las sustancias y preparados (excepto los peróxidos orgánicos) difieren de las que revelan los métodos de ensayo descritos en el anexo V, dichas sustancias y preparados se deberán clasificar en función del riesgo que pudieran representar para las personas que los manipulen o para otras personas.

2.2. **Criterios de clasificación, elección de los símbolos e indicaciones de peligro y elección de las frases de riesgo**

En el caso de los preparados, deberán tenerse en cuenta los criterios referidos en el artículo 5 de la Directiva 1999/45/CE.

2.2.1. Explosivos

Las sustancias y preparados se clasificarán como explosivos y se les asignará el símbolo «E» y la indicación de peligro «explosivo», en función de los resultados de los ensayos a que se refiere el anexo V, y en la medida en

que las sustancias y los preparados sean explosivos en la forma en que se comercialicen. Es obligatorio incluir una frase de riesgo, cuya elección se basará en lo siguiente:

R2 Riesgo de explosión por choque, fricción, fuego u otras fuentes de ignición

— Sustancias y preparados, excepto los establecidos a continuación.

R3 Alto riesgo de explosión por choque, fricción, fuego u otras fuentes de ignición

— Sustancias y preparados especialmente sensibles, tales como las sales del ácido pícrico y el tetranitrato de pentaeritritol (Pentrita).

2.2.2. Comburentes

Las sustancias y preparados se clasificarán como comburentes y se les asignará el símbolo «O» y la indicación de peligro «comburente» en función de los resultados de los ensayos a que se refiere el anexo V. Es obligatoria la inclusión de una frase de riesgo; su selección se basará en los resultados de los ensayos, teniendo en cuenta lo siguiente:

R7 Puede provocar incendios

— Peróxidos orgánicos con propiedades inflamables incluso aunque no estén en contacto con otros materiales combustibles.

R8 Peligro de fuego en contacto con materias combustibles

— Otras sustancias y preparados comburentes como los peróxidos inorgánicos, que pueden provocar incendios o aumentar el riesgo de inflamabilidad al entrar en contacto con materiales combustibles.

R9 Peligro de explosión al mezclar con materias combustibles

— Otras sustancias y preparados como los peróxidos inorgánicos, que se hacen explosivos al mezclarse con materiales combustibles como, por ejemplo, ciertos cloratos.

2.2.2.1. *Observaciones sobre los peróxidos*

Respecto a las propiedades explosivas, todo peróxido orgánico o preparado que lo contenga en la forma en que es comercializado se clasificará de acuerdo con los criterios del punto 2.2.1 sobre la base de los ensayos realizados con arreglo a los métodos indicados en el anexo V.

Respecto a las propiedades comburentes, los métodos actuales del anexo V no pueden aplicarse a los peróxidos orgánicos.

En cuanto a las sustancias, los peróxidos orgánicos que no hayan sido clasificados ya como explosivos se clasificarán como peligrosos en función de su estructura, por ejemplo: R-O-O-H; R_1-O-O-R_2.

Los preparados que no hayan sido clasificados ya como explosivos se clasificarán aplicando el método de cálculo basado en el porcentaje de oxígeno activo que se recoge en el punto 9.5.

Todo peróxido orgánico, o preparado que lo contenga, que no haya sido clasificado ya como explosivo se clasificará como comburente si el peróxido o su formulación contiene:

— más del 5 % de peróxidos orgánicos, o

— más del 0,5 % de oxígeno disponible procedente de los peróxidos orgánicos, y más del 5 % de peróxido de hidrógeno.

2.2.3. Extremadamente inflamable

Las sustancias y preparados se clasificarán como extremadamente inflamables y se les asignará el símbolo «F+» y la indicación de peligro «extremadamente inflamable», en función de los resultados de los ensayos a que se refiere el anexo V. Se seleccionará la frase de riesgo según los criterios siguientes:

R12 Extremadamente inflamable

— Sustancias y preparados líquidos cuyo punto de inflamación sea inferior a 0° C y su punto de ebullición (o en el intervalo de ebullición, la temperatura inicial de ebullición) sea inferior o igual a 35 °C.

— Sustancias y preparados gaseosos que sean inflamables en contacto con el aire a temperatura y presión normales.

2.2.4. Fácilmente inflamable

Las sustancias y preparados se clasificarán como fácilmente inflamables y se les asignará el símbolo «F» y la indicación de peligro «fácilmente inflamable», en función de los resultados de los ensayos a que se refiere el anexo V. Se les asignarán las frases de riesgo según los criterios siguientes:

R11 Fácilmente inflamable

— Sustancias y preparados sólidos susceptibles de inflamarse fácilmente después de un breve contacto con una fuente de ignición y que continúan ardiendo o consumiéndose después de la eliminación de dicha fuente.

— Sustancias y preparados líquidos cuyo punto de inflamación sea inferior a 21 °C, pero que no sean extremadamente inflamables.

R15 Reacciona con el agua liberando gases extremadamente inflamables

— Sustancias y preparados que, en contacto con agua o aire húmedo, desprenden gases extremadamente inflamables en cantidades peligrosas a razón de un l/kg/h.

R17 Se inflama espontáneamente en contacto con el aire

— Sustancias y preparados susceptibles de calentarse y, finalmente, de inflamarse en contacto con el aire a temperatura ambiente sin aporte de energía.

2.2.5. Inflamables

Las sustancias y preparados se clasificarán como inflamables en función de los resultados de los ensayos a que se refiere el anexo V. La frase de riesgo se asignará según los criterios siguientes:

R10 Inflamable

— Sustancias y preparados líquidos cuyo punto de inflamación sea igual o superior a 21 °C, e inferior o igual a 55 °C.

No obstante, en la práctica se ha demostrado que los preparados que tengan un punto de inflamación igual o superior a 21 °C e inferior o igual a 55 °C no tendrán que clasificarse como inflamables si el preparado no puede, en ningún caso, favorecer la combustión y si, además, no existe ningún riesgo para las personas que los manipulen ni para otras personas.

2.2.6. Otras propiedades fisicoquímicas

Se asignarán frases complementarias de riesgo a las sustancias y preparados clasificados de conformidad con los puntos 2.2.1 a 2.2.5 o de conformidad con los puntos 3, 4 y 5 que se citan a continuación, aplicando los criterios siguientes (sobre la base de la experiencia adquirida en la aplicación del anexo I):

R1 Explosivo en estado seco

Sustancias y preparados explosivos comercializados en solución o en forma húmeda como, por ejemplo, la nitrocelulosa con más del 12,6 % de nitrógeno.

R4 Forma compuestos metálicos explosivos muy sensibles

Sustancias y preparados que puedan originar derivados metálicos explosivos sensibles como, por ejemplo, el ácido pícrico y el ácido estroncio.

R5 Peligro de explosión en caso de calentamiento

Sustancias y preparados inestables al calor, no clasificados como explosivos como, por ejemplo, el ácido perclórico > 50 %.

R6 Peligro de explosión, en contacto o sin contacto con el aire

Sustancias y preparados inestables a temperatura ambiente como, por ejemplo, el acetileno.

R7 Puede provocar incendios

Sustancias y preparados reactivos como, por ejemplo, el flúor y el hidrosulfito de sodio.

R14 Reacciona violentamente con el agua

Sustancias y preparados que reaccionan violentamente con el agua como, por ejemplo, el cloruro de acetilo, los metales alcalinos y el tetracloruro de titanio.

R16 Puede explosionar en mezcla con sustancias comburentes

Sustancias y preparados que reaccionan de forma explosiva en presencia de agentes comburentes como, por ejemplo, el fósforo rojo.

R18 Al usarlo, pueden formarse mezclas aire/vapor explosivas/inflamables

Sustancias y preparados no clasificados como inflamables pero que contienen compuestos volátiles inflamables en el aire.

R19 Puede formar peróxidos explosivos

Sustancias y preparados que puedan formar peróxidos explosivos durante su almacenamiento como, por ejemplo, el éter dietílico y el 1,4-dioxano.

R30 Puede inflamarse fácilmente al usarlo

Preparados no clasificados como inflamables pero que pueden convertirse en inflamables por pérdida de componentes volátiles no inflamables.

R44 Riesgo de explosión al calentarlo en ambiente confinado

Se aplica a las sustancias y preparados que no se han clasificado como explosivos según el punto 2.2.1, pero que, no obstante, en la práctica, pueden adquirir propiedades explosivas si se calientan en un recipiente cerrado. Así, por ejemplo, determinadas sustancias que se descompondrían de una forma explosiva si se calentaran en un recipiente de acero no reaccionarían de la misma forma que al calentarlas en recipientes menos rígidos.

Para otras frases indicadoras de riesgo, consúltese el punto 3.2.8.

3. CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS

3.1. **Introducción**

3.1.1. La clasificación se basa tanto en los efectos agudos como a largo plazo que producen sustancias y preparados a consecuencia de una sola exposición o de exposiciones repetidas o prolongadas.

Cuando por estudios epidemiológicos, por estudios de casos con fundamento científico de acuerdo con lo especificado en el presente anexo, o por la experiencia basada en datos estadísticos como, por ejemplo, la evaluación de datos procedentes de los centros de información sobre intoxicación o relativos a las enfermedades profesionales, que los efectos toxicológicos sobre seres humanos difieren de los que parecen indicar los métodos mencionados en el punto 1.6 del presente anexo, la sustancia o el preparado se clasificará en función de sus efectos sobre los seres humanos. No obstante, no es recomendable realizar experimentos con seres humanos y, en general no deberán efectuarse para contrastar resultados que han sido positivos en animales.

La Directiva 86/609/CEE tiene por objeto proteger a los animales utilizados con fines experimentales u otros fines científicos. En el anexo V de la presente Directiva se incluyen métodos de ensayo *in vitro* validados para determinados parámetros que deberán utilizarse cuando corresponda.

3.1.2. La clasificación de las sustancias se realizará conforme a los datos experimentales de que se disponga y aplicando unos criterios que tengan en cuenta la magnitud de tales efectos, detallados a continuación:

a) en caso de toxicidad aguda (efectos letales e irreversibles a consecuencia de una sola exposición), los criterios de los puntos 3.2.1 a 3.2.3;

b) en caso de toxicidad subaguda, subcrónica o crónica, los criterios de los puntos 3.2.2 a 3.2.4;

c) en caso de efectos corrosivos e irritantes, los criterios de los puntos 3.2.5 y 3.2.6;

d) en caso de efectos sensibilizantes, los criterios del punto 3.2.7;

e) en caso de efectos específicos para la salud (carcinogénicos, mutagénicos y tóxicos para la reproducción), los criterios del punto 4.

3.1.3. La clasificación de los preparados en función de los peligros relativos a la salud se efectuará del modo siguiente:

a) si no hay datos experimentales, según el método convencional señalado en el artículo 6 y el anexo II de la Directiva 1999/45/CE. En este caso, la clasificación se basará en los límites de concentración individual extraídos de:

— el anexo I de la presente Directiva, o

— la parte B del anexo II de la Directiva 1999/45/CE, cuando la sustancia o sustancias no figuren en el anexo I de la presente Directiva o cuando figuren sin indicarse los límites de concentración;

b) si, se dispone de datos experimentales, según los criterios descritos en el punto 3.1.2, a excepción de las propiedades carcinogénicas, mutagénicas y tóxicas para la reproducción mencionadas en la letra e) del punto 3.1.2, que deben ser evaluadas conforme a un método convencional que aparezca referido en el artículo 6 y en las partes A.7 a A.9 y B.6 del anexo II de la Directiva 1999/45/CE.

Nota: Nota: sin perjuicio de los requisitos de la Directiva 91/414/CEE y a condición de que estén justificados o especialmente autorizados en virtud del artículo 12 de la Directiva 86/609/CEE, podrán aplicarse los métodos descritos en la letra b) del punto 3.1.3 excepcionalmente cuando la persona responsable de la comercialización del preparado pueda demostrar que resulta imposible establecer de forma adecuada sus propiedades toxicológicas mediante el método descrito en la letra a) del punto 3.1.3 o sobre la base de resultados de ensayos existentes en animales.

Independientemente de cual sea el método elegido para evaluar los riesgos que pueda representar un preparado, deberán tenerse en cuenta los efectos peligrosos para la salud que se recogen en la parte B del anexo II de la Directiva 1999/45/CE.

3.1.4. Cuando la clasificación deba basarse en los resultados obtenidos a partir de experimentos con animales, dichos resultados se considerarán válidos para el hombre en la medida en que los ensayos reflejen de modo adecuado los riesgos para el mismo.

3.1.5. La toxicidad oral aguda de las sustancias y preparados comercializados puede establecerse mediante un método que permita establecer la dosis letal media (DL_{50}), estableciendo la dosis discriminante (método de la dosis fija) o estableciendo el tramo de exposición que se espera resulte letal (método de clasificación de toxicidad aguda).

3.1.5.1. La dosis discriminante es la dosis que produce toxicidad evidente pero sin mortalidad, y debe ser uno de los cuatro niveles de administración especificados en el anexo V (5, 50, 500 o 2 000 mg por kg. de peso corporal).

El concepto de «toxicidad evidente» se utiliza para designar los efectos tóxicos, producidos tras la exposición a la sustancia estudiada, que sean tan graves que la exposición a la dosis fija inmediatamente superior pueda suponer la muerte.

Los resultados del ensayo con una dosis concreta aplicando el método de la dosis fija puedan ser:

— menos del 100 % de supervivencia,

— 100 % de supervivencia, con toxicidad evidente,

— 100 % de supervivencia, sin toxicidad evidente.

En los criterios de los puntos 3.2.1, 3.2.2 y 3.2.3 sólo se recogen los resultados de la prueba final. La dosis de 2 000 mg/kg debe utilizarse principalmente para obtener información sobre los efectos tóxicos de las sustancias que poseen baja toxicidad aguda y que no se clasifican por la toxicidad aguda.

El método de dosis fija exige a veces estudiar dosis mayores o menores, si no se estudia antes el nivel de dosis correspondiente. Véase también el cuadro de evaluación del método B.1 *bis*.

3.1.5.2. El tramo de exposición del que se espera resulte letal se deduce de la observación de la ausencia o presencia de mortalidad relacionada con la sustancia tras aplicar el método de clasificación de toxicidad aguda. En los ensayos iniciales se utilizará una de las dosis iniciales (25, 200 o 2 000 mg per kg de peso corporal).

El método de clasificación de toxicidad aguda exige a veces estudiar dosis mayores o menores, si no se estudia antes el nivel de dosis correspondiente. Véanse también los diagramas de flujo de los procedimientos de ensayo del método B.1 *ter* del anexo V.

3.2. **Criterios de clasificación, elección de los símbolos e indicaciones de peligro y elección de las frases de riesgo**

3.2.1. Muy tóxicos

Las sustancias y preparados se clasificarán como muy tóxicos y se les asignará el símbolo «T +» y la indicación de peligro «muy tóxico» siguiendo los criterios que se especifican a continuación.

Las frases indicadoras de riesgos específicos se asignarán en función de los criterios siguientes:

R28 Muy tóxico por ingestión

Toxicidad aguda:

— DL_{50} por vía oral en rata: ≤ 25 mg/kg,

— menos del 100 % de supervivencia a 5 mg/kg, vía oral, en rata, por el procedimiento de la dosis fija, o

— alta mortalidad con dosis ≤ 25 mg/kg por vía oral en rata mediante el método de clasificación de toxicidad aguda (para interpretar los resultados del ensayo, véanse los diagramas de flujo del anexo 2 del método de ensayo B.1 *ter* del anexo V).

R27 Muy tóxico en contacto con la piel

Toxicidad aguda:

— DL_{50} por penetración cutánea en rata o conejo: < 50 mg/kg.

R26 Muy tóxico por inhalación

Toxicidad aguda:

— CL_{50} por inhalación en rata para aerosoles o partículas: ≤ 0,25 mg/l/4 h,

— CL_{50} por inhalación en rata para gases y vapores: ≤ 0,5 mg/l/4 h.

R39 Peligro de efectos irreversibles muy graves

— Pruebas convincentes de que estos daños irreversibles, distintos de los efectos mencionados en el punto 4, pueden ser provocados por una única exposición por una vía de administración adecuada, generalmente en el intervalo de valores antes citados.

Para indicar la vía de administración/exposición se asignará una de las combinaciones siguientes: R39/26, R39/27, R39/28, R39/26/27, R39/26/28, R39/27/28, R39/26/27/28.

3.2.2. Tóxicos

Las sustancias y preparados se clasificarán como muy tóxicos y se les asignará el símbolo «T» y la indicación de peligro, «tóxico», siguiendo los criterios que se especifican a continuación. Las frases indicadoras de riesgos específicos se asignarán en función de los criterios siguientes:

R25 Tóxico por ingestión

Toxicidad aguda:

— DL_{50} por vía oral en rata: $25 < DL_{50} \leq 200$ mg/kg,

— dosis discriminante por vía oral en rata: 5 mg/kg: 100 % de supervivencia con toxicidad manifiesta, o

— alta mortalidad en el intervalo de valores entre > 25 y ≤ 200 mg/kg por vía oral en rata mediante el método de clasificación de toxicidad aguda (para interpretar los resultados del ensayo, véanse los diagramas de flujo del anexo 2 del método de ensayo B.1 *ter* del anexo V).

R24 Tóxico en contacto con la piel

Toxicidad aguda:

— DL_{50} por penetración cutánea en rata o conejo: $50 < DL_{50} \leq 400$ mg/kg.

R23 Tóxico por inhalación

Toxicidad aguda:

— CL_{50} por inhalación en rata para aerosoles o partículas: $0,25 < CL_{50} \leq 1$ mg/l/4h,

— CL_{50} por inhalación en rata para gases y vapores: $0,5 < CL_{50} \leq 2$ mg/l/4 h.

R39 Peligro de efectos irreversibles muy graves

— Pruebas convincentes de que estos daños irreversibles, distintos de los efectos mencionados en el punto 4, pueden ser provocados por una única exposición por una vía de administración adecuada, generalmente en el intervalo de valores antes citados.

Para indicar la vía de administración/exposición se asignará una de las combinaciones siguientes: R39/23, R39/24, R39/25, R39/23/24, R39/23/25, R39/24/25, R39/23/24/25.

R48 Riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada

— Puede producir lesiones graves (trastornos funcionales o cambios morfológicos con importancia toxicológica) como consecuencia de una exposición repetida o prolongada, por una vía de administración adecuada.

Las sustancias y los preparados se clasificarán por lo menos como «tóxicas» cuando se observen estos efectos en niveles de un orden de magnitud inferior (es decir, diez veces menos) a los establecidos en el punto 3.2.3 para la frase R48.

Para indicar la vía de administración/exposición se asignará una de las combinaciones siguientes: R48/23, R48/24, R48/25, R48/23/24, R48/23/25, R48/24/25, R48/23/24/25.

3.2.3. Nocivos

Las sustancias y preparados se clasificarán como nocivos y se les asignará el símbolo «Xn» y la indicación de peligro «nocivo», siguiendo los criterios que se especifican a continuación. Las frases indicadoras de riesgos específicos se asignarán en función de los criterios siguientes:

R22 Nocivo por ingestión

Toxicidad aguda:

— DL_{50} por vía oral en rata: $200 < DL_{50} \leq 2\,000$ mg/kg,

— dosis discriminante por vía oral en rata, 50 mg/kg: 100 % de supervivencia con toxicidad manifiesta,

— menos del 100 % de supervivencia a 500 mg/kg, vía oral, en rata, por el procedimiento de la dosis fija referida a la tabla de evaluación en el método de ensayo B.1 *bis* del anexo V,

— alta mortalidad en el intervalo de valores entre > 200 y ≤ 2 000 mg/kg por vía oral en rata mediante el método de clasificación de toxicidad aguda (para interpretar los resultados del ensayo, véanse los diagramas de flujo del anexo 2 del método de ensayo B.1 *ter* del anexo V).

R21 Nocivo en contacto con la piel

Toxicidad aguda:

— DL_{50} por penetración cutánea en rata o conejo: $400 < DL_{50} \leq 2\,000$ mg/kg.

R20 Nocivo por inhalación

Toxicidad aguda:

— CL_{50} por inhalación en rata para aerosoles o partículas: $1 < CL_{50} \leq 5$ mg/l/4 h,

— CL_{50} por inhalación en rata para gases y vapores: $2 < LC_{50} \leq 20$ mg/l/4 h.

R65 Nocivo: Si se ingiere puede causar daño pulmonar

Sustancias y preparados líquidos que presenten riesgo de aspiración para las personas debido a su baja viscosidad:

a) en el caso de sustancias y preparados que contengan hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos en una concentración total, igual o superior al 10 % y que tengan:

— un período de flujo inferior a 30 s en un recipiente ISO de 3 mm con arreglo a ISO 2431 (edición de abril de 1996/julio de 1999), relativa a «Pinturas y barnices - Determinación del tiempo de flujo empleando copas de flujo»,

— una viscosidad cinemática medida con un viscosímetro capilar de cristal calibrado con arreglo a ISO 3104/3105 inferior a 7×10^{-6} m^2/s a 40 ° C (ISO 3104, 1994 edición de 1994, relativa a «Productos petrolíferos - Líquidos transparentes y opacos - Determinación de la viscosidad cinemática y cálculo de la viscosidad dinámica» ISO 3105, edición de 1994, relativa a «Viscosímetros capilares de vidrio, de viscosidad cinemática — Especificaciones e instrucciones de uso»), o

— una viscosidad cinemática derivada de las mediciones de la viscosimetría rotativa con arreglo a ISO 3219 inferior a 7×10^{-6} m^2/s a 40 ° C (ISO 3219, 1993 edición de 1993, relativa a«Plásticos —– Polímeros/resinas en estado líquido, en emulsión o en dispersión - Determinación de la viscosidad con el viscosímetro rotacional, con una velocidad de deformación en cizalla definida»);

obsérvese que las sustancias y preparados que cumplen estos criterios no tienen por qué ser clasificados si su tensión superficial media es superior a 33 mN/m at 25 °C según el tensiómetro de Du Nouy o los métodos de ensayo recogidos en la parte A.5 del anexo V.

(b) en el caso de las sustancias y preparados, según la experiencia práctica con personas.

R68 Posibilidad de efectos irreversibles

— Pruebas convincentes de que estos daños irreversibles, distintos de los efectos mencionados en el punto 4, pueden ser provocados por una única exposición por una vía de administración adecuada, generalmente en el intervalo de valores antes citados.

Para indicar la vía de administración/exposición se asignará una de las combinaciones siguientes: R68/20, R68/21, R68/22, R68/20/21, R68/20/22, R68/21/22, R68/20/21/22.

R48 Riesgo de efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada

— Puede producir lesiones graves (trastornos funcionales o cambios morfológicos con importancia toxicológica) como consecuencia de una exposición repetida o prolongada, por una vía de administración adecuada.

Las sustancias y los preparados se clasificarán al menos como «nocivas» cuando estos efectos se observen con dosis del orden de:

— vía oral en rata: rat ≤ 50 mg/kg (peso corporal)/día,

— penetración cutánea en rata o conejo: ≤ 100 mg/kg (peso corporal)/día,

— por inhalación en rata: ≤ 0,25 mg/l, 6 h/dia.

Estos valores orientativos se pueden aplicar directamente cuando se hayan comprobado lesiones graves en el transcurso de un estudio de toxicidad subcrónica (90 días). Con los estudios de toxicidad subaguda (28 días), las cifras deberán aumentarse en un factor de 3 aproximadamente. Si se puede disponer de un estudio de toxicidad crónica (dos años), los resultados se evaluarán caso por caso. Cuando se disponga de estudios de más de un período de tiempo, se tomarán en consideración por lo general los resultados de los estudios de mayor duración.

Para indicar la vía de administración/exposición se asignará una de las combinaciones siguientes: R48/20, R48/21, R48/22, R48/20/21, R48/20/22, R48/21/22, R48/20/21/22.

3.2.3.1. *Comentarios concernientes a las sustancias volátiles*

En el caso de ciertas sustancias con una elevada concentración de vapor saturado, puede haber indicios de efectos preocupantes. Tales sustancias pueden no estar clasificadas según los criterios de efectos para la salud recogidos en esta guía (3.2.3) o no cubiertos por el punto 3.2.8. Sin embargo, si hay indicios adecuados de que tales sustancias pueden representar un riesgo cuando se utilicen y manipulen normalmente, podrá ser necesario clasificarlas en el anexo I, según cada caso concreto.

3.2.4. Comentarios acerca del uso de la frase R48

El uso de esta frase de riesgo se refiere a la gama específica de efectos biológicos que se describen a continuación. Para aplicar la frase R48 es necesario considerar que los efectos graves para la salud incluyen la muerte, trastornos funcionales graves o cambios morfológicos de importancia toxicológica. Es especialmente impor-

tante que los cambios sean irreversibles. No sólo hay que tener en cuenta los cambios específicos profundos que afecten a un solo órgano o sistema, sino también los cambios de menor importancia, pero generalizados, que afecten a diversos órganos, o los cambios profundos en el estado general de salud.

A la hora de evaluar la existencia de estos efectos, deben tenerse en cuenta las directrices siguientes:

1) Pruebas que indiquen que debe aplicarse la frase R48:

   a) muerte provocada por la sustancia;

   b) i) cambios funcionales profundos en el sistema nervioso central o periférico, incluidos vista, oído y olfato, que se evaluarán por medio de exámenes clínicos u otros métodos adecuados (por ejemplo, electrofisiología);

      ii) cambios funcionales profundos en otros sistemas orgánicos (por ejemplo, el pulmón);

   c) cualquier cambio constante en los parámetros de análisis de orina, hematología o bioquímica clínica que indique una disfunción orgánica grave. Tienen especial importancia los trastornos hematológicos si de las pruebas se desprende que pueden reducir la producción medular de células sanguíneas;

   d) daños orgánicos graves apreciados en el examen microscópico de la autopsia:

      i) necrosis profunda o extendida, fibrosis o formación de granulomas en órganos vitales con capacidad regenerativa (por ejemplo, el hígado);

      ii) cambios morfológicos profundos potencialmente reversibles pero que demuestren claramente la existencia de una disfunción orgánica acusada (por ejemplo, degeneración grasa en el hígado, nefrosis tubular aguda del riñón, gastritis ulcerosa), o

      iii) indicios de muerte celular apreciable en órganos vitales sin capacidad regenerativa (por ejemplo, fibrosis del miocardio o degeneración retrógrada de un nervio) o en poblaciones de células primordiales (por ejemplo, aplasia o hipoplasia de la médula ósea).

   Los datos anteriores se obtendrán por lo general a partir de experimentos con animales. Cuando se analicen datos procedentes de la experiencia práctica habrá de prestarse especial atención a los niveles de exposición.

2) Pruebas que indiquen que no debe aplicarse la frase R48

   La R48 está restringida a «efectos graves para la salud en caso de exposición prolongada». No obstante, se pueden observar en seres humanos y animales una serie de efectos asociados a las sustancias que no justifican el uso de la frase R48, pero que tienen importancia cuando se intenta determinar el nivel en que una sustancia química no produce ningún efecto. Entre los ejemplos de cambios demostrados que, por regla general, no justificarían la asignación de la frase R48 a una sustancia —independientemente de su importancia estadística— se pueden mencionar:

   a) apreciación clínica o cambios en el aumento de peso corporal, o en el consumo de alimentos o agua, que puedan tener importancia toxicológica sin dar lugar por ello a «efectos graves»;

   b) ligeros cambios en los parámetros de análisis urinario, hematología o bioquímica clínica que sean dudosos o que presenten una importancia mínima desde el punto de vista toxicológico;

   c) cambios en el peso de los órganos sin que haya pruebas de disfunción orgánica;

   d) respuestas adaptativas (por ejemplo, migración de macrófagos a los pulmones, hipertrofia hepática e inducción enzimática, respuestas hiperplásicas a las sustancias irritantes). A una sustancia que tenga efectos locales en la piel al ser aplicada repetidamente se le atribuirá preferiblemente la frase R38: «irrita la piel», o

   e) en los casos en que se haya demostrado que existe un mecanismo tóxico específico de especie (por ejemplo, por vías metabólicas específicas).

3.2.5. Corrosivos

Las sustancias y preparados se clasificarán como corrosivos y se les asignará el símbolo «C» y la indicación de peligro «corrosivo» siguiendo los criterios que se especifican a continuación.

— se considera que una sustancia o un preparado son corrosivos si, al aplicarlos sobre la piel intacta y sana de un animal, destruyen los tejidos en todo el espesor de la piel de al menos un animal, durante el ensayo de irritación cutánea citado en el anexo V o con un método equivalente,

— la clasificación podrá basarse en los resultados de ensayos *in vitro* validados como el citado en el anexo V (B.40. Corrosión cutánea: ensayo de resistencia eléctrica transcutánea en piel de rata y ensayo con modelo de piel humana),

— una sustancia o preparado también se considerará corrosivo si dicho resultado fuera previsible, por ejemplo, tratándose de reacciones fuertemente alcalinas o ácidas (pH demostrado inferior o igual a 2 o bien superior o igual a 11,5). No obstante, también podrá tomarse en consideración la reserva ácido/alcalina ([1]) cuando la clasificación se base en un pH extremo. Si la reserva ácido/alcalina indica que la sustancia o el preparado no pueden ser corrosivos deberán realizarse más ensayos para confirmar dicho punto, utilizando preferentemente métodos *in vitro* convenientemente validados. La reserva ácido/alcalina no se utilizará únicamente para eximir sustancias o preparados de ser clasificados como corrosivos.

Las frases indicadoras de riesgos específicos se asignarán en función de los criterios siguientes:

R35 Provoca quemaduras graves

— Si, al aplicarlos sobre la piel intacta y sana de un animal, producen lesiones de los tejidos en todo el espesor de la piel después de un tiempo de exposición que no sobrepase los tres minutos, o si dicho resultado fuera previsible.

R34 Provoca quemaduras

— Si, al aplicarlos sobre la piel intacta y sana de un animal, producen lesiones de los tejidos en todo el espesor de la piel después de un tiempo de exposición que no sobrepase las cuatro horas, o si dicho resultado fuera previsible.

— Hidroperóxidos orgánicos, excepto cuando se demuestre lo contrario.

Notas:

Cuando la clasificación se base en los resultados de un ensayo *in vitro* validado, deberá aplicarse R35 o R34 en función de la capacidad del método de ensayo para distinguir entre ambas designaciones.

Cuando la clasificación se base únicamente en un pH extremo, se aplicará R35.

3.2.6. Irritantes

Las sustancias y preparados se clasificarán como irritantes y se les asignará el símbolo «Xi» y la indicación de peligro «irritante», siguiendo los criterios que se especifican a continuación.

3.2.6.1. *Inflamación de la piel*

La frase indicadora de riesgo que sigue se asignará en función de los criterios siguientes:

R38 Irrita la piel

— Sustancias y preparados que producen una inflamación cutánea importante, la cual persiste al menos 24 horas tras un período de exposición que no sobrepase las cuatro horas, cuando se realiza la determinación con el conejo según el método de ensayo de irritación cutánea que figura en el anexo V.

La inflamación cutánea se considerará importante si:

a) el valor medio de los resultados de la formación de eritemas y escaras o bien de edema (valor calculado teniendo en cuenta todos los animales de ensayo) es igual o superior a 2; o bien

b) en caso de que el ensayo del anexo V se hubiera realizado en tres animales, cuando se haya observado en dos o más animales la formación de eritemas y escaras o de edemas equivalente a un valor medio igual o superior a 2 calculado por cada animal individualmente.

En ambos casos, al calcular los respectivos valores medios deberán utilizarse todos los resultados de cada uno de los períodos de lectura (24, 48 y 72 horas) para cada efecto.

La inflamación cutánea también se considerará importante si persiste en un mínimo de dos animales al final del período de observación. También deberán tenerse en cuenta efectos especiales como, por ejemplo, hiperplasia, descamación, decoloración, formación de fisuras o costras o alopecia.

([1]) J. R. Young, M. J. How, A. P. Walker and W. M. H. Worth (1988), «Classification as corrosive or irritant to skin of preparations containing acidic or alkaline substances, without testing on animals», *Toxic. In Vitro* 2(1): pp. 19-26.

Los datos pertinentes pueden también obtenerse de estudios no agudos en animales (véanse los comentarios sobre la frase R48, punto 2.d) Estos datos se consideran significativos si los efectos observados son comparables a los arriba descritos.

— Sustancias y preparados que producen una inflamación cutánea importante por contacto inmediato, prolongado o repetido, comprobada en observaciones prácticas en seres humanos.

— Peróxidos orgánicos, salvo cuando se demuestre lo contrario.

Parestesia:

La parestesia causada en seres humanos por contacto de plaguicidas piretroides con la piel no se considera un efecto irritante que justifique la clasificación como Xi; R38. No obstante, debe aplicarse la frase S24 a las sustancias que produzcan este efecto.

3.2.6.2. *Lesiones oculares*

Las frases indicadoras de riesgos que siguen se asignarán en función de los criterios correspondientes:

R36 Irrita los ojos

— Sustancias y preparados que, al aplicarse al ojo del animal, producen importantes lesiones oculares que aparecen en el plazo de 72 horas tras la exposición y que persisten durante al menos 24 horas.

Una lesión ocular se considerará importante si los valores medios de los resultados del ensayo de irritación ocular citado en el anexo V son alguno de los siguientes:

— opacidad de la córnea: igual o superior a 2 pero inferior a 3,

— lesión del iris: igual o superior a 1 pero no superior a 1,5,

— enrojecimiento de la conjuntiva: igual o superior a 2,5,

— edema de la conjuntiva (quemosis): igual o superior a 2,

o bien, cuando se haya realizado el ensayo del anexo V utilizando tres animales, si las lesiones de dos o más animales son equivalentes a alguno de estos valores, salvo para la lesión del iris, en cuyo caso el valor deberá ser igual o superior a 1 pero inferior a 2, y para el enrojecimiento de la conjuntiva, caso en que el valor deberá ser igual o superior a 2,5.

En ambos casos, al calcular los respectivos valores medios deberán utilizarse todos los resultados de cada uno de los períodos de lectura (24, 48 y 72 horas) para cada efecto.

— Sustancias o preparados que puedan producir lesiones oculares importantes, comprobadas normalmente en la experiencia práctica con seres humanos.

— Peróxidos orgánicos, salvo cuando se demuestre lo contrario.

R41 Riesgo de lesiones oculares graves

— Sustancias y preparados que, al aplicarse al ojo del animal, producen lesiones oculares graves que aparecen en el plazo de 72 horas tras la exposición y que persisten durante al menos 24 horas.

Las lesiones oculares se considerarán graves si la media de los resultados del ensayo de irritación ocular del anexo V tiene alguno de los valores siguientes:

— opacidad de la córnea: igual o superior a 3,

— lesión del iris: superior a 1,5.

También se considerarán graves las lesiones, si el ensayo se realiza con tres animales, cuando dichas lesiones sean equivalentes, en dos animales o más, a alguno de los valores siguientes:

— opacidad de la córnea: igual o superior a 3,

— lesión del iris: igual a 2.

En ambos casos, al calcular los respectivos valores medios deberán utilizarse todos los resultados de cada uno de los períodos de lectura (24, 48 y 72 horas) para cada efecto.

Las lesiones oculares también se considerarán graves si persisten al final del período de observación.

También se considerarán graves las lesiones oculares si la sustancia o preparado produce coloración irreversible de los ojos.

— Sustancias y preparados que producen lesiones oculares graves, comprobadas en la experiencia práctica con seres humanos.

Nota:

Cuando una sustancia o preparado esté clasificada como corrosivo y se le asigne la frase R34 o la frase R35, se considerará implícito el riesgo de lesión ocular grave y no se incluirá R41 en la etiqueta.

3.2.6.3. *Irritación del aparato respiratorio*

La frase indicadora de riesgo que sigue se asignará en función de los criterios siguientes:

R37 Irrita las vías respiratorias

Sustancias y preparados que pueden producir una irritación grave del aparato respiratorio, basándose principalmente en:

— la observación práctica de personas,

— los resultados positivos de ensayos adecuados con animales.

Comentarios acerca del uso de R37

Al interpretar las observaciones prácticas en personas, habrá que tener cuidado en distinguir los efectos que conducen a la clasificación con R48 (véase el punto 3.2.4) de aquellos que llevan a la clasificación con R37. Las situaciones que normalmente llevan a la clasificación con R37 son reversibles y suelen estar limitadas a las vías respiratorias superiores.

Entre los resultados positivos de ensayos adecuados con animales se cuentan los datos de los ensayos generales de toxicidad, incluidos los datos histopatológicos del aparato respiratorio. Para juzgar la irritación de las vías respiratorias, se podrán utilizar también los datos de la medición de la bradipnea experimental.

3.2.7. Sustancias y preparados sensibilizantes

3.2.7.1. *Sensibilización por inhalación*

Las sustancias y preparados se clasificarán como sensibilizantes y recibirán el símbolo «Xn», la indicación de peligro «Nocivo» y la frase de riesgo R42 según los criterios indicados a continuación:

R42 Posibilidad de sensibilización por inhalación

— si hay pruebas de que dichas sustancias o preparados pueden provocar hipersensibilidad respiratoria específica,

— si hay resultados positivos de ensayos adecuados con animales, o bien

— si la sustancia es un isocianato, a no ser que haya pruebas de que ese isocianato concreto no causa hipersensibilidad respiratoria específica.

Comentarios acerca del uso de R42:

Pruebas en las personas

Las pruebas de que una sustancia o preparado puede causar hipersensibilidad respiratoria específica deberán estar basadas normalmente en experiencias con personas. En este caso, la hipersensibilidad se traduce normalmente por asma, pero se considerarán también otras reacciones de hipersensibilidad como la rinitis y la alveolitis. La alteración tendrá el carácter clínico de una reacción alérgica. No obstante, no tendrán que demostrarse los mecanismos inmunológicos.

Al considerar las pruebas de exposición en las personas, para tomar una decisión sobre la clasificación será necesario, además de las pruebas de los casos, tener en cuenta:

— el tamaño de la población expuesta,

— la importancia de la exposición.

Las pruebas a las que se hace referencia anteriormente pueden ser:

— el historial clínico y los datos de los ensayos adecuados de función pulmonar relacionados con la exposición a la sustancia, confirmados por otras pruebas de apoyo que pudieran incluir:

  — una estructura química similar a la de sustancias de las que se sabe causan hipersensibilidad respiratoria,

  — un ensayo inmunológico *in vivo* (por ejemplo: ensayo de pinchazo en la piel)

  — un ensayo inmunológico *in vitro* (por ejemplo: análisis serológico),

  — estudios que indiquen otros mecanismos específicos de acción no inmunológicos, por ejwmplo: irritación repetida de baja intensidad, efectos de mediación farmacológica, o

  — datos de ensayos positivos de estimulación bronquial con la sustancia realizados de acuerdo con directrices aprobadas para la determinación de una reacción de hipersensibilidad específica.

El historial clínico deberá incluir tanto la historia médica como la laboral para determinar la relación entre la exposición a una sustancia o preparado específico y el desarrollo de la hipersensibilidad específica. Entre la información pertinente se incluirán factores agravantes tanto en casa como en el lugar de trabajo, la aparición y la evolución de la enfermedad, los antecedentes familiares y el historial médico del paciente en cuestión. El historial médico incluirá también información sobre toda enfermedad alérgica o respiratoria desde la infancia y si el paciente es fumador o no.

Los resultados de los ensayos de estimulación bronquial positivos serán considerados por sí mismos prueba suficiente para la clasificación. Sin embargo, se sabe que en realidad ya se habrán realizado muchos de los exámenes anteriormente enumerados.

A las sustancias que causan síntomas de asma por irritación únicamente en personas con hiperreactividad bronquial no se les asignará la frase R42.

Estudios en animales

Los datos de los ensayos que son indicativos del potencial de una sustancia o preparado para causar sensibilización por inhalación en las personas incluyen:

— mediciones de IgE (por ejemplo: en ratones), o

— respuesta pulmonar específica en los cobayas.

3.2.7.2. *Sensibilización por contacto cutáneo*

Las sustancias y preparados se clasificarán como sensibilizantes y recibirán el símbolo «Xi», la indicación de peligro «irritante» y la frase de riesgo R43 según los criterios indicados a continuación:

R43 Posibilidad de sensibilización en contacto con la piel

— si la experiencia práctica demuestra que la sustancia o preparado es capaz de inducir sensibilización por contacto con la piel en un número significativo de personas, o

— si hay resultados positivos en ensayos adecuados con animales.

Comentarios acerca del uso de R43

Pruebas con personas

Las siguientes pruebas (experiencias prácticas) son suficientes para clasificar una sustancia o preparado con R43:

— datos positivos de ensayos apropiados con parches, normalmente en más de una clínica dermatológica,

— estudios epidemiológicos que muestren dermatitis alérgicas de contacto causadas por la sustancia o preparado. Las situaciones en las que una gran parte de los expuestos presentan los síntomas característicos deben considerarse con especial cuidado, incluso si el número de casos es pequeño, o

— datos positivos de estudios experimentales con personas (véase el punto 3.1.1).

Para clasificar una sustancia con R43 será suficiente, si hay pruebas que apoyen lo siguiente:

— episodios aislados de dermatitis alérgica de contacto, o

— estudios epidemiológicos en los que no se hayan descartado totalmente con confianza razonable las casualidades, los sesgos o los factores de confusión.

Entre las pruebas de apoyo podrán incluirse:

— datos de ensayos con animales efectuados de acuerdo con directrices existentes, con un resultado que no cumpla los criterios expuestos en la sección dedicada a estudios con animales, pero estén suficientemente cerca del límite como para considerarlos significativos,

— datos de métodos no normalizados, o

— relaciones adecuadas entre estructura y actividad.

Estudios en animales

Se considerarán resultados positivos en los ensayos con animales:

— en el caso del método de ensayo con adyuvante de sensibilización de la piel descrito en el anexo V o en caso de otros métodos de ensayo con adyuvante, se considerará positiva una respuesta en al menos el 30 % de los animales,

— en cualquier otro método de ensayo se considerará positiva una repuesta de al menos el 15 %.

3.2.7.3. *Urticaria inmunológica de contacto*

Algunas sustancias o preparados que cumplen los criterios de R42 pueden causar, además, urticaria inmunológica de contacto. En esos casos, se incluirá en la ficha de datos de seguridad la información sobre la misma mediante las frases S adecuadas, normalmente las S24 y S36/37.

En el caso de las sustancias o preparados que provocan signos de urticaria inmunológica de contacto que no cumplen los criterios de R42, se considerará él clasificarlas con R43.

No hay modelo animal reconocido disponible para determinar las sustancias que causan urticarias inmunológicas de contacto. Por lo tanto, la clasificación se basará normalmente en pruebas con personas que serán similares a las de sensibilización de la piel (R43).

3.2.8. Otras propiedades toxicológicas

Se asignarán otras frases de riesgo a las sustancias y preparados clasificados en virtud de los puntos 2.2.1 a 3.2.7 y/o puntos 4 y 5 de acuerdo con los criterios siguientes (basados en la experiencia adquirida en la aplicación del anexo I).

R29 En contacto con agua libera gases tóxicos

Sustancias y preparados que, en contacto con el agua o con el aire húmedo, liberan gases muy tóxicos/tóxicos en cantidades potencialmente peligrosas; por ejemplo, el fosfuro de aluminio, el pentasulfuro de fósforo.

R31 En contacto con ácidos libera gases tóxicos

Sustancias y preparados que reaccionan con ácidos desprendiendo gases tóxicos en cantidades peligrosas, por ejemplo, el hipoclorito de sodio o los polisulfuros de bario. En cuanto a las sustancias utilizadas por los consumidores en general, sería preferible utilizar la frase S50 [no mezclar con . . . (a especificar por el fabricante)].

R32 En contacto con ácidos libera gases muy tóxicos

Sustancias y preparados que reaccionan con ácidos desprendiendo gases muy tóxicos en cantidades peligrosas; por ejemplo, las sales del ácido cianhídrico o la azida sódica. En cuanto a las sustancias utilizadas por los consumidores en general, sería preferible utilizar la frase S50 [no mezclar con . . . (a especificar por el fabricante)].

R33 Peligro de efectos acumulativos

Para las sustancias y preparados cuya acumulación en el cuerpo humano, aun siendo preocupante, no revista una importancia que justifique el uso de la frase R48.

En relación con los comentarios sobre el uso de esta frase, véanse el punto 4.2.3.3, para las sustancias, y la parte A.3 del anexo V de la Directiva 1999/45/CE, para los preparados.

R64 Puede perjudicar a los niños alimentados con leche materna

Sustancias y preparados absorbidos por mujeres y que pueden interferir con la lactancia o que pueden estar presentes (incluidos sus metabolitos) en la leche materna en cantidades suficientes para afectar a la salud del niño lactante.

En relación con los comentarios sobre el uso de esta frase, véanse el punto 4.2.3.3, para las sustancias, y la parte A.4 del anexo V de la Directiva 1999/45/CE, para los preparados.

R66 La exposición repetida puede provocar sequedad o formación de grietas en la piel.

Sustancias y preparados que pueden producir sequedad, descamación o formación de grietas en la piel, pero no cumplen los criterios de la frase R38 sobre la base de:

— la observación práctica tras manipulación y uso normal, o

— datos de sus efectos previstos sobre la piel.

Véanse asimismo los puntos 1.6 y 1.7.

R67 La inhalación de vapores puede provocar somnolencia y vértigo

Sustancias y preparados volátiles que contengan sustancias que puedan causar síntomas claros de depresión del sistema nervioso central por inhalación y que no estén clasificados ya en función de su toxicidad aguda por inhalación (R20, R23, R26, R68/20, R39/23 o R39/26).

Se podrán aportar los datos siguientes:

a) datos de estudios sobre animales que muestren claros signos de depresión del SNC como, por ejemplo, efectos narcóticos, letargia, falta de coordinación (incluida la pérdida del reflejo de enderezamiento) y ataxia, ya sea:

   — a concentraciones/tiempos de exposición no superiores a 20 mg/l/4h, o

   — con un cociente ≤ 1/10 entre la concentración del efecto a ≤ 4 h y la concentración de vapor saturado (CVS) a 20 ° C.

(b) experiencias prácticas con seres humanos (por ejemplo: narcosis, somnolencia, aturdimiento, pérdida de reflejos, falta de coordinación y vértigo) incluidas en informes bien documentados en condiciones de exposición comparables a las que producen los efectos especificados anteriormente en animales.

Véanse asimismo los puntos 1.6 y 1.7.

Para otras frases de riesgo, véase el punto 2.2.6

4. CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS EFECTOS ESPECÍFICOS SOBRE LA SALUD HUMANA

4.1. **Introducción**

4.1.1. El presente capítulo 4 establece el procedimiento de clasificación de las sustancias que pueden tener los efectos mencionados a continuación. En lo relativo a los preparados, véase el punto 4.2.4.

4.1.2. Si un fabricante, distribuidor o importador dispone de información que aconseje clasificar y etiquetar una sustancia conforme a los criterios enunciados en los puntos 4.2.1, 4.2.2 o 4.2.3, etiquetará provisionalmente dicha sustancia con arreglo a tales criterios, a partir de una evaluación de las pruebas realizada por una persona competente.

4.1.3. El fabricante, distribuidor o importador presentará lo antes posible al Estado miembro donde se comercialice la sustancia un documento que resuma toda la información pertinente. En este contexto, se considerará pertinente toda información, publicada o no, necesaria para clasificar adecuadamente la sustancia en cuestión sobre la base de sus propiedades intrínsecas de acuerdo con las categorías establecidas en el apartado 2 del artículo 2 y según los criterios del presente anexo. El resumen enviado contendrá una bibliografía exhaustiva, incluidos cualesquiera datos pertinentes no publicados.

4.1.4. Furthermore, a manufacturer, distributor or importer who has new data which are relevant to the classification and labelling of a substance in accordance with the criteria given in section 4.2.1, 4.2.2 or 4.2.3, shall submit this dAdemás, si el fabricante, distribuidor o importador dispone de nuevos datos pertinentes para la clasificación o etiquetado de una sustancia, conforme a los criterios establecidos en los puntos 4.2.1, 4.2.2 o 4.2.3, los presentará a uno de los Estados miembros en que se comercialice la sustancia, en el plazo más breve posible.ata as soon as possible to one Member State in which the substance is placed on the market.

4.1.5. Con vistas a alcanzar lo antes posible una clasificación armonizada para la Comunidad, según el procedimiento previsto en el artículo 28 de la presente Directiva, los Estados miembros que dispongan de información, suministrada o no por el fabricante, que justifique la clasificación de una sustancia en una u otra de dichas categorías, deberán remitirla con la mayor brevedad a la Comisión, acompañada de una propuesta de clasificación y etiquetado.

La Comisión enviará a los otros Estados miembros la propuesta de clasificación y etiquetado que haya recibido. Cualquier Estado miembro puede solicitar a la Comisión que le comunique la información que obre en su poder.

Cualquier Estado miembro que, por razones concretas, estime inapropiados la clasificación y el etiquetado sugeridos, en lo que se refiere a los efectos carcinogénicos, mutagénicos o tóxicos para la reproducción, lo pondrá en conocimiento de la Comisión.

4.2. **Criterios de clasificación, indicaciones de peligro, elección de las frases de riesgo**

4.2.1. Sustancias carcinogénicas

En lo referente a la clasificación y al etiquetado, y habida cuenta del estado actual de los conocimientos, dichas sustancias se dividen en tres categorías:

Primera categoría

Sustancias que, se sabe, son carcinogénicas para el hombre. Se dispone de elementos suficientes para establecer la existencia de una relación de causa/efecto entre la exposición del hombre a tales sustancias y la aparición del cáncer.

Segunda categoría

Sustancias que pueden considerarse como carcinogénicas para el hombre. Se dispone de suficientes elementos para suponer que la exposición del hombre a tales sustancias puede producir cáncer. Dicha presunción se fundamenta generalmente en:

— estudios apropiados a largo plazo en animales,

— otro tipo de información pertinente.

Tercera categoría

Sustancias cuyos posibles efectos carcinogénicos en el hombre son preocupantes, pero de las que no se dispone de información suficiente para realizar una evaluación satisfactoria. Hay algunas pruebas procedentes de análisis con animales, pero que resultan insuficientes para incluirlas en la segunda categoría.

4.2.1.1. *Se les asignarán las siguientes frases de riesgos específicos:*

Primera y segunda categoría:

a las sustancias clasificadas como carcinogénicas de la primera y segunda categorías se les asignará el símbolo «T» y la frase de riesgo:

R45 Puede causar cáncer

No obstante, en el caso de sustancias y preparados que presenten riesgo de carcinogénesis sólo al ser inhalados, por ejemplo, en forma de polvo, vapor o humo (otras vías de exposición —por ejemplo, por ingestión o por contacto con la piel— no plantean riesgo de carcinogénesis) se asignará el símbolo «T» y la frase de riesgo específico:

R49 Puede causar cáncer por inhalación

Tercera categoría:

a las sustancias clasificadas como carcinogénicas de la tercera categoría se les asignará el símbolo «Xn» y la frase de riesgo:

R40 Posibles efectos cancerígenos

4.2.1.2. *Observaciones respecto a la clasificación de las sustancias carcinogénicas*

Las sustancias se clasifican dentro de la primera categoría a partir de datos epidemiológicos; la clasificación dentro de la segunda y tercera categorías se basan en experimentos con animales.

Para que la sustancia se clasifique en la segunda categoría «carcinógena», será necesario obtener resultados positivos en dos especies animales, o pruebas positivas contundentes en una especie, junto con pruebas complementarias, tales como datos de genotoxicidad, estudios metabólicos o bioquímicos, inducción de tumores benignos, relación estructural con otras sustancias carcinogénicas conocidas, o datos de estudios epidemiológicos que sugieran una relación.

La tercera categoría comprende dos subcategorías:

a) sustancias sobre las que se ha investigado pero de las que no hay suficientes pruebas sobre la inducción de tumores para incluirlas en la segunda categoría, y no es probable que con más experimentos se pueda obtener la información necesaria para su clasificación;

b) sustancias sobre las que no se ha investigado bastante. Los datos disponibles son inadecuados, pero preocupantes en relación con el hombre. La clasificación es provisional y se requieren más experimentos antes de adoptar una decisión definitiva.

Para distinguir entre la segunda y tercera categorías, se aplicarán los criterios enumerados a continuación. Estos criterios, especialmente cuando están combinados, en la mayoría de los casos darían como resultado la clasificación en la tercera categoría, aun cuando se hayan inducido tumores en los animales:

— efectos carcinogénicos sólo con niveles de dosis muy elevados que excedan la «dosis máxima tolerada». Esta última se caracteriza por la aparición de efectos tóxicos que, si bien no reducen el período de vida, van acompañados de cambios físicos como, por ejemplo, un 10 % de retraso en el aumento de peso,

— aparición de tumores, especialmente en niveles altos de dosis, únicamente en órganos concretos de determinadas especies que son proclives a la formación espontánea de tumores,

— aparición de tumores en sistemas de ensayos muy sensibles, solamente en el lugar donde se ha producido la aplicación (por ejemplo, aplicación intraperitoneal o subcutánea de algunos compuestos localmente activos) cuando la dosis de que se trate no afecte al hombre,

— ausencia de genotoxicidad en pruebas a corto plazo *in vivo* e *in vitro*,

— existencia de un mecanismo de actuación secundario que, por encima de un cierto nivel de dosis, implica un nuevo umbral práctico (por ejemplo, efectos hormonales en órganos o en mecanismos de regulación fisiológica, estimulación crónica de la proliferación celular),

— existencia de mecanismos específicos de especie para la formación de tumores (por ejemplo, a través de vías metabólicas específicas) que no afectan al hombre.

Para establecer la distinción entre la tercera categoría y los criterios de no clasificación, se tendrán en cuenta aquellos que excluyan los posibles efectos en el hombre:

— la sustancia no se clasificará en ninguna de las categorías en caso de que el mecanismo de formación experimental de tumores esté claramente identificado y existan pruebas contundentes de que el proceso no puede extrapolarse al hombre,

— la sustancia podrá no clasificarse en ninguna de las categorías en caso de que los únicos datos disponibles sean tumores hepáticos en ciertas variedades sensibles de ratones, sin que haya otro tipo de evidencia suplementaria,

— se prestará especial atención a los casos en que los únicos datos disponibles sean la aparición de neoplasias en zonas o especies a las que se conoce una gran incidencia de formaciones espontáneas.

4.2.2. Sustancias mutagénicas

4.2.2.1. En lo referente a la clasificación y al etiquetado, y habida cuenta del estado actual de los conocimientos, dichas sustancias se dividen en tres categorías:

Primera categoría

Sustancias que, se sabe, son mutagénicas para el hombre.

Se dispone de elementos suficientes para establecer la existencia de una relación de causa-efecto entre la exposición del hombre a tales sustancias y la aparición de alteraciones genéticas hereditarias.

Segunda categoría

Sustancias que pueden considerarse como mutagénicas para el hombre.

Se dispone de suficientes elementos para suponer que la exposición del hombre a tales sustancias puede producir alteraciones genéticas hereditarias. Dicha presunción se fundamenta generalmente en:

— estudios apropiados en animales,

— otro tipo de información pertinente.

Tercera categoría

Sustancias cuyos posibles efectos mutagénicos en el hombre son preocupantes. Los resultados obtenidos en estudios de mutagénesis apropiados son insuficientes para clasificar dichas sustancias en la segunda categoría.

4.2.2.2. *Se les asignarán las siguientes frases de riesgos específicos:*

Primera y segunda categoría:

a las sustancias clasificadas como mutagénicas de la primera y segunda categorías se les asignará el símbolo «T» y la frase de riesgo:

R46 Puede causar alteraciones genéticas hereditarias

Tercera categoría:

a las sustancias clasificadas como mutagénicas de la tercera categoría se les asignará el símbolo «Xn» y la frase de riesgo:

R68 Posibilidad de efectos irreversibles

4.2.2.3. *Observaciones respecto a la clasificación de las sustancias mutagénicas*

Definición de los términos:

Una mutación es un cambio permanente en la cantidad o la estructura del material genético de un organismo que produce un cambio de las características del fenotipo de dicho organismo. Las alteraciones pueden afectar a un solo gen, a un conjunto de genes o a un cromosoma entero. En un solo gen, los efectos pueden producirse a consecuencia de los efectos sobre las bases simples de ADN (mutaciones puntuales) o de grandes cambios en el gen (incluso pérdidas). Los efectos en cromosomas enteros pueden implicar cambios estructurales o numéricos. Si la mutación se produce en células germinales de organismos con reproducción sexual, puede transmitirse a la descendencia. Un mutagénico es un agente que provoca un aumento de mutaciones.

Cabe señalar que las sustancias se clasifican como mutágenas con referencia específica a las malformaciones genéticas heredadas. No obstante, se considera que, por regla general, los resultados que implican la clasificación de los productos químicos en la tercera categoría («inducción de cambios con incidencia genética en células somáticas») constituyen una advertencia de la posible existencia de carcinogénesis.

La elaboración de métodos de ensayo sobre mutagenicidad es un proceso continuo. En muchos de los nuevos ensayos se emplean protocolos y criterios de evaluación no normalizados. A la hora de evaluar los datos sobre mutagenicidad han de tenerse en cuenta la calidad de los ensayos y el grado de validación del método de ensayo.

Primera categoría

Para clasificar la sustancia en la primera categoría se necesitan pruebas positivas a partir de los estudios epidemiológicos de que se han producido mutaciones en el hombre. Hasta el momento no se conocen ejemplos de

tales sustancias. Es evidente lo extremadamente difícil que resulta obtener datos fiables a partir de los estudios sobre la incidencia de las mutaciones en las poblaciones humanas, o sobre un posible aumento de su frecuencia.

Segunda categoría

Para clasificar la sustancia en la segunda categoría, se requieren resultados positivos que indiquen: a) efectos mutagénicos; b) otro tipo de interacción celular que afecte a la mutagenicidad, obtenidos en células germinales de mamíferos *in vivo*, o c) efectos mutagénicos en células somáticas de mamíferos *in vivo*, junto con la demostración fehaciente de que la sustancia, o un metabolito relevante, alcanza las células germinales.

Con respecto a la clasificación en la segunda categoría, los métodos actuales más adecuados son:

2 a) Estudios de mutagenicidad de células germinales *in vivo*:

— ensayos de mutación local específica,

— ensayos de traslocación hereditaria,

— ensayos de mutación letal dominante.

Estos estudios demuestran realmente si la descendencia ha resultado afectada o si existen malformaciones en el embrión en desarrollo;

2 b) estudios *in vivo* que demuestren la interacción con las células germinales (por lo general, ADN):

— detección de anormalidades cromosómicas —por ejemplo, análisis citogenéticos—, incluida la aneuploidía, causadas por la segregación deficiente de cromosomas,

— ensayos de intercambio de cromátidas hermanas,

— ensayos de síntesis de ADN no programada,

— estudios de unión (covalente) del mutagénico al ADN de las células germinales,

— estudio de otras lesiones del ADN.

Estos estudios aportan pruebas de carácter más o menos indirecto. Los resultados positivos de estos ensayos por lo general se verán confirmados por los resultados positivos de otros ensayos de mutagenicidad de células somáticas *in vivo*, en mamíferos o en el hombre (véase la tercera categoría, con preferencia los métodos expuestos en 3 a)).

2 c) estudios *in vivo* que demuestren los efectos mutagénicos en las células somáticas de los mamíferos (véase 3 (a)), en combinación con métodos toxicocinéticos o de otro tipo que puedan demostrar que el compuesto, o un metabolito relevante, alcanza las células germinales.

En los casos de 2b) y 2c), los resultados positivos de ensayos en los que interviene el huésped o la demostración de efectos inequívocos en los ensayos *in vitro* pueden considerarse pruebas de apoyo.

Tercera categoría

Para clasificar la sustancia en la tercera categoría, se requieren resultados positivos en las células somáticas de mamíferos *in vivo* que indiquen la existencia de: a) efectos mutagénicos, o b) otro tipo de interacción celular con incidencia en la mutagenicidad. Especialmente, el último supuesto se verá confirmado por los resultados positivos de los estudios de mutagenicidad *in vitro*.

Para estudiar los efectos en las células somáticas *in vivo* se consideran apropiados los métodos siguientes:

3 a) estudios de mutagenicidad de células somáticas *in vivo*:

— ensayos de micronúcleos de médula ósea o análisis en la metafase,

— análisis de los linfocitos periféricos en la metafase,

— ensayo de la mancha del pelo en ratón;

3 b) estudios de interacción del ADN de las células somáticas *in vivo*:

— ensayos de intercambio de cromátidas hermanas en células somáticas,

— ensayos de síntesis de ADN no programada en células somáticas,

— estudios de unión (covalente) del mutagénico al ADN de la célula somática,

— estudios de lesiones del ADN en células somáticas (por ejemplo, por elución alcalina).

Por norma general, las sustancias que den resultados positivos solamente en uno o más estudios de mutagenicidad *in vitro* no se clasificarán. No obstante, se recomienda seguir investigando los efectos por medio de estudios *in vivo*. En casos excepcionales —por ejemplo, si un compuesto indica respuestas muy positivas en diversos estudios *in vitro*, pero no se dispone de datos correspondientes *in vivo* y muestra cierto parecido con carcinogénicos o mutagénicos conocidos— se puede plantear su clasificación en la tercera categoría.

4.2.3. Sustancias tóxicas para la reproducción

4.2.3.1. En lo referente a la clasificación y al etiquetado, y habida cuenta del estado actual de los conocimientos, dichas sustancias se dividen en tres categorías:

Primera categoría

Sustancias de las que se sabe que perjudican la fertilidad de los seres humanos

Se dispone de pruebas suficientes para establecer una relación entre la exposición de los seres humanos a la sustancia y los problemas de fertilidad.

Sustancias de las que se sabe producen toxicidad para el desarrollo de seres humanos

Se dispone de pruebas suficientes para establecer una relación entre la exposición de los seres humanos a la sustancia y la aparición posterior de efectos tóxicos para el desarrollo de la descendencia.

Segunda categoría

Sustancias que deben considerarse como perjudiciales para la fertilidad de los seres humanos

Se dispone de elementos suficientes para suponer firmemente que la exposición de los seres humanos a la sustancia puede producir problemas para la fertilidad a partir de:

— pruebas claras de estudios con animales de problemas para la fertilidad en ausencia de efectos tóxicos o bien pruebas de problemas para la fertilidad que se presentan aproximadamente a los mismos niveles de dosis que otros efectos tóxicos pero no pueden considerarse como consecuencia secundaria inespecífica de los otros efectos tóxicos,

— otros datos pertinentes.

Sustancias que deben considerarse como tóxicos para el desarrollo de los seres humanos

Se dispone de elementos suficientes para suponer firmemente que la exposición de seres humanos a la sustancia puede producir toxicidad para el desarrollo, generalmente a partir de:

— resultados claros en estudios con animales adecuados en que se hayan observado efectos en ausencia de signos de toxicidad marcada para la madre, o a los mismos niveles de dosis aproximadamente que otros efectos tóxicos, pero sin que se trate de una consecuencia secundaria inespecífica de los otros efectos tóxicos,

— otros datos pertinentes.

Tercera categoría

Sustancias preocupantes para la fertilidad humana

Esta preocupación se basa generalmente en:

— resultados en estudios con animales adecuados que proporcionan pruebas suficientes para suponer firmemente la presencia de problemas para la fertilidad en ausencia de efectos tóxicos, o bien pruebas de problemas para la fertilidad presentes a, aproximadamente, los mismos niveles de dosis que otros efectos tóxicos, pero sin que se trate de una consecuencia secundaria inespecífica de los otros efectos tóxicos, y sin que las pruebas sean suficientes para clasificar la sustancia en la categoría 2,

— otros datos pertinentes.

Sustancias preocupantes para los seres humanos por sus posibles efectos tóxicos para el desarrollo

Esta preocupación se basa generalmente en:

— resultados de estudios con animales adecuados que proporcionan pruebas suficientes para suponer firmemente la presencia de toxicidad para el desarrollo en ausencia de signos de toxicidad marcada para la madre, o bien a, aproximadamente, los mismos niveles de dosis que otros efectos tóxicos pero sin que trate de una consecuencia secundaria inespecífica de los otros efectos tóxicos, y sin que las pruebas sean suficientes para clasificar la sustancia en la categoría 2,

— otros datos pertinentes.

4.2.3.2. *Se les asignarán las siguientes frases de riesgos específicos:*

Primera categoría

Sustancias que perjudican la fertilidad de los seres humanos:

a las sustancias clasificadas como tóxicas para la reproducción de la primera categoría se les asignará el símbolo «T» y la frase de riesgo:

R60 Puede perjudicar la fertilidad

Sustancias que producen toxicidad para el desarrollo:

a las sustancias clasificadas como tóxicas para la reproducción de la primera categoría se les asignará el símbolo «T» y la frase de riesgo:

R61 Riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto

Segunda categoría

Sustancias que deben considerarse como perjudiciales para la fertilidad de los seres humanos:

a las sustancias clasificadas como tóxicas para la reproducción de la segunda categoría se les asignará el símbolo «T» y la frase de riesgo:

R60 Puede perjudicar la fertilidad

Sustancias que deben considerarse como tóxicos para el desarrollo de los seres humanos:

a las sustancias clasificadas como tóxicas para la reproducción de la segunda categoría se les asignará el símbolo «T» y la frase de riesgo:

R61 Riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto

Tercera categoría

Sustancias preocupantes para la fertilidad humana:

a las sustancias clasificadas como tóxicas para la reproducción de la tercera categoría se les asignará el símbolo «Xn» y la frase de riesgo:

R62 Posible riesgo de perjudicar la fertilidad

Sustancias preocupantes para los seres humanos por sus posibles efectos tóxicos para el desarrollo:

a las sustancias clasificadas como tóxicas para la reproducción de la tercera categoría se les asignará el símbolo «Xn» y la frase de riesgo:

R63 Posible riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto

4.2.3.3. *Observaciones relativas a la clasificación de las sustancias tóxicas para la reproducción*

La toxicidad para la reproducción incluye el deterioro de la función o capacidad reproductora masculina y femenina, así como la inducción de efectos nocivos no hereditarios en la descendencia. Así pues, estos efectos pueden clasificarse en dos grandes grupos: 1) efectos sobre la fertilidad masculina o femenina; 2) toxicidad en el desarrollo.

1. Efectos sobre la fertilidad masculina o femenina, donde se incluyen los efectos negativos sobre la libido, comportamiento sexual, cualquier aspecto de la espermatogénesis u ovogénesis, o sobre la actividad hormonal o la respuesta fisiológica que pueden interferir con la capacidad de fertilizar, el propio proceso de fertilización o el desarrollo del huevo fecundado hasta la fase de implantación, con inclusión de esta última.

2. Toxicidad del desarrollo, en su sentido más amplio para incluir cualquier efecto que interfiera con el desarrollo normal, tanto antes como después del nacimiento. Aquí se incluyen los efectos inducidos o manifestados en época prenatal así como los que se manifiestan tras el nacimiento. Se incluyen efectos embriotóxicos/fetotóxicos como disminución del peso corporal, retraso del crecimiento y del desarrollo, toxicidad para los órganos, muerte, aborto, defectos estructurales (efectos teratogénicos), defectos funcionales, defectos peri-posnatales, y problemas de desarrollo físico o mental tras el nacimiento hasta la fase de desarrollo de la pubertad normal, con inclusión de ésta.

La clasificación de los productos químicos como tóxicos para la reproducción debe aplicarse a los productos químicos que tengan la propiedad intrínseca o específica de producir tales efectos tóxicos. Los productos químicos no deberán clasificarse como tóxicos para la reproducción cuando dichos efectos sean producidos exclusivamente como consecuencia secundaria inespecífica de otros efectos tóxicos. Los productos químicos más preocupantes en relación con los tóxicos para la reproducción son aquellos que a niveles de exposición no producen otros signos de toxicidad.

La inclusión de un compuesto en la categoría 1 por sus efectos sobre la fertilidad y/o su toxicidad para el desarrollo se basa en datos epidemiológicos. La asignación a la categoría 2 o 3 se basa principalmente en datos obtenidos con animales. Los datos procedentes de estudios *in vitro* o con huevos de aves se consideran como «pruebas complementarias» y sólo excepcionalmente podrían llevar a una clasificación en ausencia de datos *in vivo*.

De forma similar a la mayoría de los demás tipos de efectos tóxicos, se supone que las sustancias tóxicas para la reproducción presentan un umbral por debajo del cual no se observan efectos negativos. Incluso aunque se hayan demostrado efectos claros en estudios con animales, la importancia para los seres humanos puede ser dudosa en función de las dosis administradas: por ejemplo, cuando se demuestran efectos sólo a dosis elevadas, o cuando existen marcadas diferencias toxicocinéticas, o cuando la vía de administración es inadecuada. Por estas o parecidas razones, puede justificarse la clasificación del producto en la categoría 3 o incluso su no clasificación.

El anexo V de la Directiva especifica un ensayo límite en el caso de sustancias de baja toxicidad. Si con una dosis de, al menos 1 000 mg/kg por vía oral no se observan efectos tóxicos para la reproducción, puede considerarse que no es necesario hacer estudios a otras dosis. Si se dispone de datos procedentes de estudios realizados con dosis superiores a la citada dosis límite, estos datos deberán evaluarse junto con otros datos pertinentes. En condiciones normales, se considera que los efectos observados sólo a dosis superiores a la dosis límite no implican necesariamente la clasificación del producto como tóxico para la reproducción.

EFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD

Para la clasificación de una sustancia en la categoría 2 por perjudicar la fertilidad, deberá disponerse en principio de elementos claros en una especie animal, con datos complementarios sobre el mecanismo o el lugar de acción, o de la relación química con otros agentes conocidos antifertilizantes u otros datos procedentes de seres humanos que lleven a la conclusión de que tales efectos aparecerían probablemente en los seres humanos. Cuando sólo se disponga de estudios realizados en una especie sin más datos complementarios pertinentes, podrá ser adecuada la clasificación en la categoría 3.

Puesto que el perjuicio de la fertilidad puede producirse como fenómeno secundario inespecífico por toxicidad generalizada grave o en presencia de inanición grave, la clasificación en la categoría 2 sólo deberá hacerse si existen pruebas de algún grado de especificidad de la toxicidad para el sistema reproductor. Si se ha demostrado que el deterioro de la fertilidad en estudios con animales se debe a incapacidad para el acoplamiento, para clasificar el producto en la categoría 2 será necesario en principio disponer de datos sobre el mecanismo de acción para interpretar si sería probable que se presentara en seres humanos algún efecto negativo, como una alteración del tipo de liberación hormonal.

TOXICIDAD EN EL DESARROLLO

Para la clasificación en la categoría 2 deberá disponerse de pruebas claras que demuestren la presencia de efectos negativos en estudios bien realizados con una o más especies. Puesto que los efectos negativos durante el embarazo o tras el nacimiento pueden ser consecuencia secundaria de la toxicidad materna, disminución de la ingesta de comida o de agua, tensiones de la madre, falta de cuidados maternos, deficiencias específicas de la dieta, deficientes condiciones de vida de los animales, infecciones intercurrentes, etc., es importante que los efectos observados aparezcan en estudios bien realizados y a dosis que no estén asociadas con toxicidad marcada para la madre. La vía de exposición también es importante. En particular, la inyección de producto irritante por vía intraperitoneal puede producir lesiones locales en el útero y su contenido; los resultados de estos estudios deberán interpretarse con prudencia y, en principio, no serán suficientes por sí mismos para provocar la clasificación del producto.

La clasificación en la categoría 3 se basa en criterios similares a los aplicables a la categoría 2 pero puede utilizarse cuando el diseño experimental presenta deficiencias que hacen que las conclusiones sean menos convincentes, o cuando no pueda excluirse la posibilidad de que los efectos puedan deberse a fenómenos inespecíficos, como la toxicidad generalizada.

En general, la clasificación en la categoría 3 o la ausencia de clasificación se permitirá en casos específicos cuando los únicos efectos registrados sean pequeños cambios en la incidencia de defectos espontáneos, pequeños cambios en las proporciones de variantes comunes como los que se observan en exámenes esqueléticos o pequeñas diferencias en las evaluaciones del desarrollo posnatal.

Efectos durante la lactancia

Las sustancias clasificadas como tóxicas para la reproducción y que también son preocupantes por sus efectos sobre la lactancia deberán etiquetarse además con R64 (véanse los criterios en el punto 3.2.8).

En relación con la clasificación, los efectos tóxicos sobre la descendencia que procedan exclusivamente de la exposición a través de la leche materna, o los efectos tóxicos derivados de la exposición directa de los niños no se considerarán «tóxicos para la reproducción», salvo que tales efectos produzcan un deterioro en el desarrollo de la descendencia.

Las sustancias no clasificadas como tóxicas para la reproducción pero que sean preocupantes por su toxicidad cuando pasan al niño durante el período de lactancia deberán etiquetarse con R64 (véanse los criterios en el punto 3.2.8). Esta frase R también puede ser adecuada para sustancias que afecten a la cantidad o calidad de la leche.

R64 se asignará en principio teniendo en cuenta:

a) estudios toxicocinéticos que indiquen la probabilidad de que la sustancia esté presente en niveles potencialmente tóxicos en la leche materna, y/o

b) resultados de estudios con una o dos generaciones de animales que indiquen la presencia de efectos negativos sobre la descendencia debido al paso del producto a la leche, y/o

c) datos obtenidos con seres humanos que indiquen un riesgo para los niños durante el período de lactancia.

Las sustancias que se acumulen en el organismo y que puedan pasar posteriormente a la leche durante la lactancia podrán etiquetarse con R33 y R64.

4.2.4. Procedimiento para clasificar los preparados con respecto a los efectos específicos sobre la salud

Si el preparado contiene una o más sustancias clasificadas con respecto a los criterios aquí establecidos, se clasificará conforme a los criterios a que se refieren las partes A.7. a A.9 del anexo II y la parte B.6. de la Directiva 1999/45/CE (los límites de concentración figuran en el anexo I de la presente Directiva o en la parte B.6. del anexo II de la Directiva 1999/45/CE, cuando las sustancias de que se trate no estén incluidas en el anexo I o figuren sin indicar los límites de concentración).

5. CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS EFECTOS SOBRE EL MEDIO AMBIENTE

5.1. **Introducción**

La clasificación de las sustancias y preparados peligrosos para el medio ambiente tiene como objetivo principal alertar al usuario sobre los riesgos que tales sustancias y preparados representan para los ecosistemas. Los criterios que se ofrecen a continuación se refieren principalmente a los ecosistemas acuáticos, aunque, hay que reconocer que determinadas sustancias y preparados pueden afectar —simultánea o alternativamente— a otros ecosistemas, cuyos componentes varían desde la microflora y microfauna del suelo hasta los primates.

Los criterios expuestos a continuación son una consecuencia directa de los métodos de ensayo establecidos en el anexo V, siempre y cuando estén mencionados en éste. Los métodos de ensayo necesarios para los «datos básicos» a que se refiere el anexo VII son limitados, y la información obtenida a partir de ellos puede resultar insuficiente para efectuar una clasificación adecuada. La clasificación puede requerir datos adicionales derivados del nivel 1 (anexo VIII) o de otros estudios equivalentes. Además, las sustancias ya clasificadas pueden verse sometidas a una revisión en función de que se disponga de nuevos datos.

A efectos de clasificación y etiquetado, y habida cuenta del estado actual de los conocimientos, las sustancias y preparados se dividen en dos grupos, según sus efectos agudos y/o a largo plazo sobre los sistemas acuáticos o no acuáticos.

5.1.1. La clasificación de las sustancias suele basarse en datos experimentales sobre toxicidad acuática aguda, degradación y el logaritmo del coeficiente de reparto (o FBC, si se dispone de él).

5.1.2. En general, los preparados se clasifican aplicando un método convencional establecido en el artículo 7 y en las partes A y B del anexo III de la Directiva 1999/45/CE. En este caso, la clasificación se basará en los límites de concentración individual extraídos de:

— el anexo I de la presente Directiva,

— o la parte B del anexo III de la Directiva 1999/45/CE cuando la sustancia o sustancias no figuren en el anexo I de la presente Directiva o cuando figuren sin indicar los límites de concentración.

5.1.3. Los preparados se clasifican generalmente aplicando un método convencional. No obstante, en el caso de la toxicidad acuática aguda, puede haber casos para los que resulte apropiado realizar experimentos con el preparado. El resultado de dichos experimentos con el preparado puede modificar solamente la clasificación respecto a la toxicidad aguda acuática que se habría obtenido aplicando un método convencional. Si los experimentos fuesen elegidos por la persona responsable de la comercialización, deberá garantizarse el cumplimiento de los criterios de calidad de los métodos de ensayo de la parte C del anexo V de la presente Directiva. Por otra parte, los experimentos deberán realizarse en los tres grupos de especies de acuerdo con los criterios del presente anexo (algas, daphnia y peces), a menos que el preparado se haya clasificado con el riesgo más elevado en función de la toxicidad acuática aguda tras los experimentos con una de las especies o que se disponga de resultados de experimentos antes de la entrada en vigor de la Directiva 1999/45/CE.

5.2. **Criterios de clasificación, indicaciones de peligro, elección de las frases de riesgo**

Los criterios de clasificación de las sustancias del punto 5.2.1 sólo son aplicables a los preparados en los casos en que se han ensayado de acuerdo con el punto 5.1.3.

5.2.1. Medio acuático

5.2.1.1. Las sustancias se clasificarán como peligrosas para el medio ambiente y se les asignarán el símbolo «N» y la correspondiente indicación de peligro, así como las frases de riesgo en función de los criterios siguientes:

R50 Muy tóxico para los organismos acuáticos

y

R53 Puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático

Toxicidad aguda:		96 h CL_{50} (para peces)	≤ 1 mg/l
	o	48 h EC_{50} (para Daphnia)	≤ 1 mg/l
	o	72 h CI_{50} (para algas)	≤ 1 mg/l

y:

— la sustancia no es fácilmente degradable, o

— el logaritmo del coeficiente de reparto octanol/agua ≥ 3,0 (a menos que el FBC determinado experimentalmente sea ≤ 100).

R50 Muy tóxico para los organismos acuáticos

Toxicidad aguda:		96 h CL_{50} (para peces)	≤ 1 mg/l
	o	48 h EC_{50} (para Daphnia)	≤ 1 mg/l
	o	72 h CI_{50} (para algas)	≤ 1 mg/l

R51 Tóxico para los organismos acuáticos

R53 Puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático

Toxicidad aguda:		96 h CL_{50} (para peces)	1 mg/l < CL_{50} ≤ 10 mg/l
	o	48 h EC_{50} (para Daphnia)	1 mg/l < EC_{50} ≤ 10 mg/l
	o	72 h IC_{50} (para algas)	1 mg/l < CI_{50} ≤ 10 mg/l

y:

— la sustancia no es fácilmente degradable, o

— el logaritmo del coeficiente de reparto ≥ 3,0 (a menos que el FBC determinado experimentalmente ≤ 100).

5.2.1.2. Las sustancias se clasificarán como peligrosas para el medio ambiente de acuerdo con los criterios establecidos a continuación. Las frases indicadoras de riesgos específicos también se asignarán en función de los criterios siguientes

R52 Nocivo para los organismos acuáticos

y

R53 Puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático

Toxicidad aguda:		96 h CL_{50} (para peces)	10 mg/l < CL_{50} ≤ 100 mg/l
	o	48 h EC_{50} (para Daphnia)	10 mg/l < EC_{50} ≤ 100 mg/l
	o	72 h IC_{50} (para algas)	10 mg/l < CI_{50} ≤ 100 mg/l

y:

la sustancia no es fácilmente degradable.

Este criterio se aplicará si no hay pruebas científicas adicionales de degradación y/o toxicidad suficientes para garantizar adecuadamente que ni la sustancia ni el producto de su degradación constituirán un peligro retardado o a largo plazo para el medio ambiente acuático. Estas pruebas científicas adicionales se basarán por regla general en los estudios que se requieren en el nivel 1 (anexo VIII) o equivalentes, e incluirán:

i) potencial demostrado de rápida degradación en el medio acuático,

ii) ausencia de efectos de toxicidad crónica en una concentración de 1,0 mg/l, por ejemplo, una concentración sin efectos observables superior a 1,0 mg/l, determinada en un estudio prolongado de toxicidad con peces o Dafnia.

R52 Nocivo para los organismos acuáticos

Sustancias que no cumplan los criterios indicados en este capítulo pero que, sin embargo, pueden presentar un peligro para la estructura o el funcionamiento de los ecosistemas acuáticos, según las pruebas de que se disponga sobre su toxicidad.

R53 Puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático

Sustancias que no cumplan los criterios indicados en este capítulo pero que puedan presentar un peligro, retardado o a largo plazo, para la estructura o funcionamiento de los ecosistemas acuáticos, según las pruebas de que se disponga sobre su persistencia, potencial de acumulación y sobre su destino y comportamiento —previstos u observados— en el medio ambiente.

For example, poorly water-soluble substances, i.e. substances with a solubility of less than 1 mg/l will be covered by this criterion if:

a) no sean fácilmente degradables, y

b) el logaritmo del coeficiente de reparto ≥ 3,0 (a menos que el FBC determinado experimentalmente ≤ 100).

Este criterio se aplicará a las sustancias si no hay pruebas científicas adicionales de degradación y/o toxicidad suficientes para garantizar adecuadamente que ni la sustancia ni el producto de su degradación constituirán un peligro retardado o a largo plazo para el medio ambiente acuático.

Estas pruebas científicas adicionales se basarán por regla general en los estudios que se requieren en el nivel 1 (anexo VIII) o equivalentes, e incluirán:

i) potencial demostrado de rápida degradación en el medio acuático,

ii) ausencia de efectos de toxicidad crónica en el límite de solubilidad, por ejemplo, una concentración sin efectos observables superior al límite de solubilidad determinado en un estudio prolongado de toxicidad con peces o Dafnia.

5.2.1.3. *Observaciones sobre la determinación de la Cl_{50} para algas y la degradabilidad*

— En caso de que se pueda demostrar que con las sustancias de intensa coloración el crecimiento de algas solamente resulta inhibido a consecuencia de la reducción de la intensidad lumínica, no se deberá utilizar el valor de Cl_{50} 72 h (para algas) como base de la clasificación.

— Se considerará que las sustancias son fácilmente degradables si se cumplen los criterios siguientes:

a) si se alcanzan los siguientes niveles de degradación en los estudios de biodegradación de 28 días:

— en ensayos basados en carbono orgánico disuelto: 70 %,

— en ensayos basados en reducción de oxígeno o en producción de dióxido de carbono: 60 % de los niveles máximos teóricos.

Estos niveles de biodegradación deben alcanzarse en un plazo de diez días a partir del comienzo de la degradación, que se determina en el momento en que se ha degradado el 10 % de la sustancia; o.

b) si, en aquellos casos en que sólo se dispone de datos sobre la DQO y DBO5, el cociente DBO5/DQO es igual o superior a 0,5, o

c) si se dispone de otras pruebas científicas convincentes que demuestren que la sustancia se puede degradar (biótica y/o abióticamente) en el medio acuático hasta un nivel de > 70/ % en un período de 28 días.

5.2.2. Medio ambiente no acuático

5.2.2.1. Las sustancias y preparados se clasificarán como peligrosas para el medio ambiente y se les asignarán el símbolo «N» y la correspondiente indicación de peligro, así como las frases de riesgo en función de los criterios siguientes:

R54 Tóxico para la flora

R55 Tóxico para la fauna

R56 Tóxico para los organismos del suelo

R57 Tóxico para las abejas

R58 Puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente

Sustancias y preparados que, según las pruebas sobre su toxicidad, persistencia, potencial de acumulación y su destino y comportamiento en el medio ambiente —previstos u observados— puedan suponer un peligro, inmediato, retardado o a largo plazo para la estructura y/o funcionamiento de otros ecosistemas naturales aparte de los expuestos en el punto 5.2.1. Se elaborarán posteriormente criterios detallados.

5.2.2.2. Las sustancias y preparados se clasificarán como peligrosas para el medio ambiente y se les asignarán el símbolo «N» y la correspondiente indicación de peligro, así como las frases de riesgo en función de los criterios siguientes:

R59 Peligroso para la capa de ozono

Sustancias que, según las pruebas sobre sus propiedades y su destino y comportamiento en el medio ambiente (previstos u observados), pueden suponer un peligro para la estructura y/o funcionamiento de la capa de ozono estratosférico. Aquí se incluyen las sustancias citadas en el anexo I del Reglamento (CE) nº 2037/2000 del Consejo, relativo a las sustancias que agotan la capa de ozonor (DO L 244 de 29.9.2000, p. 1) y sus modificaciones posteriores.

Los preparados se clasificarán aplicando un método convencional establecido en el artículo 7 y en las partes A y B del anexo III de la Directiva 1999/45/CE.

6. ELECCIÓN DE LAS FRASES DE CONSEJOS DE PRUDENCIA

6.1. **Introducción**

Las frases de prudencia (frases S) se asignarán a las sustancias y preparados peligrosos de acuerdo con los criterios generales siguientes. Además, en el anexo V de la Directiva 1999/45/CE se incluye una lista de precauciones obligatorias para ciertos preparados.

Siempre que el fabricante es mencionado en el capítulo 6, se refiere a la persona responsable de comercializar la sustancia o preparado.

6.2. **Frases de prudencia para sustancias y preparados**

S1 *Consérvese bajo llave*

— Aplicación

— Sustancias y preparados muy tóxicos, tóxicos y corrosivos.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para las sustancias y preparados antes citados que se vendan a los consumidores en general.

S2 *Manténgase fuera del alcance de los niños*

— Aplicación

— Todas las sustancias y preparados peligrosos.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para todas las sustancias y preparados peligrosos que se vendan a los consumidores en general, a excepción de aquellos solamente clasificados como peligrosos para el medio ambiente.

S3 *Consérvese en lugar fresco*

— Aplicación

— Peróxidos orgánicos.

— Otras sustancias y preparados peligrosos cuyo punto de ebullición sea inferior o igual a 40 °C.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para los peróxidos orgánicos, salvo si se utiliza la frase S47.

— Recomendada para las otras sustancias o preparados peligrosos cuyo punto de ebullición sea inferior o igual a 40 °C.

S4 *Manténgase lejos de locales habitados*

— Aplicación

— Sustancias y preparados muy tóxicos y tóxicos.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a las sustancias y preparados muy tóxicos y tóxicos, cuando sea conveniente reforzar la frase S13; por ejemplo, cuando haya riesgo de inhalación y dichas sustancias o preparados deban almacenarse lejos de locales habitados. La advertencia no tiene la finalidad de impedir una utilización apropiada de tales sustancias o preparados en locales habitados.

S5 *Consérvese en … (líquido apropiado a especificar por el fabricante)*

— Aplicación

— Sustancias y preparados sólidos inflamables de forma espontánea.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a casos especiales, por ejemplo, el sodio, el potasio o el fósforo blanco.

S6 *Consérvese en … (gas inerte apropiado a especificar por el fabricante)*

— Aplicación

— Sustancias y preparados peligrosos que deban conservarse en atmósfera inerte.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a casos especiales, por ejemplo, determinados compuestos organometálicos.

S7 *Manténgase el recipiente bien cerrado*

— Aplicación

— Peróxidos orgánicos.

— Sustancias y preparados que puedan desprender gases muy tóxicos, tóxicos, nocivos o extremadamente inflamables.

— Sustancias y preparados que en contacto con la humedad desprendan gases extremadamente inflamables.

— Sólidos fácilmente inflamables.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para los peróxidos orgánicos.

— Recomendada para los demás casos arriba citados.

S8 *Manténgase el recipiente en lugar seco*

— Aplicación

— Sustancias y preparados que puedan reaccionar violentamente con el agua.

— Sustancias y preparados que, en contacto con el agua, liberan gases extremadamente inflamables.

— Sustancias y preparados que, en contacto con el agua, liberan gases muy tóxicos o tóxicos.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a los casos arriba citados, cuando sea necesario reforzar las advertencias de las frases R14, R15 en particular, y R29.

S9 *Consérvese el recipiente en lugar bien ventilado*

— Aplicación

— Sustancias y preparados volátiles que puedan desprender vapores muy tóxicos, tóxicos o nocivos.

— Líquidos extremadamente inflamable o fácilmente inflamables y gases extremadamente inflamables.

— Criterios de utilización

— Recomendada para las sustancias y preparados volátiles que pueden desprender vapores muy tóxicos, tóxicos o nocivos.

— Recomendada para líquidos extremadamente inflamables o fácilmente inflamables o gases extremadamente inflamables.

S12 *No cerrar el recipiente herméticamente*

— Aplicación

— Sustancias y preparados que puedan hacer estallar su recipiente por desprendimiento de gases o de vapores.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a los casos especiales arriba citados.

S13 *Manténgase lejos de alimentos, bebidas y piensos*

— Aplicación

— Sustancias y preparados muy tóxicos, tóxicos y nocivos.

— Criterios de utilización

— Recomendada cuando dichas sustancias o preparados puedan ser utilizados por el público en general.

S14 *Consérvese lejos de … (materiales incompatibles a especificar por el fabricante)*

— Aplicación

— Peróxidos orgánicos.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para los peróxidos orgánicos y limitada, normalmente, a los mismos. No obstante puede ser útil en ciertos casos excepcionales, cuando la incompatibilidad pudiera provocar un riesgo específico.

S15 *Conservar alejado del calor*

— Aplicación

— Sustancias y preparados que puedan descomponerse o reaccionar espontáneamente bajo el efecto del calor.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a casos especiales como, por ejemplo, los monómeros; no obstante, dicha fase no será obligatoria si ya se les han asignado las frases R2, R3 y/o R5.

S16 *Conservar alejado de toda llama o fuente de chispas — No fumar*

— Aplicación

— Líquidos extremadamente inflamable o fácilmente inflamables y gases extremadamente inflamables.

— Criterios de utilización

— Recomendada para las sustancias y preparados arriba mencionados, salvo si ya se les han asignado las frases R2, R3 y/o R5.

S17 *Manténgase lejos de materias combustibles*

— Aplicación

— Sustancias y preparados que puedan formar mezclas explosivas o espontáneamente inflamables con materias combustibles.

— Criterios de utilización

— Utilizar en casos especiales (por ejemplo, para reforzar la frase R8 y R9).

S18 *Manipúlese y ábrase el recipiente con prudencia*

— Aplicación

— Sustancias y preparados que puedan producir una sobrepresión en el recipiente.

— Sustancias y preparados que puedan ocasionar la formación de peróxidos explosivos.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a los casos arriba citados cuando haya un riesgo de lesiones oculares y/o cuando dichas sustancias y preparados puedan ser utilizados por el público en general.

S20 *No comer ni beber durante su utilización*

— Aplicación

— Sustancias y preparados muy tóxicos, tóxicos y corrosivos.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a casos especiales (por ejemplo, arsénico y compuestos de arsénico, fluoroacetatos) en particular cuando dichos productos puedan ser utilizados por el público en general.

S21 *No fumar durante su utilización*

— Aplicación

— Sustancias y preparados cuya combustión produzca compuestos tóxicos.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a casos especiales, por ejemplo, compuestos halogenados.

S22 *No respirar el polvo*

— Aplicación

— Todas las sustancias y preparados sólidos peligrosos para la salud.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para las sustancias y preparados antes citados a los que se asigne R42.

— Recomendada para las sustancias y preparados antes mencionados que se suministran en forma de polvo inhalable y de los que no se conocen los riesgos para la salud que pueda provocar su inhalación.

S23 *No respirar los gases/humos/vapores/aerosoles (denominación(es) adecuada(s) a especificar por el fabricante)*

— Aplicación

— Todas las sustancias y preparados peligrosos, líquidos o gaseosos peligrosos para la salud.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para las sustancias y preparados antes citados a los que se asigne R42.

— *Obligatoria* para las sustancias y preparados destinados a utilizarse en forma de aerosoles. Se les deberá asignar además la frase S38 o la S51.

— Recomendada cuando sea necesario llamar la atención del usuario sobre los riesgos por inhalación no mencionados en las frases de riesgo asignadas a dichas sustancias o preparados.

S24 *Evítese el contacto con la piel*

— Aplicación

— Todas las sustancias y preparados peligrosos para la salud.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para las sustancias y preparados a los que se haya asignado R43, salvo que también se les haya asignado S36.

— Recomendada cuando sea necesario llamar la atención del usuario sobre los riesgos por contacto con la piel no mencionados en las frases de riesgo (p. ej., parestesia) asignadas a dichas sustancias. No obstante, esta frase podrá utilizarse para reforzar tales frases de riesgo.

S25 *Evítese el contacto con los ojos*

— Aplicación

— Todas las sustancias y preparados peligrosos para la salud.

— Criterios de utilización

— Recomendada cuando sea necesario llamar la atención del usuario sobre los riesgos del contacto con los ojos no mencionados en las frases de riesgo asignadas a dichas sustancias. No obstante, esta frase podrá utilizarse para reforzar tales frases de riesgo.

— Recomendada para las sustancias a las que les hayan sido asignadas las frases R34, R35, R36 o R41 que puedan ser utilizados por el público en general.

S26 *En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase a un médico*

— Aplicación

— Sustancias y preparados corrosivos o irritantes.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para las sustancias y preparados corrosivos, así como para las sustancias y preparados que deban llevar la frase R41.

— Recomendada para las sustancias y preparados irritantes que deban llevar la frase R36.

S27 *Quítese inmediatamente la ropa manchada o salpicada*

— Aplicación

— Sustancias y preparados muy tóxicos, tóxicos y corrosivos.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para las sustancias y preparados muy tóxicos a los que se haya asignado R27 y que puedan ser utilizados por el público en general.

— Recomendada para las sustancias y preparados muy tóxicos a los que se haya asignado R27 y que se utilicen en la industria. Sin embargo, esta frase de prudencia no se deberá utilizar cuando se haya asignado S36.

— Recomendada para sustancias y preparados tóxicos a los que se haya asignado R24 y para sustancias y preparados corrosivos que puedan ser utilizados por el público en general.

S28 *En caso de contacto con la piel, lávese inmediata y abundantemente con . . . (productos a especificar por el fabricante).*

— Aplicación

— Sustancias y preparados muy tóxicos, tóxicos y corrosivos.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para sustancias y preparados muy tóxicos.

— Recomendada para las otras sustancias y preparados antes citados, especialmente cuando el agua no es el líquido más apropiado para el lavado.

— Recomendada para sustancias y preparados corrosivos que puedan ser utilizados por el público en general.

S29 *No tirar los residuos por el desagüe*

— Aplicación

— Líquidos extremada o fácilmente inflamables inmiscibles con el agua.

— Sustancias y preparados muy tóxicos y tóxicos.

— Sustancias y preparados peligrosos para el medio ambiente.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para las sustancias y los preparados peligrosos para el medio ambiente a los que se haya asignado el símbolo «N» y que puedan ser utilizados por el público en general, a menos que estén destinados a este uso.

— Recomendada para las otras sustancias y preparados antes citados que puedan ser utilizados por el público en general, a menos que estén destinados a este uso.

S30 *No echar jamás agua a este producto*

— Aplicación

— Sustancias y preparados que reaccionan violentamente con el agua.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a casos especiales como, por ejemplo, el ácido sulfúrico. También podrá utilizarse para aclarar una información, para reforzar R14 o, incluso, como alternativa a R14.

S33 *Evítese la acumulación de cargas electroestáticas*

— Aplicación

— Sustancias y preparados extremada o fácilmente inflamables.

— Criterios de utilización

— Recomendada para las sustancias y preparados utilizados en la industria que no absorben la humedad. No se utiliza prácticamente nunca para las sustancias y preparados comercializados para su uso por el público en general.

S35 *Elimínense los residuos del producto y sus recipientes con todas las precauciones posibles*

— Aplicación

— Todas las sustancias y preparados peligrosos.

— Criterios de utilización

— Recomendada para las sustancias y preparados cuya eliminación adecuada exija instrucciones especiales.

S36 *Úsese indumentaria protectora adecuada*

— Aplicación

— Peróxidos orgánicos.

— Sustancias y preparados muy tóxicos, tóxicos o nocivos.

— Sustancias y preparados corrosivos.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para sustancias y preparados muy tóxicos y corrosivos.

— *Obligatoria* para sustancias y preparados a los que se haya asignado la frase R21 o R24.

— *Obligatoria* para las sustancias carcinogénicas, mutagénicas y tóxicas para la reproducción de la categoría 3, salvo cuando los efectos se produzcan sólo por inhalación de la sustancia o el preparado.

— *Obligatoria* para los peróxidos orgánicos.

— Recomendada para las sustancias y preparados tóxicos si no se conoce el valor DL_{50} por vía cutánea y es probable que la sustancia o preparado resulten tóxicos en contacto con la piel.

— Recomendada para las sustancias y preparados utilizados en la industria cuando puedan causar daño a la salud tras una exposición prolongada.

S37 *Úsese guantes adecuados*

— Aplicación

— Sustancias y preparados muy tóxicos, tóxicos, nocivos o corrosivos.

— Peróxidos orgánicos.

— Sustancias y preparados irritantes para la piel o sensibilizantes en contacto con la piel.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para sustancias y preparados muy tóxicos y corrosivos.

— *Obligatoria* para sustancias y preparados a los que se haya asignado la frase R21, R24 o R43.

— *Obligatoria* para las sustancias carcinogénicas, mutagénicas y tóxicas para la reproducción de la categoría 3, salvo cuando los efectos se produzcan sólo por inhalación de la sustancia o el preparado.

— *Obligatoria* para los peróxidos orgánicos.

— Recomendada para las sustancias y preparados tóxicos si no se conoce el valor DL_{50} por vía cutánea y es probable que la sustancia o preparado resulten nocivos en contacto con la piel.

— Recomendada para las sustancias y preparados irritantes para la piel.

S38 *En caso de ventilación insuficiente, úsese un equipo respiratorio adecuado*

— Aplicación

— Sustancias y preparados muy tóxicos o tóxicos.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a los casos especiales en que se utilizan sustancias y preparados muy tóxicos o tóxicos en la industria o en la agricultura.

S39 *Úsese protección para los ojos/la cara*

— Aplicación

— Peróxidos orgánicos.

— Sustancias y preparados corrosivos, incluidos los irritantes, que puedan provocar lesiones oculares graves.

— Sustancias y preparados muy tóxicos y tóxicos.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para sustancias y preparados a los que se haya asignado la frase R34, R35 o R41.

— *Obligatoria* para los peróxidos orgánicos.

— Recomendada cuando sea necesario llamar la atención del usuario sobre los riesgos por contacto con los ojos no mencionados en las frases de riesgo obligatorias.

— Limitada normalmente a casos excepcionales en que haya riesgo de salpicaduras al utilizar sustancias y preparados muy tóxicos y tóxicos, y éstos sean fácilmente absorbibles por la piel.

S40 *Para limpiar el suelo y los objetos contaminados por este producto, úsese … (a especificar por el fabricante)*

— Aplicación

— Todas las sustancias y preparados peligrosos.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a las sustancias y preparados peligrosos para los que el agua no es el agente de limpieza más idóneo (por ejemplo, cuando deban absorberse con un material pulverulento o disolverse con un disolvente) y en caso de que sea importante, por razones de salud y/o seguridad, mostrar esta advertencia en la etiqueta.

S41 *En caso de incendio y/o de explosión no respirar los humos*

— Aplicación

— Sustancias y preparados peligrosos en cuya combustión se desprendan gases muy tóxicos o tóxicos.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a casos especiales.

S42 *Durante las fumigaciones/pulverizaciones úsese equipo respiratorio adecuado (denominación(es) adecuada(s) a especificar por el fabricante)*

— Aplicación

— Sustancias y preparados destinados a tal uso, pero que puedan poner en peligro la salud y la seguridad del usuario si no se toman las medidas de prudencia adecuadas.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a casos especiales.

S43 *En caso de incendio, utilizar … (los medios de extinción los debe especificar el fabricante). (Si el agua aumenta el riesgo, se deberá añadir: «No usar nunca agua»)*

— Aplicación

— Sustancias y preparados extremadamente inflamables, fácilmente inflamables e inflamables.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para las sustancias y preparados que, en contacto con el agua o el aire húmedo, desprendan gases extremadamente inflamables.

— Recomendada para las sustancias y preparados extremadamente inflamables, fácilmente inflamables e inflamables, especialmente cuando no sean miscibles con el agua.

S45 *En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstrele la etiqueta)*

— Aplicación

— Sustancias y preparados muy tóxicos.

— Sustancias y preparados tóxicos y corrosivos.

— Sustancias y preparados sensibilizantes por inhalación.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para las sustancias y preparados mencionados anteriormente.

S46 *En caso de ingestión, acúdase inmediatamente al médico y muéstrele la etiqueta o el envase*

— Aplicación

— Todas las sustancias y preparados peligrosos excepto los muy tóxicos, tóxicos, corrosivos o peligrosos para el medio ambiente.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para todas sustancias y preparados peligrosos arriba citados utilizados por el público en general, salvo si su ingestión puede considerarse inofensiva, especialmente para los niños.

S47 *Consérvese a una temperatura no superior a … °C (a especificar por el fabricante)*

— Aplicación

— Sustancias y preparados que se vuelvan inestables a cierta temperatura.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a casos especiales (por ejemplo, determinados peróxidos orgánicos).

S48 *Consérvese húmedo con … (medio apropiado, a especificar por el fabricante)*

— Aplicación

— Sustancias y preparados que, si se desecan, pueden ser muy sensibles a las chispas, al frotamiento o al choque.

— Criterios de utilización

— Limitada normalmente a casos especiales, por ejemplo las nitrocelulosas.

S49 *Consérvese únicamente en el recipiente de origen*

— Aplicación

— Sustancias y preparados sensibles a la descomposición catalítica.

— Criterios de utilización

— Sustancias y preparados sensibles a la descomposición catalítica como, por ejemplo, algunos peróxidos orgánicos.

S50 *No mezclar con … (a especificar por el fabricante)*

— Aplicación

— Sustancias y preparados que puedan reaccionar con el producto especificado y desprender gases muy tóxicos o tóxicos

— Peróxidos orgánicos.

— Criterios de utilización

— Recomendada para las sustancias y preparados antes citados utilizados por el público en general, cuando esta frase sea preferible a la frase R31 o R32.

— *Obligatoria* para determinados peróxidos que puedan producir reacciones violentas con catalizadores o iniciadores.

S51 *Úsese únicamente en lugares bien ventilados*

— Aplicación

— Sustancias y preparados destinados a producir vapores, polvo, aerosoles, humos, nieblas, etc., o que puedan desprenderlos, que supongan riesgo por inhalación o peligro de incendio o explosión.

— Criterios de utilización

— Recomendada cuando no convenga utilizar la frase S38. Por consiguiente, el empleo de esta frase es importante cuando tales sustancias y preparados sean utilizados por el público en general.

S52 *No usar sobre grandes superficies en locales habitados*

— Aplicación

  — Sustancias volátiles muy tóxicas, tóxicas y nocivas y preparados que las contengan.

— Criterios de utilización

  — Recomendada cuando la exposición prolongada a dichas sustancias y preparados puede afectar a la salud a causa de su volatilización en grandes superficies situadas en el interior de viviendas o locales cerrados donde se congregan personas.

S53 *Evítese la exposición - Recábense instrucciones especiales antes del uso*

— Aplicación

  — Sustancias y preparados carcinogénicos, mutagénicos y/o tóxicos para la reproducción.

— Criterios de utilización

  — *Obligatoria* para las sustancias y preparados antes mencionados a los que se han asignado las frases R45, R46, R49, R60 o R61.

S56 *Elimínense esta sustancia y su recipiente en un punto de recogida pública de residuos especiales o peligrosos*

— Aplicación

  — Todas las sustancias y preparados peligrosos.

— Criterios de utilización

  — Recomendada para todas las sustancias y preparados utilizados por el público en general y que precisen una eliminación especial.

S57 *Utilícese un envase de seguridad adecuado para evitar la contaminación del medio ambiente*

— Aplicación

  — Sustancias y preparados a las que se haya asignado el símbolo «N».

— Criterios de utilización

  — Limitada en general a las sustancias y preparados que no son utilizados por el público en general.

S59 *Remitirse al fabricante o proveedor para obtener información sobre su recuperación/reciclado*

— Aplicación

  — Todas las sustancias y preparados peligrosos.

— Criterios de utilización

  — *Obligatoria* para las sustancias y preparados peligrosos para la capa de ozono.

  — Recomendada para otras sustancias y preparados cuya recuperación o reciclado se recomiende.

S60 *Elimínense el producto y su recipiente como residuos peligrosos*

— Aplicación

  — Todas las sustancias y preparados peligrosos.

— Criterios de utilización

  — Recomendada para las sustancias y preparados que no sean utilizados por el público en general cuando no se haya asignado la frase S35.

S61 *Evítese su liberación al medio ambiente. Recábense instrucciones específicas de la ficha de datos de seguridad*

— Aplicación

— Sustancias y preparados peligrosos para el medio ambiente.

— Criterios de utilización

— Utilizada normalmente en sustancias y preparados a los que se haya asignado el símbolo «N».

— Recomendada para todas las sustancias y preparados clasificados como peligrosos para el medio ambiente que no estén incluidos en la descripción anterior.

S62 *En caso de ingestión no provoque el vómito: acúdase inmediatamente al médico y muéstrele la etiqueta o el envase*

— Aplicación

— Sustancias y preparados clasificados como nocivos a los que se haya asignado la frase R65 según los criterios del punto 3.2.3.

— No aplicable a sustancias y preparados que se comercialicen en envases para aerosoles (o en envases con un dispositivo nebulizador sellado); véanse las secciones 8 y 9.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para las sustancias y preparados antes citados, de venta o utilizados por el público en general, excepto en los casos en que sean obligatorias las frases S45 o S46.

— Recomendada para las sustancias y preparados antes citados cuando se empleen en la industria, excepto en los casos en que sean obligatorias las frases S45 o S46.

S63 *En caso de accidente por inhalación, alejar a la víctima de la zona contaminada y mantenerla en reposo*

— Aplicación

— Sustancias y preparados muy tóxicos y tóxicos (gases, vapores, partículas, líquidos volátiles).

— Sustancias y preparados que produzcan sensibilización respiratoria.

— Criterios de utilización

— *Obligatoria* para las sustancias y preparados a los que se han asignado las frases R26, R23 o R42 y que pueden ser utilizados por el público en general de manera que se produzca inhalación.

S64 *En caso de ingestión, enjuáguese la boca con agua (solamente si la persona está consciente)*

— Aplicación

— Sustancias y preparados corrosivos o irritantes.

— Criterios de utilización

— Recomendada para las sustancias y preparados citados utilizado por el público en general, en caso de que el tratamiento descrito sea el indicado.

7. ETIQUETADO

7.1. Una vez clasificada la sustancia o preparado, la etiqueta correspondiente se determinará con arreglo a lo establecido en el artículo 23 de la presente Directiva y el artículo 10 de la Directiva 1999/45/CE, relativas a las sustancias y los preparados respectivamente. La presente sección explica la forma de determinar la etiqueta y, sobre todo, sirve de guía para elegir las frases de riesgo y prudencia adecuadas.

La etiqueta contendrá la información siguiente:

a) for preparationspara los preparados, nombre comercial o designación; the trade name or designation;

b) para las sustancias, el nombre de la sustancia, y para los preparados, los nombres de las sustancias que contienen de acuerdo con las normas establecidas en el punto 2.3 del artículo 10 de la Directiva 1999/45/CE;

c) el nombre, dirección y número de teléfono de la persona responsable de la comercialización de la sustancia o preparado, ya sea el fabricante, el importador o el distribuidor;

d) el símbolo o símbolos y la indicación o indicaciones de peligro;

e) las frases que indiquen los riesgos específicos (frases R);

f) las frases que indiquen los consejos de prudencia (frases S);

g) para las sustancias, el número CE y, además, cuando se trate de sustancias incluidas en el anexo I, la mención «etiqueta CE»;

h) para los preparados ofrecidos o vendidos al público en general, la cantidad nominal de contenido a menos que ésta se indique en otro punto del envase.

Nota:

Determinados preparados están sujetos a requisitos de etiquetado adicionales que se fijan en el apartado 1.2 del artículo 10 y el anexo V de la Directiva 1999/45/CE y en el artículo 20 de la Directiva 98/8/CE.

7.1.1. Elección final de las frases de riesgo y de prudencia

A pesar de que la elección final de las frases R y S se rija, en primer lugar, por la necesidad de proporcionar toda la información indispensable, conviene asimismo tener presente la claridad y el impacto de la etiqueta. Para mayor claridad, la información necesaria deberá expresarse en un número mínimo de frases.

Respecto a las sustancias irritantes, fácilmente inflamables, inflamables o comburentes, no será necesario indicar las frases R y las frases S cuando el contenido del envase no exceda de los 125 ml. Esta norma se aplicará también a las sustancias nocivas de igual contenido, cuando no se vendan al público en general.

Respecto a los preparados en envases que no excedan de los 125 ml:

— si se han clasificado como fácilmente inflamables, comburentes o irritantes, salvo aquellos a los que se les haya asignado la frase R41, o peligrosos para el medio ambiente y se les haya asignado el símbolo «N», no será necesario indicar las frases R o S,

— si se han clasificado como inflamables o peligrosos para el medio ambiente y no se les ha asignado el símbolo «N», será necesario indicar las frases R, pero no será necesario indicar las frases S.

7.1.2. Sin perjuicio de lo establecido en el apartado 4 del artículo 16 de la Directiva 91/414/CEE y en la Directiva 98/8/CE, las indicaciones tales como «no tóxico», «no nocivo», «no contaminante», «ecológico» o cualquier otra indicación de que la sustancia o preparado no es peligroso o que pueda llevar a infravalorar los riesgos de la sustancia o el preparado en cuestión no podrán inscribirse en la etiqueta o el envase de las sustancias o preparados incluidos en el ámbito de la presente Directiva y la Directiva 1999/45/CE.

7.2. **Nombre(s) químico(s) que deben figurar en la etiqueta:**

7.2.1. Cuando las sustancias estén incluidas en el anexo I, la etiqueta llevará el nombre de las sustancias designadas con alguno de los términos que figuran en el anexo I.

Cuando las sustancias no estén incluidas en el anexo I, el nombre se establecerá con arreglo a una nomenclatura química reconocida internacionalmente, según se indica en el punto 1.4.

7.2.2. Cuando se trate de preparados, la elección de los nombres que deben figurar en la etiqueta se ajustará a lo dispuesto en el punto 2.3 del artículo 10 de la Directiva 1999/45/CE.

Nota:

Teniendo en cuenta el apartado B.9 del anexo V de la Directiva 1999/45/CE,

— el nombre de la sustancia sensibilizante se establecerá de acuerdo con el punto 7.2.1 del presente anexo,

— si se trata de preparados concentrados destinados a la industria del perfume:

— la persona responsable de su comercialización podrá identificar simplemente la sustancia sensibilizante que, a su juicio, sea la principal causante del riesgo de sensibilización,

— si se trata de sustancias naturales, el nombre químico podrá ser del tipo «aceite esencial de» o «extracto de», en lugar del nombre de los componentes de dicho aceite o extracto.

7.3. **Elección de los símbolos de peligro**

El diseño de los símbolos de peligro y la redacción de las indicaciones de peligro deberán coincidir con los establecidos en el anexo II. Los símbolos deberán ir impresos en negro sobre fondo amarillo anaranjado.

7.3.1. For substances appearing in Annex I the danger symbols and indications of danger shall be those shown in the Annex.

7.3.2. Cuando se trate de sustancias peligrosas no incluidas aún en el anexo I y cuando se trate de preparados, los símbolos e indicaciones de peligro se ajustarán a lo dispuesto en el presente anexo.

Cuando una sustancia deba llevar más de un símbolo:

— la obligación de poner el símbolo E convierte en facultativos los símbolos F+, F y O,

— la obligación de poner el símbolo T+ o T convierte en facultativos los símbolos Xn, Xi y C,

— la obligación de poner el símbolo C convierte en facultativos los símbolos Xn y Xi,

— si se asigna el símbolo Xn, el símbolo Xi será opcional.

7.4. **Elección de las frases de riesgo**

La redacción de las frases R se ajustará a lo establecido en el anexo III.

Las combinaciones de frases R del anexo III se aplicarán cuando corresponda.

7.4.1. Cuando se trate de sustancias incluidas en el anexo I, las frases R serán las indicadas en el anexo.

7.4.2. Cuando se trate de sustancias no incluidas en el anexo I, las frases R se seleccionarán con arreglo a los criterios y prioridades siguientes:

a) peligros que originen efectos sobre la salud:

i) las frases R que correspondan a la categoría del peligro caracterizada por un símbolo deberán figurar en la etiqueta;

ii) las frases R que correspondan a otras categorías de peligro que no están caracterizadas por un símbolo, conforme al artículo 23;

b) peligros derivados de las propiedades fisicoquímicas:

— las frases R que correspondan a la categoría del peligro caracterizada por un símbolo deberán figurar en la etiqueta;

c) peligros para el medio ambiente:

— las frases R correspondientes a la clasificación « peligrosa para el medio ambiente» deberán figurar en la etiqueta.

7.4.3. En el caso de los preparados, las frases R se seleccionarán en función de los criterios y prioridades siguientes:

a) peligros que originen efectos sobre la salud:

i) las frases R que correspondan a la categoría de peligro ilustrada por un símbolo. En determinados casos, las frases R deberán adoptarse según los cuadros de la parte B del anexo II de la Directiva 1999/45/CE. Más en concreto, deberán figurar en la etiqueta las frases R del componente o componentes que dan lugar a que se asigne al preparado la categoría de peligroso;

ii) las frases R que correspondan a otras categorías de peligro que se hayan asignado a los componentes, pero que no estén ilustradas por un símbolo, conforme al punto 2.4 del artículo 10 de la Directiva 1999/45/CE;

b) peligros derivados de las propiedades fisicoquímicas:

— se aplicarán los criterios descritos en la letra a) del punto 7.4.3; no será necesario indicar la frase de riesgo « extremadamente inflamable» o «fácilmente inflamable» cuando supongan una repetición de la indicación de peligro ilustrada con un símbolo;

c) peligros para el medio ambiente:

i) las frases R correspondientes a la clasificación «peligrosa para el medio ambiente» deberán figurar en la etiqueta;

ii) cuando se asignen la frase R50 y la combinación de frases R51/53 o R52/53 o la frase R53, se utilizará la combinación de frases R50/53.

Como norma general, en el caso de los preparados, bastará un máximo de seis frases R para describir el riesgo; a tal efecto, las combinaciones de frases del anexo III se considerarán como frases simples. No obstante, si el preparado entrara en más de una categoría de peligro, las frases tipo deberán abarcar todos los riesgos principales asociados al preparado, por lo que en algunos casos podrán ser necesarias más de seis frases R.

7.5. **Frases de prudencia**

La redacción de las frases S se ajustará a lo establecido en el anexo IV.

Las combinaciones de frases S del anexo IV se aplicarán cuando corresponda.

7.5.1. Cuando se trate de sustancias incluidas en el anexo I, las frases S serán las indicadas en el anexo. Cuando no se indique ninguna frase S, el fabricante o importador podrá incluir cualquier frase o frases S que resulte apropiada. Cuando se trate de sustancias no incluidas en el anexo I y para los preparados, el fabricante deberá incluir las frases S de acuerdo con los criterios fijados en el capítulo 6 del presente anexo.

7.5.2. Elección de las frases de prudencia

La elección final de las frases S deberá hacerse teniendo en cuenta las frases R indicadas en la etiqueta y el uso previsto para la sustancia o el preparado:

— por regla general, bastará con un máximo de seis frases S para formular de modo adecuado la medida de precaución; a tal efecto, las combinaciones de frases del anexo IV se considerarán como frases simples,

— en el caso de las frases S sobre eliminación, se utilizará una de ellas, a menos que esté claro que la eliminación del material y de su envase no supone peligro para la salud humana o el medio ambiente. En particular, es importante aconsejar sobre la eliminación con todas las precauciones posibles en el caso de las sustancias y preparados de venta al público en general,

— si se seleccionan cuidadosamente las frases S, algunas frases R resultarán superfluas, y viceversa; algunas frases S que corresponden claramente a frases de riesgo sólo figurarán en la etiqueta cuando se quiera destacar una advertencia concreta,

— en la elección de frases S, se prestará atención muy especial a las condiciones de uso previstas para determinadas sustancias y preparados como, por ejemplo, la pulverización u otros efectos de los aerosoles. Se elegirán las frases teniendo en cuenta la utilización prevista,

— las frases de prudencia S1, S2 y S45 son obligatorias para todas las sustancias y preparados muy tóxicos, tóxicos y corrosivos de venta al público en general,

— las frases de prudencia S2 y S46 son obligatorias para todas las demás sustancias (excepto las clasificadas sólo como peligrosas para el medio ambiente) y los preparados peligrosos de venta al público en general.

Se podrán eliminar algunas de las frases seleccionadas según los criterios estrictos del punto 6.2 cuando den lugar a redundancias o ambigüedades, o resulten claramente innecesarias para el producto o envase concretos.

7.6. **Número CE**

Si una sustancia citada en la etiqueta figura en el Catálogo europeo de sustancias químicas comerciales existentes (Einecs) o en la Lista europea de sustancias químicas notificadas (Elincs), se indicará también en la etiqueta el número Einecs o Elincs de la sustancia. Este requisito no se aplica a los preparados.

7.7. **Dimensiones de la etiqueta de los preparados**

Las dimensiones de la etiqueta serán las siguientes:

Capacidad del envase	*Dimensiones (en milímetros)*
— hasta 3 litros:	si es posible, al menos 52 x 74,
— superior a 3 litrossin superar los 50 litros:	al menos 74 x 105,
— superior a 50 litros sin superar los 500 litros:	al menos 105 x 148,
— superior a 500 litros:	al menos 148 x 210.

Cada símbolo deberá cubrir al menos una décima parte de la superficie de la etiqueta y en ningún caso será menor de 1 cm^2. La etiqueta se fijará firmemente a una o más superficies del envase inmediatamente después de la introducción del preparado en el mismo.

La información que la etiqueta debe contener deberá destacar claramente del contorno y deberá tener un tamaño y espacio que faciliten su lectura.

8. CASOS ESPECIALES: SUSTANCIAS

8.1. **Botellas portátiles de gas**

Para las bombonas portátiles de gas, los requisitos del etiquetado se considerarán satisfechos cuando se cumpla lo dispuesto en el artículo 23 o en la letra b) del apartado 6 del artículo 24.

Sin embargo, como excepción a lo dispuesto en los apartados 1 y 2 del artículo 24, puede utilizarse una de las siguientes alternativas para cilindros de gas con una capacidad de agua inferior o igual a 150 litros:

— el formato y las dimensiones de la etiqueta pueden ajustarse a las prescripciones de la norma ISO/DP 7225 (edición de 1994), relativa a «Botellas de gas — Etiquetas de precauciones»,

— la información especificada en el apartado 2 del artículo 23 puede aparecer sobre un disco o una etiqueta duradera de información que se mantendrá unida a la botella.

8.2. **Bombonas de gas propano, butano o gas licuado de petróleo (GLP)**

Estas sustancias están clasificadas en el anexo I. Pese a estar clasificadas de conformidad con el artículo 2, no suponen riesgo para la salud humana si son comercializadas en botellas rellenables cerradas o en cartuchos no rellenables a los que se aplica la norma EN 417 en cuanto gases combustibles que sólo se liberan para la combustión (EN 417, edición de septiembre de 1992, relativa a «Cartuchos metálicos para gases licuados de petróleo, no recargables, con o sin válvula, destinados a alimentar aparatos portátiles; construcción, inspección, ensayos y marcado»).

Dichas botellas o cartuchos deben estar etiquetados con el símbolo apropiado y las frases R y S sobre su inflamabilidad. No se exige en la etiqueta información sobre los efectos para la salud humana. Sin embargo, la información sobre dichos efectos que debería figurar en la etiqueta la enviará al usuario profesional la persona

responsable de la comercialización de esa sustancia con arreglo al modelo previsto en el artículo 27 de la Directiva. Deberá transmitirse suficiente información al consumidor para que éste pueda tomar todas las precauciones necesarias para la salud y la seguridad, según se dispone en el apartado 3 del artículo 1 de la Directiva 91/155/CEE, modificada por la Directiva 93/112/CEE.

8.3. **Metales en forma maciza**

Estas sustancias están clasificadas en el anexo I o bien se clasificarán con arreglo al artículo 6. No obstante, algunas de ellas, aunque clasificadas conforme al artículo 2, no suponen peligro para la salud humana en caso de inhalación, ingestión o contacto con la piel, ni tampoco para el medio ambiente acuático, en la forma en que se comercializan. Tales sustancias no precisan una etiqueta conforme al artículo 23. Sin embargo, el responsable de su comercialización comunicará al usuario toda la información que debería haber figurado en la etiqueta, según el modelo establecido en el artículo 27.

8.4. **Sustancias clasificadas con la frase R65**

Las sustancias clasificadas como nocivas por riesgo de aspiración no tendrán que ser etiquetadas como nocivas con la frase R65 cuando se comercialicen en envases para aerosoles o en envases con dispositivo nebulizador sellado.

9. CASOS ESPECIALES: PREPARADOS

9.1. **Preparados gaseosos (mezclas de gases)**

En lo referente a los preparados gaseosos, será preciso tener en cuenta:

— la evaluación de las propiedades fisicoquímicas,

— la evaluación de los peligros para la salud,

— la evaluación de los peligros para el medio ambiente.

9.1.1. Evaluación de las propiedades fisicoquímicas

9.1.1.1. *Inflamabilidad*

Las propiedades inflamables de estos preparados se determinarán de acuerdo con el artículo 5 de la Directiva 1999/45/CE, según los métodos especificados en la parte A del anexo V de la presente Directiva.

Los preparados se clasificarán de acuerdo con los resultados obtenidos en los ensayos y con respecto a los criterios del anexo V y la guía para el etiquetado.

No obstante, en casos excepcionales, cuando los preparados se fabriquen por pedidos en pequeñas cantidades, la inflamabilidad de dichas mezclas de gases se podrá evaluar siguiendo el siguiente método de cálculo:

La expresión de la mezcla de gases

$$A_1F_1 + \ldots + A_iF_i + \ldots A_nF_n + B_1I_1 + \ldots + B_iI_i + \ldots B_pI_p$$

donde: A_i y B_i son las fracciones molares,

F_i el gas inflamable,

I_i el gas inerte,

n el número de gases inflamables,

p el número de gases inertes,

se puede transformar en una fórmula en la que todos los gases inertes I_i se expresen en un equivalente de nitrógeno, utilizando un coeficiente K_i, y en la que el contenido equivalente de gas inflamable A_i se expresa del modo siguiente:

$$A'_i = A_i \times (100 / (A_i + K_iB_i))$$

Si se utiliza el valor del contenido máximo de gas inflamable que, en una mezcla con nitrógeno, produzca una composición no inflamable en el aire (Tci), se obtendrá la expresión siguiente:

$$\Sigma_i \, A'_i \, / \, Tci \leq 1$$

La mezcla de gases será inflamable si el valor de la citada expresión es mayor que 1, entonces el preparado se clasificará como extremadamente inflamable y se le asignará la frase R12.

Coeficientes de equivalencia (Ki)

Los valores de los coeficientes de equivalencia Ki entre los gases inertes y el nitrógeno, y los de contenido máximo de gas inflamable (Tci) se basarán en las tablas 1 y 2 de la norma ISO: ISO 10156, edición de 15.12.1990 (nueva edición de 1996), relativa a «Gases y mezclas de gases — Determinación del potencial de inflamabilidad y de la capacidad comburente para la selección de las válvulas de salida de las botellas».

Contenido máximo de gas inflamable (Tci)

El valor del contenido máximo de gas inflamable (Tci) se basará en la tabla 2 de la norma ISO: ISO 10156, edición de 15.12.1990 (nueva edición de 1996), relativa a «Gases y mezclas de gases — Determinacón del potencial de inflamabilidad y de la capacidad comburente para la selección de las valvulas de salida de las botellas».

Si hay algún valor del Tci de gas inflamable que no figure en dicha norma, se empleará el límite inferior de explosividad (LIE) que corresponda. Si no existe valor LIE, el valor del Tci quedará fijado en el 1 % del volumen.

Observaciones

— La fórmula anterior se puede emplear para conseguir un correcto etiquetado de los preparados gaseosos, pero no debe tomarse como un método sustitutivo de los experimentos que se llevan a cabo para determinar los parámetros técnicos de seguridad.

— Además, esta fórmula no proporciona ningún dato sobre si las mezclas que contienen gases comburentes pueden prepararse con seguridad. Para calcular la inflamabilidad no se toman en consideración los gases comburentes.

— Dicha expresión proporcionará resultados fiables sólo en los casos en que los gases inflamables no tengan influencia unos en otros en lo que respecta a la inflamabilidad. Esto ha de tenerse en cuenta, por ejemplo, en el caso de los hidrocarburos halogenados.

9.1.1.2. *Propiedades comburentes*

Habida cuenta de que el anexo V de la presente Directiva no contiene un método para determinar las propiedades comburentes de las mezclas de gases, estas propiedades deberán evaluarse según el siguiente método de cálculo.

El principio del método consiste en comparar el potencial comburente de los gases que integran una mezcla con el potencial comburente del oxígeno en el aire. La concentración de gases en la mezcla se expresa en porcentaje de volumen.

Se considera que la mezcla gaseosa es tan comburente o más que el aire si se cumple la condición siguiente:

$$\Sigma_i \, x_i C_i \geq 21$$

donde: x_i es la concentración de gas i en porcentaje de volumen,

C_i es el coeficiente de equivalencia de oxígeno.

En tal caso, el preparado se clasificará como «comburente» y se le asignará la frase R8.

Coeficientes de equivalencia entre los gases comburentes y el oxígeno

Los coeficientes utilizados para calcular la capacidad comburente de ciertos gases integrantes de una mezcla con respecto a la capacidad comburente del oxígeno en el aire, que se enumeran en el punto 5.2 de la norma ISO: ISO 10156, edición de 15.12.1990 (nueva edición de 1996), relativa a «Gases y mezclas de gases – Determinación del potencial de inflamabilidad y de la capacidad comburente para la selección de las válvulas de salida de las botellas», son los siguientes:

O_2	1
N_2O	0,6

Cuando no exista un valor del coeficiente C_i para un gas en la norma citada, se atribuirá a este coeficiente un valor de 40.

9.1.2. Etiquetado

Para las bombonas portátiles de gas, los requisitos del etiquetado se considerarán satisfechos cuando se cumpla lo dispuesto en la letra b) del apartado 6 del artículo 11 de la Directiva 1999/45/CE.

Sin embargo, no obstante lo dispuesto en los apartados 1 y 2 del artículo 11, en el caso de las bombonas de gas con una capacidad de agua inferior o equivalente a 150 litros, el formato y las dimensiones de la etiqueta podrán seguir las prescripciones de la norma ISO 7225 (edición de 1994), relativa a «Botellas de gas — Etiquetas de precauciones». En este caso, la etiqueta podrá llevar la denominación genérica o el nombre comercial o industrial del preparado, siempre que las sustancias peligrosas que compongan el preparado figuren en el cuerpo de la bombona de gas de forma clara e indeleble.

La información especificada en el artículo 10 podrá incluirse en un disco o etiqueta informativos duraderos sujetos a la bombona.

9.2. **Bombonas de gas para preparados que contengan propano, butano o gas licuado de petróleo (GLP) fétido**

El propano, el butano y el gas licuado de petróleo están clasificados en el anexo I. Aunque los preparados que contienen esas sustancias están clasificados con arreglo a los artículos 5, 6 y 7 de la Directiva 1999/45/CE, no representan un riesgo para la salud humana cuando son comercializados en bombonas rellenables cerradas o en cartuchos no rellenables pertenecientes al campo de aplicación de EN 417 como gases combustibles que sólo son liberados para la combustión (EN 417, edición de septiembre de 1992, relativa a «Cartuchos metálicos para gases licuados de petróleo, no recargables, con o sin válvula, destinados a alimentar aparatos portátiles; construcción, inspección, ensayos y marcado»).

Dichas botellas y cartuchos deben estar etiquetados con el símbolo apropiado y las frases R y S sobre su inflamabilidad. No se exige en la etiqueta información sobre los efectos para la salud humana. Sin embargo, la información sobre dichos efectos que debería figurar en la etiqueta la enviará al usuario profesional la persona responsable de la comercialización de esa sustancia con arreglo al modelo previsto en el artículo 14 de la Directiva 1999/45/CE. Deberá transmitirse suficiente información al consumidor para que éste pueda tomar todas las precauciones necesarias para la salud y la seguridad, según se dispone en el apartado 3 del artículo 1 de la Directiva 91/155/CEE.

9.3. **Aleaciones, preparados que contengan polímeros, preparados que contengan elastómeros**

Estos preparados se clasificarán de acuerdo con los artículos 5, 6 y 7 y se etiquetarán de acuerdo con lo establecido en el artículo 10 de la Directiva 1999/45/CE.

No obstante, algunos de ellos, aunque clasificados conforme a los artículos 6 y 7, no suponen peligro para la salud humana en caso de inhalación, ingestión o contacto con la piel, ni tampoco para el medio ambiente acuático, en la forma en que se comercializan. No es obligatorio que estos preparados vayan etiquetados como se indica en el artículo 10 o el punto B.9 del anexo V. De todas formas, se comunicará al usuario profesional toda la información que debería figurar en la etiqueta, mediante un sistema de información, en el formato establecido en el artículo 14 de la Directiva mencionada.

9.4. **Preparados clasificados con R65**

Los preparados clasificados como nocivos por riesgo de aspiración no tendrán que ser etiquetados como nocivos con la frase R65 cuando se comercialicen en envases para aerosoles o en envases con dispositivo nebulizador sellado.

9.5. **Peróxidos orgánicos**

Los peróxidos orgánicos combinan las propiedades de un comburente y de un combustible en una sola molécula: cuando se descompone un peróxido orgánico, la parte comburente de la molécula reacciona exotérmicamente con la parte combustible. Respecto a las propiedades comburentes, los métodos actuales del anexo V no pueden aplicarse a los peróxidos orgánicos.

Deberá utilizarse el siguiente método de cálculo, basado en la presencia de oxígeno activo.

El contenido en oxígeno disponible (%) de un preparado de peróxido orgánico viene dado por la fórmula:

$$16 \times \Sigma \, (n_i \times c_i/m_i)$$

donde:

n_i = número de grupos peróxido por molécula del peróxido orgánico i,

c_i = concentración (peso %) del peróxido orgánico i,

m_i = peso molecular del peróxido orgánico i.

9.6. **Requisitos de etiquetado adicional para determinados preparados**

Determinados preparados están sujetos a requisitos de etiquetado adicionales que se fijan en el apartado 1.2 del artículo 10 y el anexo V de la Directiva 1999/45/CE y en el artículo 20 de la Directiva 98/8/CE.

DECLARACIÓN DE LA COMISIÓN

Con respecto al punto 4.1.5 y, en particular, su último párrafo, la Comisión declara que, en caso de que contemple recurrir al procedimiento del artículo 28 de la Directiva 67/548/CEE, está dispuesta a consultar previamente a expertos competentes designados por los Estados miembros y que posean cualificaciones específicas en lo referente a los efectos carcinogénicos, mutagénicos y tóxicos para la reproducción.

Estas consultas tendrían lugar conforme al procedimiento habitual de consultas a expertos nacionales y/o en el marco de los comités existentes. Se procederá de la misma manera cuando las sustancias que ya figuran en el anexo I deban ser reclasificadas en función de sus efectos carcinogénicos, mutagénicos o tóxicos para la reproducción.

ANEXO 7A

A las sustancias intermedias de exposición limitada les serán aplicables las disposiciones del punto 7.

ANEXO 7B

7. **Conjunto de ensayos simplificado para sustancias intermedias en cantidades ≥ 1 tonelada/año**

1. Definiciones

Sin perjuicio de otra legislación comunitaria, se aplicarán las siguientes definiciones:

— «sustancia intermedia»: sustancia química que es únicamente fabricada, consumida y utilizada en procesos químicos con el fin de ser transformada en otra(s) sustancia(s) química(s),

— «emisión»: liberación de una sustancia de un sistema cuando, por ejemplo, éste pierde la estanqueidad. La garantización del nivel máximo de protección de los trabajadores y el medio ambiente exige, como objetivo primario, la minimización de las emisiones mediante una contención rigurosa del proceso,

— «exposición»: se refiere a lo que ocurre con una sustancia después de ser emitida, tanto si esto ocurre en el entorno en general como si la sustancia puede ser inhalada o entrar en contacto con la piel de un miembro del personal. En caso de que se prevean emisiones, deberán aplicarse rigurosas medidas de control de la exposición mediante técnicas adecuadas, teniendo bien presente la necesidad de adoptar el principio de cautela según el cual las propiedades fisicoquímicas, toxicológicas y ecotoxicológicas que no han sido ensayadas se considerarán peligrosas,

— «sistema integrado de ventilación por extracción»: sistema de extracción cerrado que se utiliza en combinación con esclusas, recintos de protección, contenedores, etc. para restringir los agentes químicos al interior de la unidad funcional cerrada. Las aberturas asociadas al proceso deben ser del menor tamaño posible. La fuerza de extracción y el sistema de ventilación deben diseñarse de forma que dentro de la unidad de extracción se dé una depresión que asegure la captación y extracción de todos los gases, vapores y polvos que se produzcan. Deberá evitarse el reflujo a la zona de trabajo de las sustancias peligrosas extraídas. Esto significa que las sustancias peligrosas no deben poder propagarse desde la unidad funcional cerrada a la zona de trabajo,

— «sistema de ventilación por extracción de alta eficacia»: sistema de ventilación abierto y semiabierto, diseñado de forma que sus dimensiones impidan a los agentes químicos salir de la zona de captación. Esto significa que la presencia de agentes químicos en el ambiente del lugar de trabajo puede ser prácticamente excludia,

— «sistema eficaz de ventilación por extracción»: sistema de ventilación por extracción abierto y semiabierto, diseñado de forma que sus dimensiones impidan a los agentes químicos salir de la zona de captación, es decir, que la presencia de agentes químicos en el ambiente del lugar de trabajo puede ser excluida en gran parte, o que se ha demostrado que cumple los valores límite.

— «otro sistema de ventilación por extracción»: sistema de ventilación por extracción abierto y semiabierto, diseñado de forma que sus dimensiones no permitan excluir la presencia de agentes químicos en el ambiente del lugar de trabajo,

— «usos de emisiones reducidas» son, por ejemplo:

  — los envases fungibles, es decir, la sustancia peligrosa está contenida en envases adecuados y se introduce en un sistema de reacción junto con el envase sin abrir,

  — los cambios de consistencia, es decir, la sustancia se utiliza, por ejemplo, en forma de pasta o gránulos en vez de pulverizada,

  — la matriz de seguridad, una matriz plástica que enmarca la sustancia peligrosa y evita el contacto directo con la misma. La matriz plástica, en sí, no es una sustancia peligrosa. No obstante, es posible que se produzca su abrasión y, por tanto, la de la sustancia peligrosa,

— «usos sin emisiones»: ason, por ejemplo, las matrices de seguridad sin abrasión, es decir, las que son tan resistentes a la abrasión que no pueden liberarse sustancias peligrosas,

— «técnicamente estanco»: cualidad aplicable a una subunidad cuando no se percibe ningún escape durante los ensayos, la supervisión o la comprobación de su estanqueidad utilizando, por ejemplo, agentes espumosos o equipos de detección e indicación de escapes utilizados en una aplicación concreta.Los sistemas, subsistemas y elementos funcionales son técnicamente estancos, si el índice de escape es < 0,00001 mbar*l*s^{-1}.

2. Solicitud de un conjunto de ensayos simplificado (CES)

En el caso de las sustancias intermedias, el notificante podrá solicitar que la autoridad competente permita aplicar un conjunto de ensayos simplificado (CES). Este conjunto de ensayos supondrá un conjunto mínimo de datos que sirva para producir una primera evaluación del riesgo con carácter preliminar para la comercialización de una sustancia intermedia. Basándose en el resultado de la evaluación del riesgo y de conformidad con el apartado 1 del artículo 16, podrán requerirse resultados de ensayos adicionales.

3. Condiciones para la aplicación del conjunto de ensayos simplificado

El notificante deberá demostrar de forma satisfactoria para la autoridad competente del país donde se notifica la sustancia que se cumplen las siguientes condiciones:

a) la sustancia se produce para procesos químicos, y se consume y utiliza únicamente en ellos. Los monómeros están excluidos. Cuando por el proceso la sustancia se transforma en moléculas químicamente distintas que no sean polímeros;

b) la sustancia está restringida, como máximo, a 2 puntos de utilización, es decir, puede ser producida por una empresa y transportarse posteriormente a 1 o 2 distintas para realizar el proceso. Conviene observar que si en principio la sustancia debe suministrarse a más de 2 puntos de utilización, no se cumplen las condiciones para un conjunto de ensayos simplificado, por lo que el expediente debe pasar al nivel apropiado;

c) el suministro a la empresa que utiliza la sustancia intermedia en procesos posteriores debe ser realizado directamente por el notificante y no a través de un proveedor intermedio;

d) la sustancia debe estar rigurosamente contenida por medios técnicos durante la totalidad de su ciclo de vida. Éste incluye la producción, el transporte, la purificación, la limpieza y el mantenimiento, el muestreo, el análisis, la carga y descarga de equipos o recipientes, y la eliminación o purificación de los residuos y su almacenamiento. En general, un proceso adecuado debe incluir todos los elementos funcionales de una planta de procesado como orificios de llenado, dispositivos de vaciado, etc., tanto si se trata de una estructura cerrada en la que la estanqueidad está garantizada o una estructura cerrada provista de un sistema integrado de ventilación por extracción;

e) en los casos en que exista riesgo de exposición, deberán utilizarse las técnicas reglamentarias para reducir al mínimo las emisiones y la exposición resultante;

f) cuando se realicen labores de limpieza y mantenimiento deberán aplicarse procedimientos especiales como la purgación y el lavado antes de abrir el sistema o ingresar en él;

g) las operaciones de transporte se realizarán de acuerdo con los requisitos de la Directiva 94/55/CE del Consejo y sus posteriores modificaciones;

h) puede producirse exposición ambiental en caso de accidente y cuando se generan residuos debido a la aplicación de procedimientos de purificación, limpieza y mantenimiento. En ambos casos, deberán utilizarse las técnicas reglamentarias para minimizar las emisiones y la exposición resultante;

i) debe contarse con un sistema de gestión que establezca las funciones de cada persona en la empresa;

j) el envase de la sustancia se etiquetará de acuerdo con el anexo VI de la Directiva 67/548/ CEE, añadiendo la frase: «Precaución: sustancia en fase de ensayo».

k) el notificante debe aplicar un sistema de gestión del producto y debe supervisar a los usuarios (dos como máximo) para garantizar el cumplimiento de las condiciones mencionadas anteriormente.

4. Expediente técnico que debe presentarse al solicitar un conjunto de ensayos simplificado

El notificante que solicite la aplicación de un conjunto de ensayos simplificado a una sustancia deberá presentar el siguiente expediente técnico ante la autoridad competente en todos los centros de producción y uso:

a) declaración de que el notificante y cada usuario aceptan las condiciones enumeradas en el punto 3;

b) una descripción de las medidas técnicas que permiten garantizar el aislamiento de la sustancia ([1]), como son los procedimientos de carga, toma de muestras, transferencia y limpieza. No será necesario proporcionar detalles de la totalidad de cada junta o de la eficiencia del sistema integrado de ventilación por extracción. Sin embargo, independientemente de cuáles sean los medios utilizados para lograr el aislamiento total del proceso, es importante que, en caso necesario, pueda disponerse de información para comprobar la veracidad de las afirmaciones hechas;

c) en caso de incumplimiento de los criterios para la evaluación de sistemas cerrados durante la manipulación de los agentes químicos detallados en el punto 5, el notificante deberá presentar datos de exposición basados en datos representativos de la supervisión y/o modelos de cálculo fiables, que permitan a la autoridad competente decidir si acepta o no la solicitud;

d) una descripción detallada de los procesos que tienen lugar en todos los centros relacionados con la producción y el uso. En especial, debe indicarse si los residuos de la producción y/o el tratamiento se vierten en aguas residuales, si se incineran los residuos líquidos y sólidos, y cómo se realizan la limpieza y el mantenimiento de los equipos.

e) una evaluación detallada de las posibles emisiones y de la posible exposición de personas y medio ambiente durante todo el ciclo de vida, incluyendo detalles de las diversas reacciones químicas implicadas en el proceso y de la forma en que se tratan los residuos. En los casos en que las emisiones puedan producir exposición, deben describirse con suficiente detalle los medios para controlarlas, a fin de permitir a la autoridad competente decidir si acepta la declaración o si calcula un índice de emisiones de acuerdo con el documento de orientación técnica de la Unión Europea;

f) los cambios que pudieran afectar a la exposición de personas o del medio ambiente como, por ejemplo, los cambios de los elementos funcionales la planta de procesado, nuevos usuarios o nuevos centros, deben notificarse por adelantado;

g) La información prescrita para el conjunto de ensayos simplificado es la siguiente:

Anexo VII.B más los siguientes ensayos del presente anexo:

— presión del vapor de agua (3.4),

— propiedades explosivas (3.11),

— temperatura de ignición espontánea (3.12),

— propiedades comburentes (3.13),

— granulometría (3.15),

— toxicidad aguda para Daphnia (5.1.2).

Por otra parte, el notificante deberá incluir otros datos pertinentes que permitan que la autoridad competente adopte una decisión bien fundamentada y que el usuario aplique los controles adecuados en el centro de procesado intermedio. Así, por ejemplo, si se dispone de información fisicoquímica y/o toxicológica y/o información sobre el comportamiento medioambiental suplementaria, estos datos también deben presentarse. Además, el notificante debe revisar los datos sobre toxicidad y ecotoxicidad disponibles acerca de las sustancias que tengan una relación estructural próxima a la sustancia notificada. Si se dispone de datos pertinentes, especialmente sobre toxicidad y carcinogenicidad crónicas y para la reproducción, debe proporcionarse un resumen de estos datos;

h) datos personales del notificante, el productor y el o los usuario(s).

([1]) El tipo de construcción y las especificaciones técnicas (por ejemplo, la estanqueidad) del elemento funcional cerrado es fundamental para la eficacia del aislamiento. Para permitir a la autoridad competente tomar una decisión en cuanto a si el aislamiento completo está asegurado o no, resulta esencial que el notificante incluya detalles sobre estos aspectos. Las medidas técnical deben ajustarse a las condiciones de los «Criterios para la evaluación de sistemas cerrados durante la manipulación de agentes químicos», que se incluye como referencia en elpunto 7.5 y el cuadro 1 del presente anexo. Esto debe ser indicado por el notificante, aunque no será necesario que en la descripción proporcionada de las medidas técnicas se trate cada tipo de elemento funcional cerrado. Toda desviación de las condiciones especificadas en los Criterios deberá ser debidamente descrita y justificada.

5. Criterios para la evaluación de sistemas cerrados durante la manipulación de agentes químicos

5.1. *Utilización*

La planta de procesado se evalúa mediante un índice de evaluación según el que se clasifican la manipulación de la sustancia y el potencial de exposición resultante del procesado. El notificante examinará la planta de procesado o la unidad correspondiente para determinar el índice de evaluación. Los elementos funcionales deben evaluarse uno a uno.

Los sistemas se consideran cerrados si la evaluación de todos los elementos funcionales disponibles corresponde al índice de evaluación 0,5 y si sólo están implicados elementos funcionales que son de tipo cerrado y estanqueidad comprobada y/o equipados de ventilación integrada por extracción. Además, el contacto directo de piel debe estar excluido.

En la lista de ejemplos, los elementos funcionales pertinentes van acompañados del indicador 0,5 en negrita.

Los elementos funcionales del tipo parcialmente abierto con sistema de ventilación por extracción de alta eficacia (también acompañados del indicador 0,5 pero no en negrita) no se consideran cerrados de acuerdo con los criterios fijados.

En el caso de los elementos funcionales a los que se asigne el índice de evaluación 1, no se garantiza el respeto del valor límite ni en todos los casos ni de forma permanente. Estos elementos funcionales son:

1 — tipo cerrado, estanqueidad no asegurada

1 — tipo parcialmente abierto con ventilación por extracción efectiva.

En el caso de los elementos funcionales a los que se asignen los índices de evaluación 2 y 4, no se garantiza el respeto del valor límite en todos los casos. Estos elementos funcionales son:

2 — de tipo parcialmente abierto, diseñado para funcionar con un sistema de ventilación por extracción simple

2 — abierto con sistema de ventilación por extracción simple

4 — tipo abierto o tipo parcialmente abierto

4 — ventilación natural.

La lista de ejemplos del cuadro 1 facilita la clasificación de los elementos funcionales. Los elementos funcionales no incluidos en la lista de ejemplos pueden clasificarse por analogía. A continuación puede clasificarse la planta o la unidad, utilizando el índice del elemento funcional que ha recibido el índice de evaluación más alto.

5.2. *Comprobación*

El uso de este criterio requiere el respeto de los parámetros fijados para el procesado así como el correcto funcionamiento de los controles citados en la lista de ejemplos (por ejemplo, la inspección y el mantenimiento).

6. Aplicación de un conjunto de ensayos simplificado

Si la autoridad competente acepta la solicitud del notificante para aplicar un CES, deberán suministrarse datos de los ensayos y/o estudios indicados en el punto 7.4 para el expediente técnico mencionado en el artículo 7. Conviene observar que a las cantidades inferiores a 1 tonelada/año les son aplicables los requisitos de ensayo habituales, recogidos en el anexo VIIB/VIIC.

Cuadro 1

Lista de ejemplos

Nº	Elemento funcional	Tipo de construcción	Ejemplos de tipo de construcción	Índice de evaluación		Explicaciones
				Sin	Con medidas adicionales	
1	2	3	4	5	6	7
1.	**Juntas estáticas**					
1.1.	**Juntas estáticas**	Conexiones inseparables	— Soldadura	**0,5**		
			— Soldadura blanda	**0,5**		
1.2.	**Juntas estáticas**	Conexiones separables	— Junta de borde soldado	**0,5**		— Reducir las conexiones al número requerido — Abrir conexiones lo menos posible — Realizar pruebas de escape antes de reanudar la operación — Usar nuevas juntas en caso de reanudar la operación con conexiones separadas — Si es posible, las bridas que deban abrirse por razones operativas no deben ser machihembras (peligro de alineamiento incorrecto)
			— Conexión de junta de corte y junta de unión ≤ DN 32	**0,5**		
			— Rosca NPT ≤ DN 50, Δ t ≤ 100 °C	**0,5**		
			— Conexión de junta de corte y junta de unión > DN 32	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*)**	
			— Rosca NPT > DN 50, Δ t > 100 °C	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*)**	
			— Brida machihembra con junta adecuada	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*)**	
			— Brida de proyección y receso, con junta adecuada	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*)**	
			— Brida con surco en V y la correspondiente junta en V	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*)**	
			— Brida con guía de junta lisa y juntas adecuadas	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*)**	

1	2	3	4	5	6	7
1.3.	**Juntas cuasiestáticas**					
1.3.1.	**Elementos de ajuste**	Dispositivos de sellado de árboles y ejes como válvulas esféricas, llaves de paso, válvulas, válvulas de mariposa y correderas de distribución	— Juntas de la caja prensaestopas	2	1 en caso de supervisión y reparación regulares	
			— Juntas de la caja prensaestopas con autoajuste (por resorte)	1	**0,5 estanqueidad técnica**	
			— Caja prensaestopas doble con junta de estanqueidad	1	0,5 con supervisión del sistema de presión de barrera	Mediante controles visuales regulares o equipos técnicos de control del procesado
			— Junta anular	1	**0,5 estanqueidad técnica**	
			— Junta de estanqueidad de la llave de paso	1	0,5 estanqueidad técnica garantizada mediante supervisión y reparación	
			— Junta de pistón	1	0,5 estanqueidad técnica	
			— Junta de fuelle	**0,5**		
			— Junta de diafragma	**0,5**		
			— Embrague electromagnético	**0,5**		
1.3.2.	**Otros**	Barras de control	— Juntas de la caja prensaestopas	2	1 en caso de supervisión y reparación regulares	
			— Juntas de la caja prensaestopas con autoajuste (por resorte)	1	**0,5 estanqueidad técnica**	
			— Caja prensaestopas doble con junta de estanqueidad	1	**0,5 con supervisión del sistema de presión de barrera**	Mediante controles visuales regulares o equipos técnicos de control del procesado
			— Junta anular	1		
			— Junta de pistón	1		
			— Junta de fuelle	**0,5**		
			— Junta de diafragma	**0,5**		
2.	**Juntas dinámicas**					
2.1.	**Juntas con elementos rotatoriosrevolving parts**	Sellado hermético	— Motor hermético	**0,5**		
			— Embrague electromagnético	**0,5**		
		Juntas que no son sin contacto	— Junta de cara axial única	1		
			— Junta de cara axial doble	1		

1	2	3	4	5	6	7
			— Junta de cara axial doble con barrera líquida	1	**0,5 con supervisión del sistema de presión de barrera comprobado regularmente 1 vez al día o, por ejemplo, equipos técnicos de control de procesado con alarma**	
			— Junta de la caja prensaestopas	2	1 en caso de supervisión y reparación regulares	
			— Junta de la caja prensaestopas con autoajuste (por resorte)	2	**0,5 estanqueidad técnica**	
		Juntas sin contacto	— Junta de laberinto	2		
			— Junta lubricada por gas	1	**0,5 con supervisión del flujo de gas**	
2.2.	**Juntas para elementos oscilantes**	— Junta de fuelle	— Válvulas de fuelle	**0,5**		
			— Bombas de pistón alternante con junta de fuelle	**0,5**		
		— Junta de diafragma	— Bombas de diafragma	**0,5**		
			— Válvulas de diafragma cónicas	**0,5**		
		— Copas	— Bombas alternantes	1		
			— Segmentos de engrase	1		
3.	**Puntos de transferencia de sustancias y de llenado**					
3.1.	**Para sustancias sólidas**					
3.1.1.	**Sacos**					
3.1.1.1.	**sacos** (vaciado)	Orificio de acceso abierto, envase abierto	— Vaciado manual	4	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 1 uso de emisiones reducidas, ninguna otra sustancia peligrosa presente 0,5 con equipo de ventilación de alta eficacia 0,5 usos sin emisiones(por ejemplo, lote principal sin abrasión)	Si el envase contiene alguna sustancia peligrosa, debe tenerse en cuenta debidamente

1	2	3	4	5	6	7
		Máquina de abertura y vaciado de los sacos			0,5 uso sin emisiones (por ejemplo, lote principal sin abrasión)	
		Máquina encapsulada de abertura y vaciado de los sacos con sistema integrado de ventilación por extracción		1	**0,5 compresión y embalaje de los sacos vacíos en zona aislada, garantía de estanqueidad mediante supervisión y reparación**	
3.1.1.2.	**Sacos** (llenado)	Llenado manual, llenado de sacos sin aislamiento	— Llenado manual	4	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 1 uso de emisiones reducidas, ninguna otra sustancia peligrosa presente 0,5 con equipo de ventilación de alta eficacia 0,5 uso sin emisiones (por ejemplo, lote principal sin abrasión)	
		Equipo de llenado de sacos	— Máquina de llenado de sacos con válvula, por ejemplo, embalador neumático, embalador de espiral, balanzas de llenado de precisión	4	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 0,5 con equipo de ventilación de alta eficacia	
			— Embalador al vacío	2	1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 0,5 con equipo de ventilación de alta eficacia	
			— Máquina de llenado de encapsulamiento total con sistema integrado de ventilación por extracción	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*)**	
			— Máquina de fabricación, llenado y sellado de bolsas	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*)**	
3.1.2.	**Bolsas grandes, recipientes a granel de tamaño medio**					

1	2	3	4	5	6	7
3.1.2.1.	**Bolsas grandes, recipientes a granel de tamaño medio** (vaciado)	Orificio abierto	— Vaciado manual	4	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 1 uso de emisiones reducidas, ninguna otra sustancia peligrosa presente 0,5 con equipo de ventilación de alta eficacia 0,5 uso sin emisiones (por ejemplo, lote principal sin abrasión)	
		Equipo de vaciado de bolsas grandes		4	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 1 uso de emisiones reducidas, ninguna otra sustancia peligrosa presente 0,5 con equipo de ventilación de alta eficacia 0,5 uso sin emisiones (por ejemplo, lote principal sin abrasión)	
3.1.2.2.	**Bolsas grandes, recipientes a granel de tamaño medio** (llenado)	Llenado de saccos grandes abiertos	— Llenado manual	4	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 1 uso de emisiones reducidas, ninguna otra sustancia peligrosa presente 0,5 con equipo de ventilación de alta eficacia 0,5 uso sin emisiones (por ejemplo, lote principal sin abrasión)	
		Equipo de llenado de bolsas grandes	— Llenado sin aislamiento	4	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 1 uso de emisiones reducidas, ninguna otra sustancia peligrosa presente 0,5 con equipo de ventilación de alta eficacia 0,5 uso sin emisiones (por ejemplo, lote principal sin abrasión)	

1	2	3	4	5	6	7
		Equipo de llenado de bolsas grandes	— Máquina de llenado de encapsulamiento total con sistema integrado de ventilación por extración	1	**0,5 con cabezas de llenado especiales y tecnología de cierre exenta de polvo (por ejemplo sellado lateral); prevención de goteo de las cabezas de llenado, estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación**	
			— Básculas para sacos grandes	4	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 1 uso de emisiones reducidas, ninguna otra sustancia peligrosa presente 0,5 con equipo de ventilación de alta eficacia 0,5 uso sin emisiones (por ejemplo, lote principal sin abrasión)	
3.1.3.	**Contenedores**					
3.1.3.1.	**Contenedores** (vaciado)	Con equipo de vaciado aislado		1	**0,5 si se asegura la estanqueidad mediante medidas especiales (por ejemplo, sistema controlado de conexión con cierre automático) y se cuenta con equipo integrado de ventilación por extracción, garantía de estanqueidad mediante supervisión y reparación (*)** 0,5 si se garantiza la estanqueidad mediante medidas especiales (por ejemplo, sistema controlado de conexión con cierre automático) y se cuenta con equipos de ventilación por extracción de alta eficacia, garantía de estanqueidad mediante supervisión y reparación	La junta de la cubierta del contenedor debe ajustarse a los requisitos del punto 1.2
		Contenedor abierto		4	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 0,5 con equipo de ventilación por extracción de alta eficacia	

1	2	3	4	5	6	7
3.1.3.2.	**Contenedor** (llenado)	Con equipo especial de llenado		1	**0,5 si se garantiza la estanqueidad mediante medidas especiales (por ejemplo, sistema controlado de conexión con cierre automático), garantía de estanqueidad mediante supervisión y reparación (*)**	
		Llenado sin aislamiento		4	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 0,5 con equipo de ventilación por extracción de alta eficacia, garantía de estanqueidad mediante supervisión y reparación (*)	
3.1.4.	**Bidones**	Con equipo de vaciado	— Cerrado	1	**0,5 si se garantiza la estanqueidad mediante medidas especiales (por ejemplo, sistema controlado de conexión con cierre automático) y se cuenta con equipo integrado de ventilación por extracción**	
3.1.4.1.	**Bidones** (vaciado)					
			— Transporte mecánico, por ejemplo, por transportador de espiral	4	0,5 si se garantiza la estanqueidad mediante medidas especiales (por ejemplo, sistema controlado de conexión con cierre automático) y se cuenta con equipo integrado de ventilación por extracción de alta eficacia	
			— Transporte neumático como, por ejemplo, por chorro de aire	4	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 0,5 con equipo de ventilación por extracción de alta eficacia 2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 0,5 con equipo de ventilación por extracción de alta eficacia	

1	2	3	4	5	6	7
		Contenedor abierto	— Transporte mecánico, por ejemplo, por transportador de espiral	4	2 con otro equipo de ventilación por extracción	
					1 con equipo de ventilación por extracción eficiente	
					0,5 con equipo de ventilación por extracción de alta eficacia	
			— Transporte neumático como, por ejemplo, por chorro de aire		2 con otro equipo de ventilación por extracción	
					1 con equipo de ventilación por extracción eficiente	
				4	0,5 con equipo de ventilación por extracción de alta eficacia	
3.1.4.2.	**Bidones** (llenado)	Con equipo especial de llenado		1	**0,5 si se garantiza la estanqueidad mediante medidas especiales (por ejemplo, sistema controlado de conexión con cierre automático) y se cuenta con equipo integrado de ventilación por extracción**	
		Llenado sin aislamiento		4	0,5 si se garantiza la estanqueidad mediante medidas especiales (por ejemplo, sistema controlado de conexión con cierre automático) y se cuenta con equipo integrado de ventilación por extracción de alta eficacia	
					2 otro equipo de ventilación por extracción	
					1 con equipo de ventilación por extracción eficiente	
					0,5 con equipo de ventilación por extracción de alta eficacia	
3.1.5.	**Vehículos-silo**					
3.1.5.1.	**Vehículos-silo** (vaciado)	Conductos fijos, brazo articulado		1	0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*), captación íntegra de residuos durante los procesos de desconexión y acoplamiento	
		Conexión de manguera	— Uso fijo (las mangueras y los acoplamientos de conexión son proporcionados por la empresa)	1	0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*), captación íntegra de residuos durante los procesos de desconexión y acoplamiento	

1	2	3	4	5	6	7
			— Otros usos (las mangueras y los acoplamientos de conexión son proporcionados por la empresa)	2	1 captación íntegra de residuos	
3.1.5.2.	**Vehículos-silo** (llenado)	Conductos fijos, brazo articulado		1	0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*) captación íntegra de residuos durante los procesos de desconexión y acoplamiento	
		Conexión de manguera	— Uso fijo (las mangueras y los acoplamientos de conexión son proporcionados por la empresa)	1	0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*) captación íntegra de resoduos durant los procesos de desconexión y acoplamiento	
			— Otros usos (las mangueras y los acoplamientos de conexión son proporcionados por la empresa)	2	1 Captación íntegra de residuos	
3.1.6.	**Elementos de entrada y salida**	Para silos, equipos de llenado, envases de material a granel	— Válvulas de mariposa	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*): limpieza regular**	
			— Grifos y llaves de paso	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*): limpieza regular**	
			— Correderas de distribución planas	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*): limpieza regular**	
			— Placas de las correderas	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*): limpieza regular**	
			— Válvula de presión con junta blanda	1		
			— Válvula de diafragma iris	1		
			— Válvula de manguera	1		
3.2.	**Puntos de transferencia de sustancias líquidas**					
3.2.1.	**Contenedores y bidones pequeños**					

1	2	3	4	5	6	7
3.2.1.1.	**Contenedores y bidones pequeños** (vaciado)	Conexiones fijas (conductos, conexiones de manguera, brazo articulado)	— Con desplazamiento o salida de gas en un punto seguro o transferencia a una planta de tratamiento o a una incineradora	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*), comprobación de que no hay escapes una vez echa la conexión, captación íntegra de residuos**	Por lo que se refiere a los elementos de conexión véase el punto 1
			— Sin desplazamiento de gas y sin salida de gas en un punto seguro	4		
		Bidones de embalaje abiertos	— Con bomba o manguera de bidón	4	1 en caso de que se trate de una construcción exenta de escapes y goteos y dotada de un equipo integrado de ventilación por extracción de alta eficacia	Comprobación regular del equipo de ventilación por extracción; el contenedor o bidón pequeño debe cerrarse inmediatamente después del proceso de llenado
		Vaciado en unidades cerradas	— Encapsulación	1	**0,5 con equipo integrado de ventilación por extracción y apertura y cierre de los bidones en unidad cerrada**	Comprobación regular del equipo de ventilación por extracción
3.2.1.2.	**Contenedores y bidones pequeños** (llenado)	Conexiones fijas (conductos, conexiones de manguera, brazo articulado)	— Con desplazamiento o salida de gas en un punto seguro o transferencia a una planta de tratamiento o a una incineradora	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*), comprobación de que no hay escapes una vez echa la conexión, captación íntegra de residuos**	Por lo que se refiere a los elementos de conexión véase el punto 1
			— Sin desplazamiento de gas y sin salida de gas	4	1 en caso de que se trate de una construcción exenta de escapes y goteos y dotada de un equipo integrado de ventilación por extracción eficiente	
		Bidones de embalaje abiertos	— Con manguera de llenado	4	0,5 ien caso de que se trate de una construcción exenta de escapes y goteos y dotada de un equipo integrado de ventilación por extracción de alta eficacia	Comprobación regular del equipo de ventilación por extracción; el contenedor o bidón pequeño debe cerrarse inmediatamente después de la operación de llenado
			— Encapsulación	1	**0,5 con equipo integrado de ventilación por extracción y cierre de los bidones en unidad cerrada**	Comprobación regular del equipo de ventilación por extracción

1	2	3	4	5	6	7
3.2.2.	**Camiones cisterna, vagones cisterna, grandes contenedores**					
3.2.2.1.	**Camiones cisterna, vagones cisterna, grandes contenedores**	Conexión fija como, p. ej., conductos fijos, conexiones de manguera, elementos de acero	— Con desplazamiento o salida de gas en un punto seguro o transferencia a una planta de tratamiento o a una incineradora	**1**	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*); comprobación de que no hay escapes una vez echa la conexión, captación íntegra de residuos**	Por lo que se refiere a los elementos de conexión véase el punto 1
			— Sin desplazamiento de gas y sin salida de gas	**4**		
		Otras conexiones de manguera		**2**	1 captación íntegra de residuos	
3.2.2.2.	**Camiones cisterna, vagones cisterna, grandes contenedores** (llenado)	Conductos fijos, conexiones con manguera, brazos articulados de acero	— Con desplazamiento o salida de gas en un punto seguro o transferencia a una planta de tratamiento o a una incineradora	**1**	0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación, comprobación de que no hay escapes una vez echa la conexión, captación íntegra de residuos	Los contenedores deben cerrarse inmediatamente después de la operación de llenado
			— Sin desplazamiento de gas y sin salida de gas	**4**		
		Llenado sin aislamiento	— Conducto de llenado	**4**	1 Con equipo de ventilación por extracción de alta eficacia, captación íntegra de residuos	Los contenedores deben cerrarse inmediatamente después de la operación de llenado
3.3.	**Gases procedentes de los puntos de transferencia de sustancias**					Por lo que se refiere a los elementos funcionales, véase el punto 1
3.3.1.	**Gases** (llenado y vaciado)			**1**	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*); comprobación de que no hay escapes una vez echa la conexión; con desplazamiento o salida de gas residual en un punto seguro o transferencia a una planta de tratamiento o a una incineradora**	Los sistemas cerrados, las partes de unidades y los elementos funcionales deben utilizarse, supervisarse y mantenerse de forma que sigan siendo técnicamente estancos al someterse a las tensiones mecánicas, químicas y térmicas que son de esperar en el tipo de operación previsto.

1	2	3	4	5	6	7
4.	**Puntos de toma de muestras**					
4.1.	**Muestreo abierto**		Válvula, llave	**4**	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción de alta eficacia	
4.2.	**Muestreo cerrado**			**1**	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación (*)**	El muestreo debe realizarse mediante un sistema de muestreo cerrado que evite escapes incontrolados del producto. Por escape incontrolado del producto se entiende: — salpicaduras de líquido durante el muestreo de elementos a presión — goteo de líquido de los elementos de conexión de los tubos de la unidad de muestreo — escape de vapores del producto — desbordamiento de los recipientes de muestreo
5.	**Almacenamiento en bidones**					
5.1.	**Sustancias sólidas, salvo ciertos explosivos**	Envases de transporte acordes a lo dispuesto en el acuerdo ADR	— Bidones, contenedorer	**0,5**		Con suficiente ventilación (regeneración de aire al menos dos veces)
			— Bolsas; sacos de plástico, material textil, papel y de varias capas	0,5		Con suficiente ventilación (regeneración de aire al menos dos veces)
5.2.	**Sustancias sólidas, ciertos explosivos (con nitroglicerina)**	Envases de transporte acordes a lo dispuesto en el acuerdo ADR		4	2 con otro equipo de ventilación por extracción 1 con equipo de ventilación por extracción eficiente 0,5 con equipo de ventilación por extracción de alta eficacia	
5.3.	**Líquidos**	Envases de transporte acordes a lo dispuesto en el acuerdo ADR	— Contenedores, bidones de metal, botes de latón, bidones de plástico, tubos, botes, contenedores	0,5		Con suficiente ventilación (regeneración de aire al menos dos veces)

1	2	3	4	5	6	7
5.4.	**Gases**	Envases de transporte acordes a lo dispuesto en el acuerdo ADR	Cilindros de gas compimiso, Contenedores de gas comprimido, Bidones de gas comprimido	1	**0,5 estanqueidad garantizada mediante supervisión y reparación**	Con suficiente ventilación (regeneración de aire al menos dos veces) Por lo que se refiere a los elementos funcionales, véase el punto 1. Los sistemas cerrados, las partes de unidades y los elementos funcionales deben utilizarse, supervisarse y mantenerse de forma que sigan siendo técnicamente estancos al someterse a las tensiones mecánicas, químicas y térmicas que son de esperar en el tipo de operación previsto

(*) La estanqueidad de las conexiones entre las unidades de la instalación y las partes del equipo puede garantizarse de forma permanente aplicando las medidas siguientes:

1) **Medidas de supervisión o inspección dirigidas a determinar y evaluar el estado real de la conexión separable, de acuerdo con la norma EN 13306 (en preparación).**

Estas medidas deberán aplicarse en momentos preestablecidos y según un plan que responda a las necesidades específicas de la empresa, al tipo de conexión y su construcción, así como a la naturaleza y propiedades de los agentes químicos transportados. Ejemplos de este tipo de medidas podrían ser:

— pruebas de estanqueidad,
— examen visual de la instalación que permita identificar fugas evidentes, como puntos de pérdida de líquidos, examen para localizar manchas, olores, ruidos, formación de hielo, etc.,
— inspección de la instalación mediante dispositivos móviles de detección y señalización de fugas (por ejemplo, tubos de detección de gas, detector de ionización de llama o detectores de gas portátiles),
— aplicación de agentes espumantes a las conexiones separables,
— utilización de detectores de gas para controlar la calidad del aire,
— utilización de un dispositivo automático de detección de fugas para los tubos articulados o tubos de carga.

2) **Medidas de reparación destinadas a recomponer el óptimo estado de la conexión separable, de acuerdo con la norma EN 13306 (en preparación).**

Las medidas exigibles deberán planificarse y aplicarse de forma individual, en función de los factores siguientes:

— sustancia peligrosa concreta;
— tipo y alcance de los daños,
— medidas de protección y de seguridad que deban adoptarse.

Antes de poner de nuevo en marcha la instalación, conviene someter las conexiones separadas a un conjunto completo de pruebas de estanqueidad.

ANEXO 8A

Cuando, de acuerdo con las disposiciones del anexo VII.A relativo a las sustancias intermedias, la autoridad competente haya autorizado la aplicación de un conjunto de ensayos simplificado a una sustancia química, los requisitos de la presente sección se reducirán como sigue:

— si la cantidad de sustancias comercializadas alcanza las 10 toneladas anuales por fabricante o si la cantidad total comercializada alcanza las 50 toneladas por fabricante, la autoridad competente exigirá la realización de todos los ensayos y estudios contemplados en los puntos 3 a 6 del anexo VII.A (a excepción de los ya llevados a cabo); además, la autoridad competente podrá exigir la realización de ensayos y estudios del nivel 1 relativos a los organismos acuáticos,

— si la cantidad de sustancias comercializadas alcanza las 100 toneladas anuales por fabricante o si la cantidad de sustancias comercializadas alcanza las 500 toneladas por fabricante, la autoridad competente exigirá la realización de los ensayos y estudios del nivel 1 relativos a la toxicidad para la reproducción. La autoridad competente podrá decidir que la clasificación de la sustancia como sustancia intermedia, lo que permite aplicar un conjunto de ensayos simplificado, constituye una buena razón para estimar que no son apropiados una o más de los ensayos y estudios, con excepción de los que se lleven a cabo en materia de toxicidad para la reproducción.

ANEXO 8B

Cuando la cantidad de sustancia comercializada alcance 1 000 toneladas por año y fabricante o cuando la cantidad total de sustancia comercializada alcance la cifra de 5 000 toneladas por fabricante; no se exigirán normalmente los estudios adicionales mencionados en el nivel 1 o 2. La autoridad Competente deberá considerar caso por caso los ensayos adicionales y podrá exigirlos incluyendo los establecidos en el nivel 1 y 2 de este anexo.